



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO. División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Formato SS-T

SOLICITUD DE TÉRMINO DE SERVICIO SOCIAL

Mtra. María Elena Contreras Garfias
Directora de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud
PRESENTE

Por este medio le informo del término del Servicio Social, cuyos datos son los siguientes :

| | | | | | | | |
|--------------------|-----|-----|-----|---------------------|-----|-----|-----|
| Fecha de Recepción | Día | Mes | Año | Fecha de Aprobación | Día | Mes | Año |
|--------------------|-----|-----|-----|---------------------|-----|-----|-----|

Datos del Alumno

| | |
|--|---|
| Nombre : Luis Daniel Regules Carrera | |
| Matrícula : 2123024539 | Licenciatura : Química Farmacéutica Biológica |
| Domicilio : AV. Cafetales (Eje 3), edificio n° 29, interior 201 CTM CULHUACAN Sección X 04939 Coyoacán | |
| Teléfono : 55 26 52 47 54 | Celular : 55 60 88 827 5 |
| Correo Electrónico : danielregcar@hotmail.com | CURP : RECL920716HGRGRS03 |

Datos del Proyecto

| | | | | | | | |
|--|------------------------------|-----|------|-------------------|-----|-----|------|
| Nombre del Proyecto : SÍNTESIS DE NANOPARTÍCULAS DE ORO ACOPLADAS A CISPLATINO Y SU EFECTO CITOTÓXICO A NIVEL CELULAR Y GENÓMICO. | | | | | | | |
| Lugar donde se realizó el Servicio Social : Laboratorio de Microbiología y Biología Molecular del Departamento de Atención a la Salud. | | | | | | | |
| Dependencia : UAM-Xochimilco, División Ciencias Biológicas y de la Salud. | | | | | | | |
| Entidad Federativa : Distrito Federal | | | | | | | |
| Municipio : Coyoacan | Localidad : Ciudad de México | | | | | | |
| Fecha de Inicio | Día | Mes | Año | Fecha de Término | Día | Mes | Año |
| | 31 | 5 | 2017 | | 1 | 12 | 2017 |
| PARA SER LLENADO POR LOS ASESORES | | | | | | | |
| Sector: 1.- Educativo | | | | Tipo: 2.- Interno | | | |
| Orientación: 8.- Salud, Alimentación Y Nutrición | | | | | | | |

| | |
|--|---|
| FIRMAS | |
| Dr. Jaime A. Bustos Martinez 8758 Asesor Interno Nombre, firma y No. Económico | Dr. Marco Antonio González López 08753724 Asesor Externo Nombre, firma y No. Económico |
| Luis Daniel Regules Carrera Alumno Nombre, firma | Vo. Bo. de la Comisión Nombre y firma de la persona que autoriza Dra. María Angélica Gutiérrez Nava |

México, CDMX a 25 de enero de 2020

Dr. Juan Esteban Barranco Florido

Jefe del Departamento de Sistemas biológicos

Por medio de la presente me permito comunicar a usted que el alumno:

Luis Daniel Regules Carrera, matricula 2123024539, concluyó el proyecto de servicio social: SÍNTESIS DE NANOPARTÍCULAS DE ORO ACOPLADAS A CISPLATINO Y SU EFECTO CITOTÓXICO A NIVEL CELULAR Y GENÓMICO.

Que se realizó en: Laboratorio de Microbiología y Biología Molecular del Departamento de Atención a la Salud, perteneciente a la División de Ciencias Biológicas y de la Salud de la Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco.

Ubicado en: el edificio G laboratorio 004 y edificio H laboratorio 008 del 31 de mayo al 01 de diciembre de 2017 bajo mi asesoría cubriendo un total de 480 horas.



ATENTAMENTE

Dr. Marco Antonio González López

No de cédula: 08753724

Ciudad de México a 25 de enero de 2020

Dr. Juan Esteban Barranco Florido

Jefe del Departamento de Sistemas Biológicos

Por medio de la presente me permito comunicar a usted que el alumno:

Luis Daniel Regules Carrera, matrícula 2123024539, concluyó el proyecto de servicio social: SÍNTESIS DE NANOPARTÍCULAS DE ORO ACOPLADAS A CISPLATINO Y SU EFECTO CITOTÓXICO A NIVEL CELULAR Y GENÓMICO.

Que se realizó en: Laboratorio de Microbiología y Biología Molecular del Departamento de Atención a la Salud, perteneciente a la División de Ciencias Biológicas y de la Salud de la Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco.

Ubicado en: el edificio G laboratorio 004 y edificio H laboratorio 008 del 31 de mayo al 01 de diciembre de 2017 bajo mi asesoría cubriendo un total de 480 horas.

ATENTAMENTE



Dr. Jaime A. Bustos Martínez
No. ec.8758



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO**

PROYECTO ESPECÍFICO

SÍNTESIS DE NANOPARTÍCULAS DE ORO ACOPLADAS A CISPLATINO Y SU EFECTO
CITOTÓXICO A NIVEL CELULAR Y GENÓMICO.

PROYECTO GENÉRICO

OBTENCIÓN DE MATERIAS PRIMAS, PRINCIPIOS ACTIVOS, MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS BIOLÓGICOS

PRESENTA

Luis Daniel Regules Carrera

ASESORES

Dr. Jaime Amadeo Bustos Martínez No. Económico 8758

Dr. Marco Antonio González López Cedula: 08753724

**Laboratorio de Microbiología y Biología Molecular del
Departamento de Atención a la Salud**

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| Introducción | 4 |
| Capítulo I: Marco Teórico | 5 |
| A. Cáncer a nivel global..... | 5 |
| B. Cáncer en México | 6 |
| 1. cáncer en niños..... | 6 |
| 2. Cáncer en jóvenes adultos..... | 6 |
| 3. Cáncer en adultos..... | 6 |
| 4. Cáncer en adultos mayores..... | 7 |
| C. Tipos de cáncer | 7 |
| 1. Cáncer cervicouterino..... | 7 |
| 2. Virus de papiloma humano..... | 8 |
| 3. Cáncer gástrico | 8 |
| D. <i>Cáncer a nivel molecular</i> | 8 |
| E. Diagnóstico de cáncer | 9 |
| F. Tratamiento del cáncer | 10 |
| 1. Magnitud de la enfermedad y diagnostico..... | 10 |
| 2. Plan terapéutico..... | 11 |
| 3. Dolor..... | 12 |
| 4. Náuseas..... | 12 |
| G. Radio terapia..... | 13 |
| 1. La molécula de DNA como objetivo del efecto biológico de la radioterapia.. | 13 |
| 2. Muerte celular..... | 14 |
| H. Cirugía | 15 |
| 1. La cirugía puede ser abierta o invasiva en forma mínima..... | 16 |
| 2. Riesgos de la cirugía..... | 16 |
| 3. Infección | 16 |

| | |
|---|-----------|
| I. Quimioterapia antineoplásica (CITOSTÁTICOS)..... | 16 |
| 1. Cis Platino | 17 |
| J. La nanotecnología como alternativa terapéutica | 19 |
| 1. La nanotecnología | 19 |
| 2. Alternativa de liberación de fármacos..... | 20 |
| 3. Orientación pasiva | 20 |
| 4. Orientación activa | 22 |
| 5. Nanopartículas como vehículos de liberación de fármacos..... | 23 |
| 6. Nanomateriales..... | 24 |
| 7. nanomateriales basados en carbono..... | 24 |
| 8. Nanotubos de carbón..... | 25 |
| 9. Sistemas de micelas poliméricas..... | 25 |
| 10. Liposomas..... | 26 |
| 11. Dendrímeros..... | 26 |
| 12. Nanopartículas de oro..... | 27 |
| Capítulo II: Planteamiento del problema..... | 28 |
| I. Hipótesis..... | 28 |
| II. Objetivo general..... | 28 |
| III. Objetivos particulares..... | 28 |
| Capítulo III: Desarrollo experimental..... | 29 |
| I. Metodología utilizada | 29 |
| A. Síntesis de nanopartículas..... | 29 |
| B. Caracterización de las nanopartículas de oro..... | 29 |
| 1. Espectroscopia de luz ultravioleta-visible (UV-VIS)..... | 29 |
| 2. Espectroscopia infrarroja..... | 29 |

| | |
|---|-----------|
| 3. Espectroscopia de Dispersión de Energía de Rayos X (SEM/EDS)..... | 30 |
| C. Cultivo celular | 30 |
| 1.Determinación de la DL ₅₀ | 31 |
| Capítulo IV: Resultados y Discusión..... | 32 |
| I. Espectroscopia de luz ultravioleta-visible (UV-VIS)..... | 33 |
| II. Caracterización de las nanopartículas por FTIR | 33 |
| III. Caracterización de las nanopartículas por espectroscopia de dispersión de energía de rayos X (SEM/EDS) | 34 |
| IV. Determinación de la DL ₅₀ | 35 |
| Conclusiones..... | 38 |
| Bibliografía..... | 39 |

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una enfermedad multifactorial, es la principal causa de muerte a nivel mundial, en el caso de México el cáncer es una enfermedad de gran incidencia, mortalidad y que se ha incrementado debido al aumento en la esperanza de vida de la población mexicana. El cáncer cervicouterino y el de mama son la principal causa de muerte en las mujeres mientras que, en el hombre, el cáncer de próstata es la principal causa de muerte (López-Goerne et al, 2013).

El cáncer como enfermedad es tratada a través de cirugía, radioterapia, quimioterapia o una combinación de estas terapias, estos tratamientos tienen por objetivo eliminar a las células cancerosas. Sin embargo, al carecer de especificidad también dañan a las células normales lo que trae como consecuencia afectaciones a nivel de órganos como riñón, piel, sistema nervioso central lo que constituye los efectos secundarios no deseados y que en última instancia afectan la calidad de vida del paciente lo que también puede desencadenar en su muerte (López-Goerne et al, 2013).

Por ejemplo en cuanto a la quimioterapia se emplea en agente anticancerígeno Cisplatino cuyo mecanismo de acción no está totalmente dilucidado pero se tiene evidencia de que forma aductos con el material genético (ADN) lo que inhibe sus procesos normales de replicación y transcripción llevando a la célula a su muerte por apoptosis, sin embargo el cisplatino es un compuesto que no solo ataca a las células cancerosas sino también a las células normales por lo que los efectos secundarios terminaran dañando al paciente (Díaz-Rubio et al, 2000).

Ante esta situación es necesario buscar terapias alternativas que nos ayuden a combatir y eliminar el cáncer sin dañar a las células normales o disminuyendo los efectos secundarios no deseados, una terapia alternativa se basa en el uso de la nanotecnología, en específico, el uso de nanopartículas con la capacidad de transportar fármacos. Se ha empleado el oro como nanopartícula ya que es inocuo para las células, además su proceso de síntesis es sencillo y podemos determinar su tamaño (Díaz-Rubio et al, 2000).

MARCO TEÓRICO

A. Cáncer a nivel global

El término cáncer engloba a más de 100 diferentes enfermedades que tienen como característica principal el rápido y desordenado crecimiento de células anormales (Bustamante, et al, 2012).

El cáncer es la segunda causa de muerte a nivel mundial. En 2018 (WHO, 2018) menciona que se registraron 9.6 millones de muertes, es decir, una de cada seis muertes se debe al cáncer. El cáncer de pulmón, próstata, colorrectal, estómago e hígado son los tipos más comunes de cáncer en hombres, mientras que el cáncer de mama, colorrectal, pulmonar, cervical y tiroideo son los más comunes entre las mujeres (WHO, 2018).

En 2018 las regiones de África, Asia y América latina presentaron 1 055 172, 8 750 932 y 1 412 732 millones de nuevos casos de cáncer respectivamente. Las muertes asociadas a esta enfermedad son 693 487, 5 477 064 y 672 758 respectivamente, el continente asiático es el que presenta las cifras más altas en mortalidad. Dentro de las defunciones por consecuencia de cáncer el sector que lleva la peor parte es el género femenino con más del 50 % de las defunciones (WHO, 2018).

Sólo en los Estados Unidos de América, en los hombres, los casos de cáncer de mayor incidencia es el de próstata con 191 640 nuevos casos, los pulmones y los bronquios 132 620 con nuevos casos, el colon y el recto 172 530 y el sistema urinario con 100 920 casos. En las mujeres, la prevalencia de cáncer es más alta en los senos, pulmones y bronquios con 246 660 nuevos casos, colon y recto 132 400 nuevos casos, cuerpo uterino 108 890 con nuevos casos y tiroides con 50 530 nuevos casos. Estos datos indican que el cáncer de próstata y el cáncer de mama constituyen una parte importante del cáncer en hombres y mujeres, respectivamente (Hosseini, et al, 2017; Siegel, et al, 2016).

Debido a que se calcula que en las siguientes dos décadas los casos nuevos de cáncer aumenten 63.4%% (WHO, 2018), las acciones para su prevención y

tratamiento han cobrado especial relevancia en los sistemas de salud, al tratarse de una enfermedad crónico-degenerativa, los costos de la lucha contra esta patología son muy altos.

B. Cáncer en México

1. Cáncer en niños

El cáncer en órganos hematopoyéticos es la principal causa de muerte en la población infantil afectada por algún tipo de cáncer. En México el 50% de las defunciones por cáncer en poblaciones que se encuentran entre los 0 y 17 años, son causadas por tumores en órganos hematopoyéticos. Seguido de cáncer en encéfalo que ocupa el segundo lugar entre las cinco principales causas de mortalidad por neoplasias malignas en la población, en el periodo de 2011 a 2016 (INEGI, 2017).

2. Cáncer en jóvenes adultos

La población mexicana que se encuentra entre los 18 y 29 años presentó decesos que van de 21.7- 30.9 % del total de decesos por tumores malignos en el periodo de 2011-2016. Las neoplasias en órganos reproductores (ovario y testículos) son la segunda causa de defunciones de personas que se encuentran en este periodo de edad, en caso de los varones, los decesos registrados son de dos a uno versus el sector femenino por este tipo de neoplasias (INEGI, 2017).

3. Cáncer en adultos

Una de las causas de desarrollo de cáncer, son los estilos de vida que la población no ha podido erradicar, aunado a los factores ambientales. En México de 2011 a 2016, el top 5 de cáncer que sobresalen en la mortalidad de personas que se encontraban entre los 30 y 59 años son: Tumores malignos de los órganos digestivos, con 3 de cada 10 muertes por cáncer. Cáncer de órganos genitales femeninos, fue la causa de 3 de cada 10 decesos en este sector de la población, Tumor maligno de mama, esta neoplasia fue la causante de dos de cada diez muertes por neoplasias en mujeres. Cáncer en órganos hematopoyéticos y los tumores malignos de los

órganos respiratorios e intratorácicos (cáncer de pulmón) que en varones marcó el deceso de 5 muertes por cada 100 habitantes (INEGI, 2017).

4. Cáncer en adultos mayores

El deterioro de la salud per se en los adultos mayores, aunado a los estilos de vida adoptados a lo largo de su vida, nos da una proyección de los principales tipos de neoplasias que son causa de los mayores números de defunciones en adultos mayores. El cáncer en órganos digestivo causo en el periodo de 2011 a 2016, 3 de cada 10 muertes y 4 de cada 10 muertes en mujeres y varones respectivamente. En varones que van de 60 años en adelante, el cáncer testicular fue el causante de 2 de cada 10 muertes por algún tipo de tumor (INEGI, 2017).

C. Tipos de cáncer

1. Cáncer Cervicouterino

Las enfermedades neoplásicas y en particular el cáncer cervicouterino (CaCu) han sido reconocidas a nivel mundial como un problema de salud pública. La infección por virus de papiloma humano (VPH) de alto riesgo es una condición necesaria para el desarrollo de una lesión cervical, pero sólo una fracción de las lesiones precursoras progresan a cáncer invasor. Esto implica que se requiere la presencia de factores adicionales, además del tipo viral, para aumentar las probabilidades de progresión a cáncer invasor (Hernández, et al, 2015).

El cáncer (CaCu), produce alrededor de 231,000 muertes al año, 80% de las cuales ocurre en países en vías de desarrollo, presentándose como la primera o segunda causa de mortalidad por cáncer en mujeres. La incidencia en el año 2000 en el mundo es de 466,000 casos nuevos con un estimado de 370,000 casos en, países en vías de desarrollo, entre 95 y 99% de estos casos se encuentra asociado con el virus del papiloma humano (VPH) y se han identificado, al menos, 200 tipos clasificados en 16 grupos, de los cuales los tipos 16 y 18 son considerados como carcinogénicos y el 31 y 33 como probablemente carcinogénicos. El VPH ha llegado a ser una de las causas más comunes de enfermedad transmitida sexualmente en el mundo (Tovar, et al, 2008).

2. Virus de papiloma humano

La infección genital por VPH es considerada como una de las infecciones más frecuentes de transmisión sexual (ETS) en la población mundial, presente sobre todo en mujeres jóvenes, aunque también están ampliamente difundidas entre adultos que han sido sexualmente activos. La infección del epitelio escamoso del tracto genital por diferentes tipos de VPH se manifiesta en forma clínica, subclínica o latente. La infección clínica por VPH se define como cualquier lesión visible en el epitelio o que causa síntomas. La infección subclínica no causa síntomas y puede diagnosticarse solo con ayuda del colposcopio o microscopio, mientras que la infección latente no se asocia con anormalidades del epitelio escamoso y puede ser detectada solo por virología (Hernández, et al, 2015).

3. Cáncer Gástrico

El cáncer esofágico es una neoplasia maligna cada vez más frecuente y en extremo letal. En 2017 se diagnosticó en 16 940 estadounidenses y ocasionó 15 690 muertes. El cáncer gástrico es la neoplasia más frecuente del tubo digestivo en todo el mundo. El término cáncer gástrico se refiere a los adenocarcinomas del estómago, que representan un 95% de los tumores malignos de este órgano (Mayer, et al ,2018).

Los síntomas más frecuentes de cáncer de estómago son: dolor epigástrico e indigestión, anorexia, pérdida ponderal, vómitos o hematemesis, melena, disfagia, lesión ocupante del abdomen, diarrea y esteatorrea. Los síntomas son inespecíficos. No existen signos o síntomas patognomónicos del carcinoma gástrico. Las llamadas manifestaciones clásicas corresponden a una fase avanzada de la enfermedad. La inespecificidad de los síntomas tempranos es una de las razones de la frecuencia del diagnóstico tardío (Mayer, et al ,2018).

D. CÁNCER A NIVEL MOLECULAR

El cáncer se produce por una serie de mutaciones sucesivas en los genes, de modo que estas mutaciones cambian las funciones celulares. Los compuestos químicos tienen un papel determinante al formar mutaciones genéticas y células cancerosas.

Curiosamente, las sustancias químicas ambientales con propiedades cancerígenas influyen directa o indirectamente en el citoplasma y el núcleo de las células, y conducen a trastornos genéticos y mutaciones genéticas. Los virus, las bacterias y los rayos de radiación son otros factores de carcinogénesis, que comprenden aproximadamente el 7% de todos los cánceres. En general, el cáncer interrumpe las reacciones celulares y da como resultado la disfunción de los genes vitales. Esta alteración es afectiva en el ciclo celular y conduce a una proliferación anormal (Hossein, et al, 2017).

La epigenética es una situación dinámica durante el estudio del destino celular y las modificaciones epigenéticas, como la metilación del ADN, las modificaciones de las histonas y la posición del nucleosoma, que desempeñan un papel importante en la formación del cáncer (Seyed, et al, 2017). Las células cancerosas se caracterizan por una gran reducción en la metilación del ADN (aproximadamente 56% de reducción en la cantidad total de 5-metil citosina). La reducción global del H4K16 monoacetilado forma la mayoría de las modificaciones de histonas en células cancerosas. Todas las familias de proteínas modificadoras de cromatina están asociadas con el cáncer, aunque en la mayoría de los casos, los mecanismos moleculares subyacentes a sus funciones permanecen desconocidos. (Hossein, et al, 2017).

E. Diagnóstico de cáncer

El diagnóstico de cáncer depende de manera principal de métodos con penetración corporal, uno de los métodos más usados es, la obtención de tejidos para biopsia, ningún método de diagnóstico no penetrante basta para definir un cuadro patológico como cáncer. En algunas situaciones clínicas excepcionales (como nódulos en tiroides), una técnica aceptable para el diagnóstico es la aspiración con aguja fina, pero el diagnóstico por lo común depende de la obtención de tejido adecuado para permitir la valoración cuidadosa de la arquitectura histológica del tumor, su gravedad y carácter invasor, para generar más información de índole molecular para diagnóstico, como la expresión de los marcadores de superficie o proteínas intracelulares que tipifican a un cáncer particular. Un número cada vez mayor de

datos vincula la expresión de algunos genes con el pronóstico y la respuesta al tratamiento (Lorenzo, et al, 2008).

Una vez que se ha diagnosticado positivamente cáncer, la mejor opción es emprender un tratamiento de manera interdisciplinaria que incluya médicos, oncólogos, farmacéuticos y trabajadores sociales, esto con el fin que colaboren en cercanía con el paciente y su familia (Lorenzo, et al, 2008).

F. Tratamiento del cáncer

El conjunto de tratamientos que se emplean en contra del cáncer se denomina de forma genérica, tratamiento antineoplásico. Dentro de este conjunto, la quimioterapia antineoplásica (citostáticos) agrupan diversos fármacos: derivados naturales, antibióticos, etc., que actúan sobre las células tumorales de forma característica, inhibiendo el crecimiento celular, y se diferencian por su modo de actuación de otros tratamientos como los hormonales, los inmunomoduladores o las nuevas terapias biológicas (Lorenzo, et al, 2008).

1. Magnitud de la enfermedad y diagnóstico

La prioridad del tratamiento hacia el paciente después del diagnóstico del cáncer es valorar la magnitud o extensión del trastorno. La posibilidad de la cura de una neoplasia es inversamente proporcional al volumen tumoral (Kasper et al., 2016).

En la mayoría de los cánceres, la magnitud de los cánceres se valora con métodos y técnicas diagnósticas penetrantes y no penetrantes, proceso llamado estadificación. Se conocen dos tipos de estadificación; la estadificación clínica, la cual se basa en la exploración física, práctica de radiografías, gammagrafías, tomografía computarizada y otros métodos de imagen; la estadificación patológica toma en consideración la información obtenida durante algún procedimiento quirúrgico que debe incluir palpación transoperatoria, extirpación de ganglios regionales, tejido vecino al tumor o de ambos sitios, e inspección y estudio histopatológico de órganos que a menudo afecta la propagación de la neoplasia. (Kasper et al., 2016).

La estadificación patológica incluye el análisis histológico de todos los tejidos extirpados durante el procedimiento quirúrgico. La estadificación quirúrgica puede realizarse como una técnica independiente o hacerse en el momento de la extirpación quirúrgica definitiva del tumor primario. Es útil para orientar en la valoración del estadio tumoral el conocimiento de la predilección de tumores particulares por la propagación a órganos vecinos o distantes (Kasper et al., 2016).

La información obtenida durante la estadificación se utiliza para definir la extensión de la enfermedad en la forma localizada; si se ha propagado fuera del órgano de origen hasta sitios regionales, pero no distantes, o en la forma de metástasis a zonas distantes (Kasper et al., 2016).

2. Plan terapéutico

Una vez definida la magnitud de la enfermedad y el pronóstico médico, el grupo multidisciplinario de profesionales de la salud en conjunto con el enfermo que presenta neoplasia, deciden si el tratamiento es curativo o paliativo. Dependiendo del tipo de cáncer, se predicen mejores resultados con quimioterapia o radioterapia aplicadas antes del tratamiento quirúrgico seleccionado, a esto se le conoce como tratamiento neocomplementario. A veces se necesita la aplicación seriada de la quimioterapia y de la radioterapia, y en otras ocasiones de manera simultánea. Lo ideal es que el plan terapéutico cumpla con lo establecido en un protocolo y que se valoren alternativas al tratamiento seleccionado (Hoffman, et al 2020).

Los marcadores tumorales son usados frecuentemente para el tratamiento de algunas neoplasias. Algunos tumores inducen la producción de marcadores que se miden en suero u orina, y en pacientes con neoplasias ya definidas, el aumento o decremento de estos marcadores se vincula a con el incremento o decremento de volúmenes de células tumorales, esto con la finalidad de cuantificar la respuesta al o los tratamientos seleccionados (Hoffman, et al 2020)

Una de las causas por la cual los pacientes abandonan el o los tratamientos es la depresión. La depresión puede ser causada por náuseas, dolor, nutrición etc.

El índice de depresión en personas con cáncer a nivel global es 25%, el cuadro más común que se observa en personas con depresión a causa de cáncer es; depresión del ánimo (disforia), pérdida del interés por placeres (anhedonia), aunado a la existencia de tres o más de los siguientes síntomas: cambios de apetito, problemas de sueño, agitación psicomotora, fatiga, sentimientos de culpabilidad o inutilidad, incapacidad de concentración e ideas suicidas (Hoffman, et al 2020).

3. Dolor

El dolor puede tener varias causas. En cerca de 70% de los casos se origina por el propio tumor (por invasión de huesos, nervios, vasos sanguíneos o membranas mucosas, obstrucción de una víscera hueca o un conducto). En 20% de los casos, el dolor se vincula con algún método quirúrgico o medico invasivo; con lesión por radiaciones (mucositis, enteritis o daño de plexo o medula espinal), o por afectación de la quimioterapia (mucositis, neuropatía periférica, flebitis, necrosis aséptica de la cabeza femoral e inducida por corticosteroides) (Kasper et al., 2016).

4. Nauseas

La emesis en el canceroso suele causarse por la quimioterapia y su intensidad se puede anticipar de acuerdo con los fármacos utilizados para combatir el cáncer. Se han identificado tres formas de emesis, con base en el momento en que surgen en relación con el hecho nocivo. La emesis aguda es la variedad más frecuente y se observa en termino de 24 h del tratamiento. La emesis tardía se presenta uno a siete días después del tratamiento; es rara, pero por lo general se presenta después de la administración de cisplatino. La emesis anticipatoria se produce después de administración de antineoplásicos y representa una respuesta condicionada a estímulos visuales y olfatorios vinculados desde antes con la administración (De Cherney, et al 2014).

La emesis aguda es la forma más conocida. Los estímulos que activan las señales en la zona de los quimiorreceptores en el bulbo, la corteza cerebral y zonas periféricas en vías intestinales, permiten que se estimule el centro del vomito en la medula, centro motor encargado de coordinar la actividad secretora y la contracción

muscular que culmina en el vómito. Los receptores que participan en el proceso, incluidos dopamina, serotonina, histamina, opioides y receptores de acetilcolina. Los antagonistas de receptores de serotonina como el ondansetron y el granisetron son los productos más eficaces contra los fármacos más emetógenos, pero son productos costosos (De Cherney, et al 2014).

G. Radio terapia

La radioterapia se utiliza para el tratamiento definitivo o paliativo del cáncer, y se puede definir como la administración terapéutica de radiación a un tejido blanco, lo cual produce daño al tejido. La radiación causa la desintegración del DNA y genera radicales libres a partir de las células que puede dañar las membranas, proteínas y organelos celulares. Tal radiación puede ser electromagnética o en partículas, en ambos casos transfieren energía a los electrones o núcleos de los átomos meta (De Cherney, et al 2014).

1. La molécula de DNA como objetivo del efecto biológico de la radioterapia

La molécula de DNA es el objetivo del efecto biológico que tiene la radiación en la célula de mamífero. El daño del DNA se extiende a sus hélices, bases y enlaces cruzados, pero el daño característico es la rotura del DNA monocatenario y, principalmente, el bicatenario. Las roturas bicatenarias provocan fragmentación del DNA cuando se forman dos o más roturas y cuando las células intentan repararlas. Las piezas de DNA se reúnen de forma incorrecta, lo cual genera transmutación, mutación o amplificación génica y, al final, la muerte de la célula (Hoffman, et al 2020)

La radiación electromagnética es energía que se transmite a la velocidad de la luz a través de campos eléctricos o magnéticos oscilantes. La energía contenida en estos campos se puede describir como unidades separadas que se conocen como fotones. La energía de cada fotón es proporcional a la frecuencia de la onda asociada con ese fotón. Debido a que la radiación con una longitud de onda más corta tiene mayor frecuencia, transmite mayor energía por fotón, lo cual permite la penetración en los tejidos. Las formas más relevantes en un sentido clínico de la radiación

electromagnética son los rayos X y los rayos gamma (γ). Para las aplicaciones terapéuticas, los rayos X se producen en forma mecánica a través de aceleradores lineales que aceleran a los electrones hasta energías muy elevadas. Entonces, estos electrones golpean un blanco, generalmente tungsteno, dentro del acelerador para producir un haz de rayos X que se dirige al paciente. Los rayos gamma se producen por el deterioro de sustancias radioactivas. En la actualidad, los radioisótopos más utilizados en la oncología ginecológica son el cesio 137 y el iridio 192 (DeCherney, et al 2014).

La radiación de partículas utiliza partículas subatómicas (electrones, neutrones, protones), en lugar de fotones, para administrar la dosis de radiación. En comparación con la radiación electromagnética, el tratamiento con haces de partículas permite una localización más precisa de la dosis y una mejor distribución de la dosis según la profundidad (DeCherney, et al 2014).

2. Muerte celular

Las dos vías principales de muerte celular después de la radiación son apoptosis y catástrofe mitótica. Se considera que el mecanismo más frecuente después del contacto con la radiación es la catástrofe mitótica. Con ella, las células con un DNA dañado entran de manera prematura en mitosis, antes de que el DNA se pueda reparar, y mueren en su intento por completar los siguientes 2 o 3 ciclos mitóticos. La apoptosis, o muerte celular programada, sucede después de una sobrecarga fisiológica intracelular, como la rotura irreparable de la doble hélice inducida por la radiación. En cuestión de horas se manifiesta una serie de acontecimientos que provocan la formación de ampollas en la membrana, así como de cuerpos apoptóticos en el citoplasma, condensación de la cromatina, fragmentación nuclear y escalamiento del DNA (DeCherney, et al 2014).

Efectos secundarios de la radioterapia

| Parte del cuerpo en tratamiento | Efectos secundarios posibles |
|---------------------------------|---|
| Pelvis | <ul style="list-style-type: none">• Caída del pelo• Cambios en la piel• Cambios urinarios y de vejiga• Cansancio• Diarrea• Náuseas y vómitos• Problemas de fecundidad (hombres)• Problemas de fecundidad (mujeres)• Problemas sexuales (hombres)• Problemas sexuales (mujeres) |
| Estómago y abdomen | <ul style="list-style-type: none">• Caída del pelo• Cambios en la piel• Cambios urinarios y de vejiga• Cansancio• Diarrea• Náuseas y vómitos |

Cuadro No 1 Fuente: NCI (2020) [https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/radioterapia/efectos-secundarios\(noviembre,2020\)](https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/radioterapia/efectos-secundarios(noviembre,2020))

H. Cirugía

La cirugía es la forma más efectiva de tratar el cáncer. En la actualidad, al menos 40% de los pacientes oncológicos se cura con una intervención quirúrgica. Por desgracia, un porcentaje elevado de pacientes con tumores sólidos (quizá 60%) tiene enfermedad metastásica no accesible para su ablación. Sin embargo, incluso cuando la enfermedad no es curable con la cirugía sola, la extirpación del tumor produce beneficios importantes, como el control local de la neoplasia, conservación de la función del órgano, citorreducción que permite que la terapéutica subsiguiente funcione mejor y además aporta información para la estadificación de la enfermedad. Por lo general, la cirugía oncológica con intención curativa se planea para extirpar el tumor completo con un margen adecuado de tejido normal (el margen varía con el tumor y el sitio anatómico); tocar lo menos posible la lesión para prevenir la diseminación sanguínea y linfática, y disminuir el riesgo quirúrgico (Sausville, et al 2018).

1. La cirugía puede ser abierta o invasiva en forma mínima.

En la cirugía abierta, el cirujano hace un corte grande para extirpar el tumor, algo de tejido sano, y quizá algunos ganglios linfáticos cercanos.

En la cirugía invasiva en forma mínima, el cirujano hace unos pocos cortes pequeños en vez de uno grande. Inserta un tubo largo, delgado, con una cámara pequeña en uno de los cortes pequeños. Este tubo se llama laparoscopio. La cámara proyecta imágenes del interior del cuerpo a una pantalla, la cual permite al cirujano ver lo que está haciendo. Él usa instrumentos especiales de cirugía que se insertan por los otros cortes pequeños para extirpar el tumor y algo de tejido sano (Sausville, et al 2018).

2. Riesgos de la cirugía

Dolor

Después de la operación, la mayoría de la gente experimenta dolor en la zona del cuerpo en donde se operó. Cuánto dolor sentirá usted depende de la extensión de la cirugía, de la parte de su cuerpo en donde tuvo la operación y de la percepción del dolor por parte del paciente. (Sausville, et al 2018).

Infección

Una infección es otro problema que puede suceder durante o después de la cirugía. Para ayudar a evitar una infección posterior a la intervención, se deben de seguir las instrucciones de los profesionales para cuidar del área en donde tuvo la intervención quirúrgica (Sausville, et al 2018).

.

I. Quimioterapia antineoplásica (CITOSTÁTICOS)

Los citostáticos clásicos son fármacos con diferentes mecanismos de acción, tienen en común la capacidad de ocasionar una alteración en el ciclo celular, que provoca

la muerte celular por disminuir la capacidad de proliferación. Este efecto no es selectivo sobre la célula tumoral; se producirá toxicidad sobre los tejidos del organismo que se encuentran en rápido crecimiento. Entre los tejidos más afectados están la piel y las faneras (producción de alopecia y alteraciones cutáneas), las mucosas (úlceras bucales, estomatitis, diarrea), la médula ósea (leucopenia, trombocitopenia y anemia) y las células germinales (esterilidad, habitualmente transitoria). Las náuseas y el vómito son algunos de los efectos secundarios más llamativos y temidos por el paciente oncológico. La frecuencia de la aparición depende de los fármacos utilizados, ya que cada uno de ellos presenta diferente potencia emetógena (Lorenzo, et al, 2008).

Los fármacos antineoplásicos presentan diferentes mecanismos de acción sobre la célula tumoral. Un mismo fármaco puede tener más de un modo de acción, aunque habitualmente predomina uno de ellos. Los principales mecanismos de acción son:

Inhibición de las moléculas complejas (ADN, RNA) mediante la introducción de falsos metabolitos o inhibición enzimática.

- Creación de reacciones de alquilación (agentes alquilantes).
- Intercalación de moléculas en el ADN y unión a las topoisomerasas I y II.
- Alteración del funcionamiento del huso mitótico.
- Inhibición de la función de proteínas y aminoácidos.
- Creación de radicales libres.
- Utilización de radiaciones ionizantes.
- Antagonismo receptorial.
- Efecto antiangiogénico.
- Modificaciones de la respuesta biológica: interferones, interleucinas.

1. Cis Platino

Los derivados del Cis Platino (Cis Pt) son un grupo de fármacos de gran importancia en el tratamiento del cáncer, ya que un gran número de pacientes puede alcanzar la curación tras su administración.

A principios de 1978, el cisplatino fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) como un agente antitumoral. El Cis Pt presenta un átomo de platino con átomos de cloro (en posición cis) y dos grupos amino. Se administra por

vía intravenosa. Una vez que alcanza el citoplasma celular, se activa al modificar los cloros por los iones hidroxilos. El fármaco se une a la molécula de ADN formando puentes intercatenarios e intracatenarios mediante enlaces covalentes (doble alquilación). El resultado es la alteración de la configuración tridimensional de la molécula de ADN. El cisplatino también puede unirse a proteínas nucleares y plasmáticas. Es un fármaco no específico del ciclo celular (puede actuar sobre la fase G0), pero más activo en la fase G1 (Lorenzo, et al, 2008).

El complejo modelo de metabolización que presenta se ha relacionado con las posibles toxicidades que ocasiona. Es el fármaco con más alto potencial de emetogenicidad (náuseas y vómito); comienza a las 1-2 horas del inicio del tratamiento y el efecto se mantiene hasta 48 horas después de su administración (Lorenzo, et al, 2008).

La toxicidad neurológica es dependiente de la dosis y acumulativa; la más llamativa es la neuropatía periférica, que puede ser limitante de dosis. El sustrato anatomopatológico parece ser una desmielización segmentaria. Predomina la alteración sensitiva, similar a la ocasionada por déficit de vitamina B12 y de lenta resolución (Lorenzo, P. 2008).

Se ha descrito la toxicidad, que consiste en la aparición de acúfenos e hipoacusia de altas frecuencias; el órgano diana es el órgano de Corti. Puede potenciarse por otros ototóxicos y es irreversible (Lorenzo, et al, 2008).

La mielo toxicidad se manifiesta por leucopenia y trombocitopenia moderada y se asocia con anemia hasta en el 40% de las ocasiones. La anemia podría estar relacionada con la alteración de la producción de eritropoyetina (Lorenzo, et al, 2008).

La toxicidad más específica del cisplatino es la renal, que es dependiente de la dosis. Se manifiesta por aumento de la creatinina en sangre, aunque es más específica la alteración sobre el aclaramiento de creatinina. Presenta toxicidad tubular (hipomagnesemia, hipocalcemia, e hiponatremia). El riesgo de ocasionar insuficiencia renal aguda por tubulopatía disminuye mucho si se hidrata al paciente de manera intensa y se administra manitol para forzar la diuresis (Lorenzo, et al, 2008).

Es importante su acción como agente radio sensibilizante los mecanismos de resistencia son múltiples: alteraciones de transporte transmembrana, incremento del contenido intracelular del glutatión aumento de la capacidad de reparación del ADN (Lorenzo, et al, 2008).

Por lo mencionado anteriormente en este trabajo, las afectaciones que presenta el paciente en su salud, en su estado de ánimo y en su estabilidad económica, han propiciado alternativas de diagnóstico y terapéuticas para combatir al cáncer, alternativas como la herbolaria o medicina alternativa no presentan sustento científico que corrobore su efectividad, aunado a que las personas que se inclinan hacia este tipo de alternativas terapéuticas presentaron 5 veces más probabilidades de morir. Con este contexto, grupos multidisciplinarios han trabajado en alternativas para el tratamiento del cáncer utilizando las nuevas tendencias, como la nanotecnología, uno de los primeros logros de esta tecnología en el campo de la medicina, en la oncología para ser más específicos es hacer más eficiente la actividad farmacológica y terapéutica de los antineoplásicos más socorridos, esto con base, en la reducción de los principios activos en tamaños nanométricos para de esta forma evitar efectos secundarios.

J. La nanotecnología como alternativa de terapéutica

La necesidad de encontrar alternativas para disminuir los efectos secundarios que deterioran física y psicológicamente al paciente, ya que las alternativas terapéuticas con las que se cuentan en la actualidad ponen en riesgo la integridad de la población que padece esta enfermedad. Uno de los caminos a seguir para el tratamiento contra el cáncer es hacer uso de nuevas tecnologías como la nanotecnología, la cual para fines terapéuticos se encuentra en desarrollo, pero se apuesta en ella para convertirse en una alternativa segura para los pacientes (Khan, et al, 2013).

1. La nanotecnología

La nanotecnología se puede definir como el diseño, evaluación, producción y aplicación de estructuras, dispositivos y sistemas mediante el control del tamaño y la forma a escala manométrica. Como próximo campo, la nanotecnología está a punto de traer cambios fundamentales en la fabricación y tendrá un gran impacto en todos

los aspectos de las ciencias de la vida, a saber, la administración de medicamentos, diagnósticos, productos nutracéuticos y la producción de biomateriales, así como en la electrónica. Desarrollar moléculas más nuevas y manipular aquellas disponibles de forma natural en nano escala podría ser atractivo por su mayor potencial para mejorar la atención médica (Khan, et al, 2013).

Varios sectores farmacológicos han obtenido la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para el uso y desarrollo de fármacos basados en nanotecnología en los últimos años. Un conocimiento bien definido de las relaciones fundamentales permitiría fabricar nanopartículas (NP) con un tamaño definido y características superficiales y / o modificadas para su entrega a células u órganos específicos en el cuerpo. En las últimas décadas, los avances en nanotecnología han estimulado el desarrollo en muchas aplicaciones biomédicas, incluida la terapia del cáncer, la administración de fármacos y como biomarcadores en técnicas de imagen. Muchos sistemas de administración de fármacos basados en nanopartículas se han diseñado con el fin de satisfacer la necesidad cada vez mayor de la ciencia tanto en el campo médico como en el farmacéutico. Los últimos avances tecnológicos han traído muchos nuevos sistemas innovadores de entrega de medicamentos a formas comercializadas. El área más específica de la investigación contemporánea que utiliza nanopartículas se centra especialmente en el suministro de fármacos dirigidos a nivel intracelular con el fin de combatir las enfermedades que amenazan la vida (Khan, et al, 2013).

2. Alternativa de liberación de fármacos

Idealmente, para que los fármacos anticancerosos presenten efectividad contra el cáncer, primero deben (después de la administración) alcanzar los tejidos tumorales deseados mediante la penetración de barreras en el cuerpo con una pérdida mínima de volumen o actividad en la circulación sanguínea. En segundo lugar, después de alcanzar el tejido tumoral, los fármacos deben tener la capacidad de matar selectivamente las células tumorales sin afectar a las células normales con un mecanismo de liberación controlada de la forma activa. Estas dos estrategias básicas también se asocian con mejoras en la supervivencia del paciente y la calidad de vida,

al aumentar simultáneamente la concentración intracelular de fármacos y reducir las toxicidades que limitan la dosis. En principio, la liberación de nanopartículas de fármacos anticancerígenos a los tejidos tumorales se puede lograr mediante el direccionamiento pasivo o activo (Ranjita, et al, 2010).

3. Orientación pasiva

La orientación pasiva se refiere a la acumulación de un fármaco o un sistema de portador de fármacos en un sitio deseado debido a factores fisicoquímicos o farmacológicos. Aprovecha el tamaño inherente de las nanopartículas y las propiedades únicas de la vasculatura del tumor, como el efecto de retención y permeabilidad mejorada (EPR) y el microambiente tumoral. Este enfoque puede mejorar efectivamente la biodisponibilidad y eficacia del fármaco: utiliza las diferencias anatómicas y funcionales entre la vasculatura normal y tumoral para administrar el fármaco a un sitio específico o puede incluir la administración localizada. La vasculatura del tumor es muy diferente al tejido normal. Los vasos sanguíneos angiogénicos en los tejidos tumorales, a diferencia de los tejidos normales, tienen espacios tan grandes como 600-800 nm entre las células endoteliales adyacentes. La arquitectura defectuosa y con fugas de la vasculatura tumoral podría deberse a niveles elevados de mediadores vasculares tales como bradiquininas, óxido nítrico, factor de crecimiento endotelial vascular, factor de crecimiento de fibroblastos básico, prostaglandinas, etc. Las características fisiopatológicas únicas de los vasos tumorales junto con un drenaje linfático deficiente inducen el efecto EPR, que permite que las macromoléculas, incluidas las nanopartículas, se extravasen a través de estas lagunas hacia espacios extravasculares y se acumulen dentro de los tejidos tumorales. Se pueden lograr aumentos dramáticos en la acumulación de fármacos tumorales, generalmente diez veces o más, cuando un fármaco es administrado por una nano partícula en lugar de como un fármaco libre. Otro contribuidor a la orientación pasiva es el microambiente único que rodea las células tumorales, que es diferente al de las células normales. Las células cancerosas hiperproliferativas de crecimiento rápido tienen una tasa

metabólica alta, y el suministro de oxígeno y nutrientes generalmente no es suficiente para que puedan mantener esto. Por lo tanto, las células tumorales usan glucólisis para obtener energía extra, lo que resulta en un ambiente ácido. Los liposomas sensibles al pH están diseñados para ser estables a un pH fisiológico de 7.4 pero degradados para liberar fármaco activo en tejidos diana en los que el pH es menor que los valores fisiológicos, como en el entorno ácido de las células tumorales. Además, las células cancerosas expresan y liberan enzimas únicas, como las metaloproteinasas de la matriz, que están implicadas en sus mecanismos de movimiento y supervivencia. Se observó que una forma de doxorubicina unida a la albúmina que incorpora una secuencia octapeptídica de metaloproteinasa-2 específica de la matriz entre el fármaco y el vehículo se escindió de manera eficiente y específica mediante metaloproteinasa de matriz en un estudio in vitro (Ranjita, et al, 2010).

4. Orientación activa

Las nanopartículas poliméricas que se han probado clínicamente hasta ahora carecen principalmente de un resto diana y en su lugar se basan principalmente en el efecto EPR de los tumores, el microambiente tumoral y la angiogénesis tumoral para promover el suministro selectivo de nanopartículas a los tejidos tumorales. Sin embargo, estos sistemas de suministro de fármacos que usan un conjugado de estructura binaria inevitablemente tienen limitaciones intrínsecas al grado de especificidad de direccionamiento que pueden alcanzar. Un enfoque sugerido para superar estas limitaciones se conoce como focalización activa. Implica la unión de un resto receptor, como un anticuerpo monoclonal o un ligando, para administrar un fármaco a sitios patológicos o para cruzar barreras biológicas basadas en procesos de reconocimiento molecular. Cuando se construyen nanopartículas de estructura ternaria (que consisten en fármacos y un resto diana), se deben considerar algunos factores para crear sistemas de administración más eficientes. Primero, el antígeno o receptor debe expresarse exclusivamente en células tumorales y no expresarse en células normales. En segundo lugar, deben expresarse homogéneamente en todas

las células tumorales dirigidas. Por último, los antígenos y receptores de la superficie celular no deben verse en la circulación sanguínea. La internalización de los conjugados dirigidos después de unirse a las células diana es un criterio importante en la selección de los ligandos dirigidos apropiados. La internalización generalmente ocurre a través de endocitosis mediada por receptor. Por ejemplo, cuando un conjugado dirigido al folato se une con el receptor de folato en la superficie celular, la membrana plasmática invaginable envuelve el complejo del receptor y el ligando para formar un endosoma. Los endosomas recién formados se transfieren a los orgánulos diana. A medida que el valor del pH en el interior del endosoma se vuelve ácido y las lisozimas se activan, el fármaco se libera del conjugado y entra al citoplasma, si el fármaco tiene las propiedades físico-químicas adecuadas para atravesar la membrana endosomal. Las drogas liberadas luego son tratadas por su orgánulo objetivo, dependiendo de la droga. Mientras tanto, el receptor de folato liberado del conjugado regresa a la membrana celular para iniciar una segunda ronda de transporte uniéndose a nuevos conjugados dirigidos a folato. Los ligandos que se dirigen a los receptores de superficie celular pueden ser materiales naturales, tales como folato y factores de crecimiento, que tienen las ventajas de menor peso molecular y menor inmunogenicidad que los anticuerpos (Ranjita. Et al 2010).

La liberación eficiente de estos agentes terapéuticos es un requisito previo para una terapia eficaz. La liberación podría desencadenarse mediante estímulos internos (por ejemplo, glutatión (GSH) o pH) o externos (por ejemplo, luz). Significativamente, los estímulos internos operan de forma biológicamente controlada, mientras que los estímulos externos proporcionan un control espaciotemporal sobre la liberación (Ghosh, et al, 2017).

5. Nanopartículas como vehículos de liberación de fármacos

Los nano vehículos han proporcionado una plataforma novedosa para la administración específica de diana de agentes terapéuticos. Durante la última década, varios vehículos de entrega se han diseñado en base a diferentes nanomateriales, como polímeros, dendrímeros, liposomas, nanotubos y nano varillas. Las nanopartículas de oro (NPAu) han surgido recientemente como un candidato

atractivo para la entrega de varias cargas útiles en sus objetivos. Las cargas útiles pueden ser pequeñas moléculas de fármacos o biomoléculas grandes, como proteínas, ADN o ARN (Ghosh, et al, 2017).

Los vehículos de administración de fármacos basados en nanopartículas tienen la capacidad de superar algunas de estas limitaciones dirigiendo los tumores de forma pasiva o activa. La vasculatura desorganizada y la ausencia de drenaje linfático efectivo en tumores sólidos permiten que las nanopartículas se filtren desde el torrente sanguíneo y se acumulen en el cáncer, un fenómeno conocido como el efecto de Permeabilidad y Retención Mejorada (EPR). Esto permite que las nanopartículas se dirijan a los tumores de forma pasiva, reduciendo la captación en células sanas (Wagstaff, et al, 2012).

6. Nanomateriales

Los nanomateriales metálicos funcionales han ganado mucha atención por parte de los investigadores no solo como vehículo de suministro de fármacos o herramienta trazadora de diagnóstico, sino también como un soporte óptico. Recientemente, el oro ha ganado mucha más atención y se han realizado enormes trabajos debido a su actividad terapéutica única, su naturaleza inerte y no tóxica. En los últimos años, el científico había explorado el oro como una importante herramienta de entrega de medicamentos, que no solo proporciona beneficios terapéuticos, sino que también actúa como un rastreador de imágenes de diagnóstico que proporcionará información estructural a nivel molecular (Khan, et al, 2013).

7. Nano materiales Basados en carbono

Estos nanomateriales están compuestos mayoritariamente por carbono y suelen adoptar formas como esferas huecas, elipsoides o tubos. Los nanomateriales de carbono con forma elipsoidal o esférica se conocen como fullerenos, mientras que los cilíndricos reciben el nombre de nanotubos. Estas partículas tienen muchas aplicaciones posibles, incluido el desarrollo de recubrimientos y películas mejoradas, materiales más ligeros y resistentes y diversas aplicaciones en el campo de la electrónica (Díaz de castillo, 2012).

8. Nanotubos de carbón

Los nanotubos de carbono (CNT) son cilindros de carbono compuestos de anillos de benceno y han atraído una gran cantidad de atención con respecto a su uso en aplicaciones biomédicas. En comparación con otros nanomateriales, los CNT parecen ser más dinámicos en su aplicación biológica. La aplicación de CNT para la entrega de medicamentos a su sitio de acción se ha convertido en una de las principales áreas de interés para diferentes grupos de investigación. Esto se debe principalmente a las características de estos materiales, incluidas sus propiedades químicas, físicas y biológicas únicas, su forma de nanoneedle, su estructura monolítica hueca y su capacidad para obtener los grupos funcionales necesarios en sus capas externas. La forma de la CNT permite que estos materiales entren en la célula a través de diferentes métodos, como la difusión pasiva a través de la bicapa lipídica o la endocitosis, por lo que el CNT se adhiere a la superficie de la célula y posteriormente es engullido por la membrana celular. Recientemente, se sintetizaron CNT funcionalizados con anticuerpo P-gp cargados con doxorubicina y se demostró que la citotoxicidad inducida por doxorubicina a las células K562 leucémicas MDR se potenciaba significativamente hasta cuatro veces más que la de la doxorubicina libre (Ranjita, et al, 2010).

9. Sistemas de micelas poliméricas

Las micelas poliméricas se basan en copolímeros de bloque con hidrófilo y unidades hidrofóbicas que se auto ensamblan en un medio ambiente en estructuras compuestas de un núcleo hidrofóbico estabilizado por una cáscara hidrofílica. Micelas poliméricas tienen varias ventajas sobre otros sistemas de entrega de nano fármacos y, debido a su pequeño tamaño, pueden extravasarse de los vasos sanguíneos y acumularse en el tejido tumoral. Actualmente, muchos medicamentos cargados micelas poliméricas (ya sean simples o dobles) para la terapia contra el cáncer están bajo investigación en estudios preclínicos para mejorar la eficacia del medicamento (Ranjita, et al, 2010).

10. Liposomas

Los liposomas se definen como vesículas lipídicas esféricas compuestas de fosfolípidos anfifílicos con una estructura de membrana bicapa que tiene un espacio acuoso central. Las bicapas cerradas se forman protegiendo los grupos hidrófobos del entorno acuoso mientras hay contacto simultáneo con la fase acuosa del grupo de cabeza hidrófilo. Los productos liposomales comercializados actuales utilizados para la terapia del cáncer incluyen la formulación liposomal de doxorubicina (Doxil1), daunorubicina (DaunoXome1), citarabina (DepoCyt1) y vincristina (Onco-TCS). Recientemente, se ha prestado mucha atención al enfoque combinado que utiliza liposomas como vehículo de entrega (Díaz de Castillo, 2012).

11. Dendrímeros

Estos nanomateriales son polímeros de tamaño nanométrico contruidos a partir de unidades ramificadas. La superficie de un dendrímero tiene numerosos extremos de cadena, que se pueden adaptar para desempeñar funciones químicas específicas. Esta propiedad se podría utilizar también para la catálisis. Además, debido a que los dendrímeros tridimensionales contienen cavidades interiores en las que se pueden introducir otras moléculas, pueden ser útiles para la administración de fármacos (Díaz de Castillo, 2012).

La palabra dendrimer se deriva de las palabras griegas dendron que significa árbol o rama y meros que significa parte. Los dendrímeros se pueden definir como compuestos macromoleculares simétricos sintéticos que consisten en ramas similares a árboles alrededor de un núcleo interno. Actualmente, están emergiendo como vehículos efectivos de administración de fármacos debido a su rango de tamaño de nanómetros y su capacidad de tener múltiples copias de grupos de superficie para procesos de reconocimiento biológico. Debido a la presencia de la estructura altamente ramificada, las superficies se pueden usar como un vehículo de administración de fármacos dirigido adecuado conjugando con diferentes ligandos. La presencia de ramas multivalentes con estructuras tipo jaula se ha utilizado como una plataforma adecuada para la administración simultánea de fármacos hidrofóbicos e hidrofílicos. Tomando esto en consideración se han formulado dendrímeros duales

cargados de fármacos co-encapsulando metotrexato (MTX, un fármaco hidrofóbico) y ácido retinoico todo trans (ATRA, un fármaco hidrofílico) dentro del dendrímero de poliamidoamina (PAMAM) y han demostrado toxicidad hemolítica reducida del dendrímero y mejorado el perfil de citotoxicidad en las células HeLa, en comparación con el fármaco libre (Ranjita, et al, 2010).

12. Nanopartículas de oro

Las nanopartículas de oro explotan sus propiedades químicas y físicas únicas para transportar y descargar los productos farmacéuticos. Primero, el núcleo de oro es esencialmente inerte y no tóxico. Una segunda ventaja es su facilidad de síntesis; las nanopartículas monodispersas se pueden formar con tamaños de núcleo que varían de 1 nm a 150 nm. Se imparte versatilidad adicional mediante su funcionalización fácil, generalmente a través de enlaces tiol (Ghosh et al, 2017).

Las nanopartículas de oro funcionalizadas (NpAu) tienen una amplia aplicación en diversos campos, debido a su excelente biocompatibilidad y su capacidad versátil de modificación de superficies. Los NpAu se han utilizado ampliamente como sensores para diferentes moléculas importantes desde el punto de vista químico y biológico y como portadores de administración de fármacos (He, et al, 2017). Su uso es atractivo ya que no es tóxico, no es inmunogénico y proporciona una superficie altamente ajustable a la que se pueden unir fármacos. También se ha demostrado que las nanopartículas de oro pueden reproducirse y son relativamente estables en solución; características importantes para su aprobación farmacéutica como vehículos de entrega de fármacos (Ghosh et al, 2017).

Anteriormente se demostró que los componentes activos de cisplatino y oxaliplatino pueden unirse a nanopartículas de oro con una carga de fármacos de hasta 70 000 moléculas similares a cisplatino por nanopartícula (Craig, et al, 2012), (Brown et al, 2010). Además, el conjugado de nanopartículas de oxaliplatino mostró un aumento de 6 veces en la citotoxicidad en comparación con el fármaco solo (Craig, et al, 2012). Otros fármacos de platino también se han unido con éxito a otras nanopartículas a base de oro, donde la absorción celular y la citotoxicidad aumentaron en comparación con el fármaco libre (Craig, et al, 2012), (Brown et al, 2010).

Capítulo II: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer es una enfermedad que afecta a una fracción considerable de la población mundial y a su vez causa estragos en las personas que la padecen. Las estrategias utilizadas como tratamiento para el cáncer comprometen la salud de las personas, por este motivo, equipos multidisciplinarios se han dado a la tarea de ofrecer alternativas terapéuticas que no atenten contra la salud de la población que sufre de esta enfermedad. Una de las metas de este trabajo es aportar una alternativa para el tratamiento del cáncer, esto a través de una forma de administración de citostáticos con ayuda de complejos nanoparticulados, que a su vez no sean tan nocivos para las personas que reciben el tratamiento.

Nuestra pregunta fue: ¿Nanopartículas de oro acopladas a cisplatino son eficientes contra células cancerosas?

I. Hipótesis

Las nanopartículas de oro acopladas a cisplatino presentaran un mayor efecto citotóxico en el ensayo de viabilidad celular, aplicado en líneas celulares cancerosas.

II. Objetivo general

- Sintetizar nanopartículas de oro acopladas a cisplatino y determinar su efecto citotóxico.

III. Objetivos particulares

- Diseñar y sintetizar nanopartículas de oro con la capacidad de transportar cisplatino.
- Determinar las características fisicoquímicas de las nanopartículas sintetizadas.
- Determinar el efecto citotóxico de las nanopartículas sintetizadas sobre la línea celular HeLa y AGS.

Capítulo III: Desarrollo experimental

Metodología utilizada

A. Síntesis de nanopartículas

La síntesis de nanopartículas de oro (NpAu) fue por reducción química (Turkevich et al., 1951). En primer lugar, se calentó hasta llegar a ebullición el ácido tetracloroáurico 0.01M con agua miliQ en una relación 1:10, posteriormente se adicionaron 18 mL de citrato de sodio 38.88 mM y se dejó hirviendo durante 15 minutos, al término de este tiempo se dejó enfriar a temperatura ambiente, el producto se conservó a 4°C hasta su uso. Para la funcionalización de NpAu se utilizó Polietilenglicol (PEG) y CisPt adaptando el método empleado por (Joshi, et al, 2011). agregando 1mg de PEG obteniendo NpAuPEG y 1mg de CisPt para obtener NpAuPEGCisPt, las reacciones se mantuvieron en constante agitación por 18 horas, posteriormente se separó el PEG y CisPt que no se unió las NpAu mediante centrifugación, las diferentes nanopartículas sintetizadas fueron lavadas con H₂O miliQ en tres ocasiones y almacenadas a 4°C hasta su uso.

B. Caracterización de las nanopartículas de oro

1. Espectroscopia de luz ultravioleta-visible (UV-VIS)

Las nanopartículas se suspendieron en agua y se analizaron a una absorbancia entre 200 nm y 800 nm empleando el espectrofotómetro SPECTROstar nano BMG labtech.

2. Espectroscopia infrarroja

Esta técnica nos permitió observar la presencia de los enlaces característicos de los compuestos empleados para la síntesis de nanopartículas, cada compuesto está conformado por enlaces característicos, dichos enlaces presentan señales en el espectro infrarrojo, con el análisis de estos espectros pudimos visualizar la presencia dentro de la nanopartícula de Au, PEG y Cisplatino. El espectro empleado fue de

4000 a 400 cm^{-1} . Las muestras se analizaron en el espectrofotómetro FT-IR spectrum Two Perkin Elmer, el espectro empleado fue de 4000 a 400 cm^{-1} .

3. Espectroscopia de Dispersión de Energía de Rayos X (SEM/EDS)

Para determinar la forma, estructura, composición y tamaño de nuestro modelo de nanopartícula sintetizada se analizó por la técnica de SEM/EDS, a diferencia de los microscopios ópticos, que forman la imagen a partir de la luz reflejada sobre la superficie de una muestra, los microscopios electrónicos utilizan electrones para la formación de la imagen. Los electrones tienen una longitud de onda mucho más corta que los fotones de luz, lo que les da la capacidad de generar imágenes de una mayor resolución (Skoog, 2008). Cuando los electrones interactúan con la muestra se producen varios tipos de señales que se utilizan para examinar diferentes características de la muestra como topografía de la superficie, cristalografía, composición (Skoog,2008). Las nanopartículas fueron colocadas en porta muestras de aluminio de 7 X 12 mm, la distancia entre las muestras y la fuente de luz fue de 10 cm, sobre la muestra incidirá un haz de electrones con una energía de 20keV, el equipo empleado será un SEM Hitachi SU5000.

C. Cultivo celular.

El cultivo celular se observó en un microscopio inverso con la finalidad de observar su morfología, descartar contaminantes y determinar la confluencia celular, los frascos que contenían las líneas celulares se sometieron a incubación por 48 horas. Posteriormente la caja presentó una capa celular homogénea y confluyente se procedió a cultivarla, se insertó una pipeta Pasteur en la manguera de vacío y se procedió a extraer el medio de cultivo para su posterior desecho. La monocapa se lavó 3 veces con solución PBS a 37°C con movimientos ligeros, la monocapa se cubrirá con la cantidad suficiente de solución de tripsina más EDTA (0.5 mL a 1.5 mL aproximadamente), se observó la monocapa una vez agregada la tripsina, esta tiene un tiempo de acción entre 2 a5 minutos. Cuando se observaron los primeros signos de desprendimiento celular, se golpeó la botella con la finalidad de levantar todo la monocapa celular, hasta entonces se agregó medio DMEM (3 mL), se homogenizó

la monocapa pipeteando, se desechó los cúmulos celulares pipeteando reiteradamente. Se retiró el líquido de la botella y las células se transfirieron a un tubo de centrifuga de fondo cónico, al que previamente se le agregó 300 μ L de suero fetal bovino (SFB) para inactivar la tripsina, se centrifugó a 1500 rpm durante 5 minutos. Posteriormente se retiró el medio del tubo de centrifuga con pipeta Pasteur conectada al vacío, se agregaron 2 mL de DMEM, se resuspendió y homogenizó el pellet conseguido después de la centrifugación, finalmente se realizó el recuento celular para preparar más cajas chicas o placas de diferente número de pozos. La línea se subcultivo en medio DMEM suplementado con 10 % de SFB (Gibco), 2 mM glutamina. Todas las células fueron mantenidas a 37°C de temperatura, 95 % de humedad y 5 % de CO₂.

1. Determinación de la DL₅₀

Los ensayos fueron realizados por triplicado en placa de 96 pozos, en cada pozo se depositaron 4×10^4 células y se incubaron por 24 h a 37°C y 5% de CO₂, posteriormente se adicionaron cantidades crecientes de NpAu, NpAuPEG y NpAuPEGCisPt (62.5, 125, 250, 500 y 1000) μ g/mL , inmediatamente después de la adición de las nanopartículas se incubaron por 24 h a 37°C y 5% de CO₂. Posterior al periodo de incubación se adicionaron 10 μ L de una solución de bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-ilo)-2,5-difeniltetrazol (MTT) a una concentración de 5 mg/mL, se incubó por 4 h a 37°C y 5% de CO₂. Posteriormente se agregaron 100 μ L de dimetil sulfoxido (DMSO). Finalmente, la placa se analizó a 595 nm en un lector de ELISA SPECTROSTAR nano BMG labtech. Los datos obtenidos fueron analizados por las pruebas de Tukey para determinar la DL₅₀ con el programa GraphPad Prism 6.0.

Capítulo IV: Resultados y Discusión

En este trabajo se sintetizó un sistema nanoparticulado de oro con cisplatino que fue funcionalizado con polietilenglicol, la síntesis se logró a través de reducción química. El sistema nanoparticulado fue caracterizado con ayuda de técnicas espectrofotométricas como UV/VIS, FTIR y Microscopia Electrónica de Barrido con detector EDS, con la finalidad de tener un entendimiento cualitativo y cuantitativo del complejo nanoparticulado. Para la comprobación del efecto anticancerígeno del sistema nanoparticulado en líneas celulares cancerosas, se realizó un ensayo de viabilidad celular (MTT) para analizar y cuantificar la DL_{50} , para determinar este parámetro se usaron programas estadísticos.

I. Espectroscopia de luz ultravioleta-visible (UV-VIS)

El espectro obtenido en el análisis de UV/VIS (figura No. 1) de las NpAuPEGCisPt presentó una absorbancia a 525 nm, el tamaño de nanopartícula se determinó por SEM/EDS (Figura No. 7), fue de 11 nm. Los complejos de NpAuCisPt presentan espectros en UV/VIS a 531 nm y con un tamaño de partícula de 9.9 nm. Nuestros resultados concuerdan con los reportados a través de microscopia TEM (Iram, et al 2017). En el trabajo de He (2017) demostraron que sus nanopartículas de oro funcionalizadas con PEG presentaron absorbancias de 515 nm en UV/VIS con un tamaño de partículas promedio de 6.1 ± 1.1 nm. Por otro lado, se ha demostrado que independiente de la morfología de nanopartícula, ya sean nanocubos, nano esferas o nano estrellas, la absorbancia en UV/VIS presenta un aumento en función del aumento de tamaño de partícula (nm), esto reportado en el trabajo de (Kumari. Et al 2019).

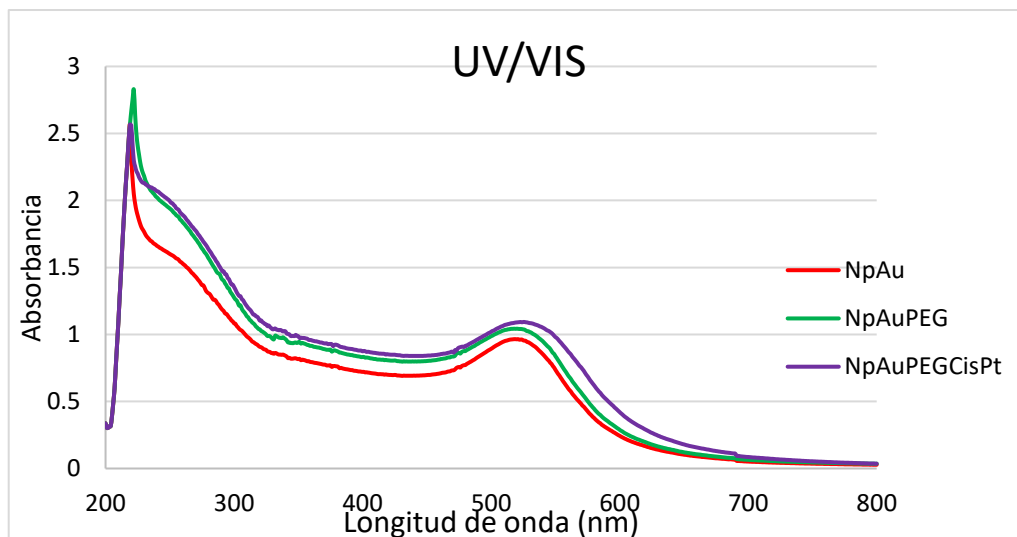


Figura 1. Espectro UV/VIS de las diferentes nanopartículas sintetizadas.

II. Caracterización de las nanopartículas por FTIR

Para la comprobación de la funcionalización de nuestras nanopartículas se realizó el análisis de FTIR, para el análisis detallado de las diferentes nanopartículas que se analizaron se sometió a una sobreposición de todos los espectros obtenidos, ya que las nanopartículas se encuentran en solución acuosa se observan señales entre 3600 y 3800 cm^{-1} y entre 1600 y 1700 cm^{-1} debido a los grupos OH correspondientes al agua, esto se atribuye a que el complejo nanoparticulado se encuentra en solución acuosa (Alcántara, et al, 2000) . En el rango de número de onda 3000-2800 cm^{-1} , PEG las bandas de absorbancias de (2960-2870 cm^{-1}) se les atribuyen a las vibraciones de los enlaces en los grupos -CH₂ del PEG, lo anterior lo podemos confirmar con los trabajos de (Alkilany, et al, 2015) y a ácido carboxílico (3400-3200 cm^{-1}) de este polímero fueron sobrepasados por la señal del de vibraciones de los enlaces -OH. En el caso del CisPt adherido a las NpAuPEG los enlaces Pt-N (599-560 cm^{-1}), Pt (3458-3418, 1641-1640 y 599-560 cm^{-1}) también sufrieron este solapamiento (Wei, et al, 2020). Sin embargo, el CisPt presentó dos señales a 1318 y 1298 cm^{-1} y al formar parte de la NpAuPEGCisPt se observaron dos señales a 1319 y 1046 cm^{-1} , el desfase en los picos se explica porque los iones del CisPt se alteran al quedar encapsulados en el interior de la matriz de la NpAu (Mozamel, et al, 2019).

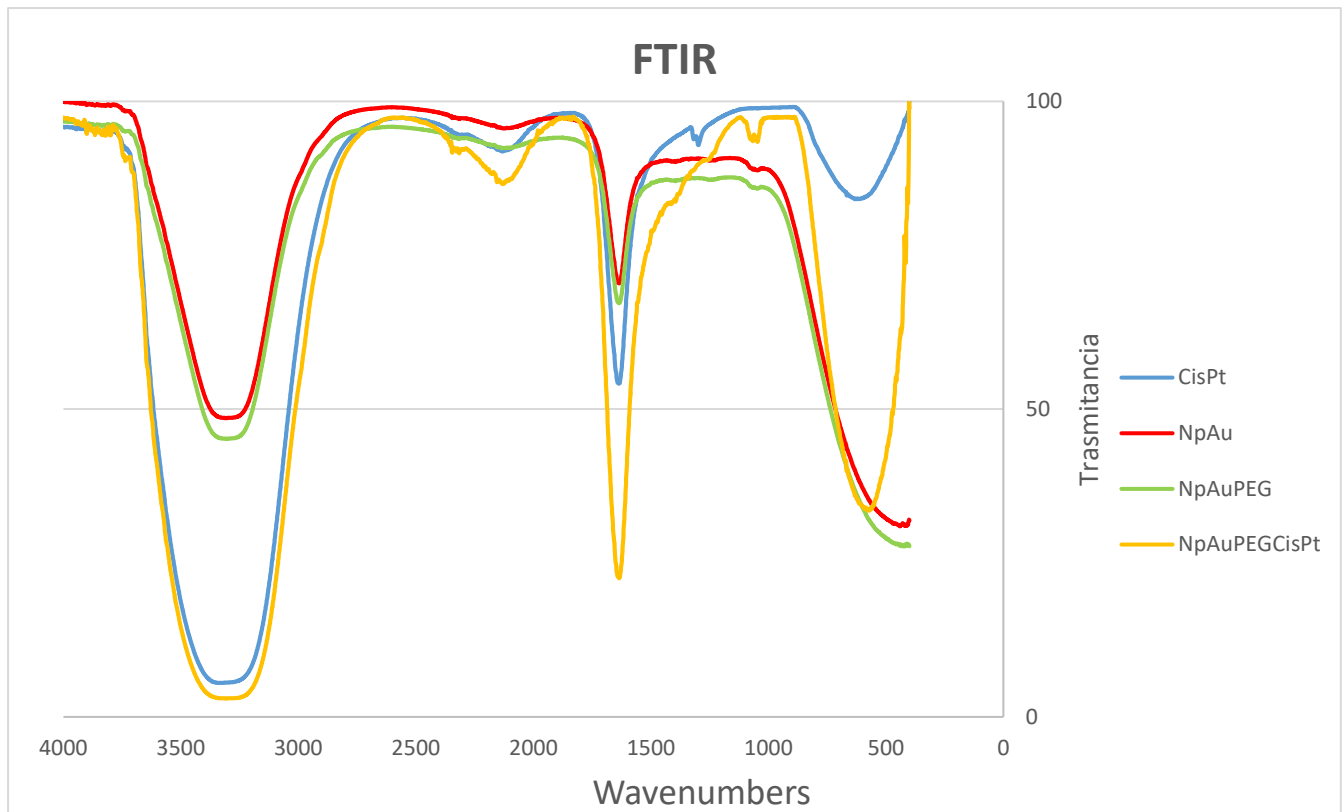


Figura 2: Espectro FTIR del CisPt, y de las diferentes nanopartículas sintetizadas. NpAu, NpAuPEG y NpAuPEGCisPt

III. Caracterización de las nanopartículas por espectroscopia de dispersión de energía de rayos X (SEM/EDS)

Una vez sintetizadas las nanopartículas y hecha la prueba de viabilidad celular, fue de suma importancia conocer la cantidad de cisplatino necesaria para obtener la DL_{50} , se analizó al complejo nanoparticulado a través de SEM/EDS, con ayuda de este análisis y tomando en cuenta en los datos proporcionados de % de masa atómica y concentraciones atómicas. Se determinó que el radio de NpAu fue de 9 ± 4 nm y de las NpAuPEGCisPt fue de 11 ± 4 nm en promedio, la diferencia de los radios de las nanopartículas con recubrimiento de PEG y CisPt tienen un espesor de 2nm. Conociendo estos datos podemos cuantificar la cantidad de CisPt que contiene la nanopartícula, utilizando el número total de moléculas de CisPt es de 6600, lo que correspondería a una masa de 3.2×10^{-18} g. Con las cifras obtenidas de en EDS, que indican que la concentración de Cl, N y Pt en promedio es de 7%, podemos inferir que la cantidad de moléculas de CisPt en el recubrimiento es de 462 moléculas,

correspondiente a 2.263×10^{-19} g. Con los datos obtenidos estimamos que el porcentaje perteneciente de CisPt con respecto al total de las NpAuEGCisPt es de aproximadamente 7%.

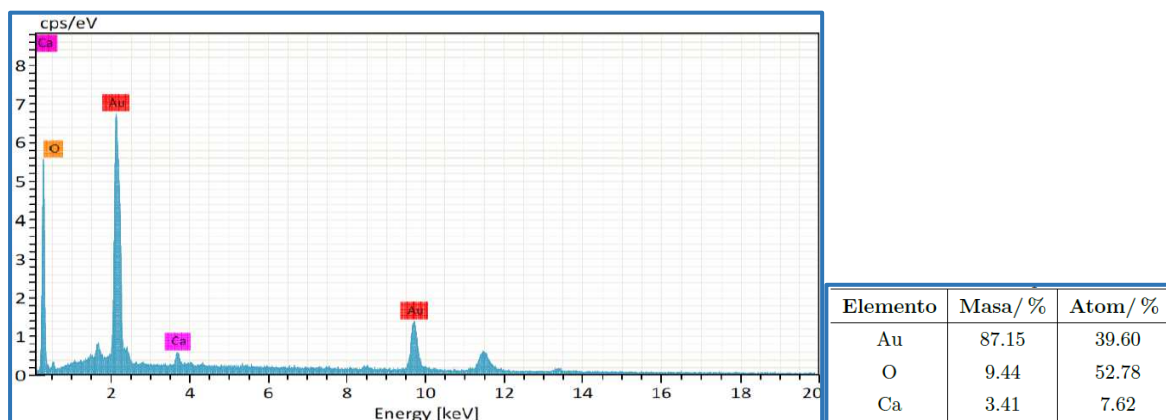


Figura 3. Espectro de la prueba de SEM/EDS de NpAuPEG

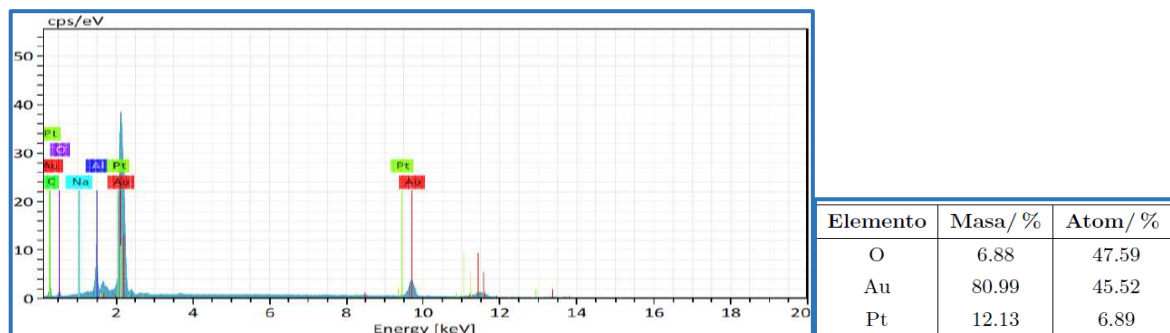


Figura 4. Espectro de la prueba de SEM/EDS de NpAuPEGCisPt.

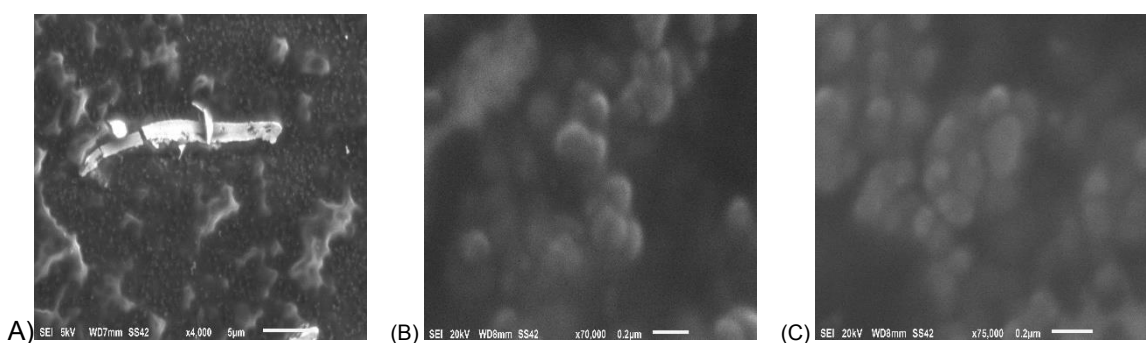


Figura 5. Microfotografías de las diferentes nanopartículas sintetizadas y analizadas por SEM.
 (A) NpAu visto a x4000 de aumento , NpAuPEGCisPt (C).
 (B) NpAuPEG visto a x70 000 de aumento
 (C) NpAuPEGCisPt visto a x 75 000 de aumento

IV. Determinación de la DL₅₀

Con la finalidad de determinar el efecto citotóxico de los complejos nanoparticulados obtenidos, se procedió a hacer la prueba de viabilidad celular con líneas celulares de cáncer cervicouterino (HeLa), cáncer gástrico, se observó que las NpAu y las NpAuPEG son inocuas y su interacción con líneas celulares no presenta alguna actividad significativa. En la célula HeLa con la administración de CisPt se presentó una DL₅₀ a una concentración de 90 µg/mL, por otro lado, las NpAuPEGCisPt tienen este efecto a una concentración de 101 µg/mL.

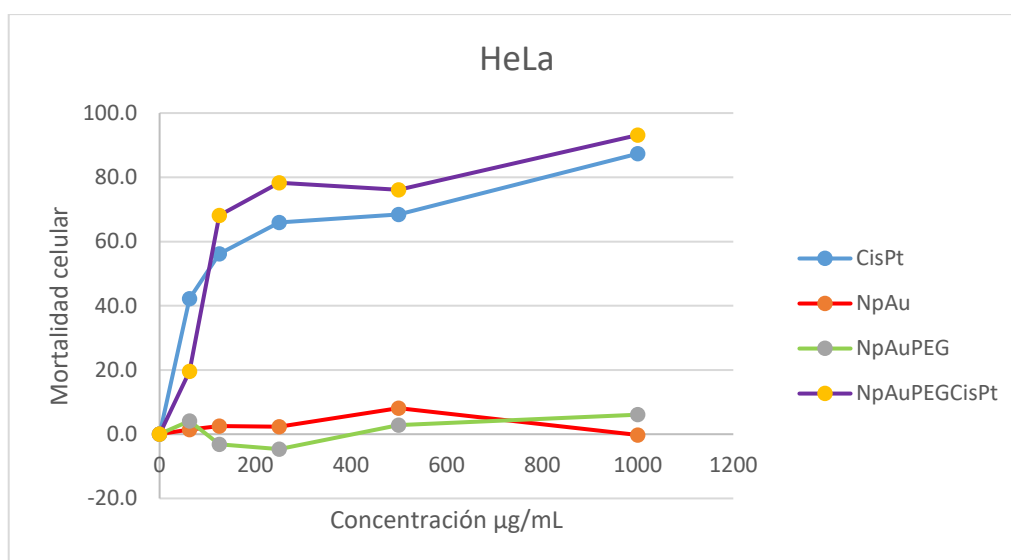


Figura 6. Efecto de las Np en la mortalidad o DL₅₀ de las Np en de las células HeLa.

En las pruebas de viabilidad celular para la línea celular AGS (cáncer gástrico) el CisPt presentó una DL₅₀ a una concentración de 720 µg/mL, mientras que el complejo NpAuPEGCisPt sólo necesitó una concentración de 100 µg/mL para obtener la DL₅₀.

Por lo que podemos decir que para obtener el efecto de DL₅₀ en células HeLa utilizando las NpAuPEGCisPt solo se requiere 7.07µg/mL de CisPt en comparación a los 90 µg/mL de CisPt que se requieren para obtener el mismo efecto si se administra el fármaco solo. De la misma forma para la línea celular AGS se requiere una concentración de 7 µg/mL de CisPt contenido en la NpAuPEGCisPt para obtener la DL₅₀ en comparación a los 720 µg/mL de CisPt que se necesitó para obtener el mismo efecto.

El complejo nanoparticulado sintetizado por nuestro equipo de trabajo demostró que utilizó menos concentración de la NpAuPEGCisPt para obtener una DL50 en la línea celular HeLa, en comparación a lo reportado por (Basante, et al, 2016) en la que llegaron a utilizar hasta 400mg/mL de su nanopartícula. Lo reportado por (Linhua Q, et al 2019) en donde menciona que su equipo administró hasta 15mg/mL de la nanopartícula sintetizada por su equipo para obtener actividad citotóxica en la línea celular He La. Aunado a que las investigaciones presentadas por (Linhua Q, et al 2019) y (Basante, et al 2016) dependen de extracciones de especies específicas de plantas, o de combinar el efecto de las nanopartículas con radiación UV, hacen que sea más difícil optar por esas opciones de síntesis y de aplicación para obtener una actividad citotóxica. En la línea celular AGS lo obtenido por el trabajo de (Maheshkumar, et al 2018), reporta una DL50 a los 120 μ /mL de su nanopartícula, la metodología que comprende la síntesis de esa nanopartícula es dependiente de extracciones de plantas, esto conlleva a tener más variables y por consecuencia un proceso de síntesis más complicado que el nuestro.

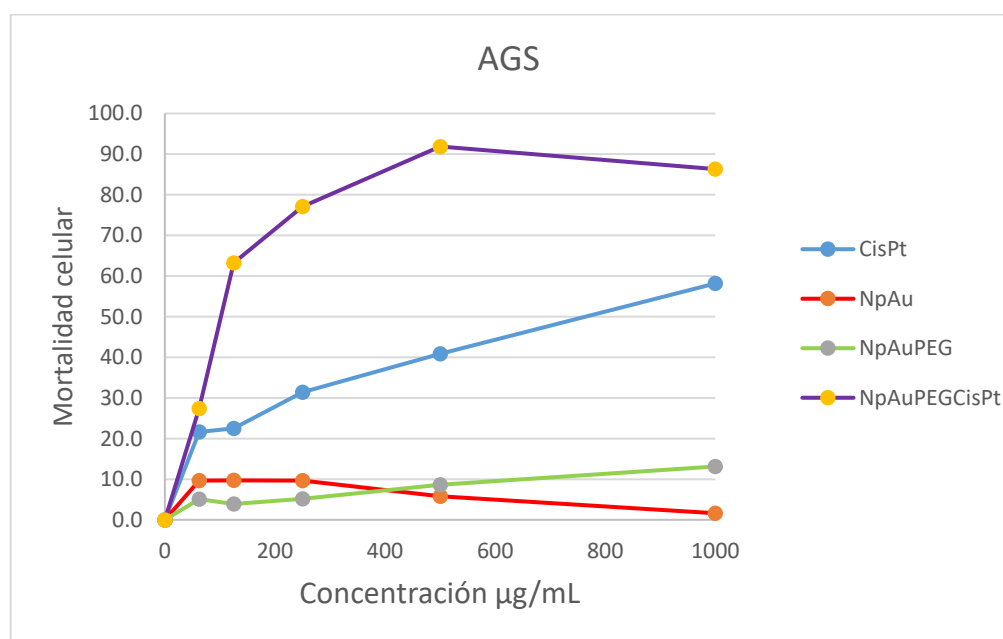


Figura 7. Efecto de las diferentes nanopartículas en la mortalidad o DL₅₀ en las células AGS.

CONCLUSIONES

- Se obtuvieron nanopartículas de oro y nanopartículas de oro funcionalizadas con cisplatino, debidamente caracterizadas y funcionales.
- Se disminuyó la DL₅₀ del CisPt. Al emplear las nanopartículas de oro como vehículo la DL₅₀ del cisplatino es menor si se compara a la utilizada al administrar el cisplatino de manera única.
- El acoplamiento del cisplatino al vehículo nanoparticulado favoreció su acción en el blanco terapéutico a una concentración menor.

BIBLIOGRAFÍA

- Alcantar, N. A, Aydil, E. S, Israelachvili, J. N. 2000. Polyethylene glycol-coated biocompatible surfaces. *Journal of Biomedical Materials Research*. 51(3):343-351.
- Alaaldin MA, Alaa, BY, and Mohammed, HK. 2015. Synthesis of Monodispersed Gold Nanoparticles with Exceptional Colloidal Stability with Grafted Polyethylene Glycol-g-polyvinyl Alcohol. Hindawi Publishing Corporation *Journal of Nanomaterials* (2015):1-9.
- Basante, MJ, Gutierrez, Camargo RJ. 2016. Evaluation of Cytotoxicity induced by Modified TiO₂ Functionalized with Folate and Gold on Hela and CHO Line Cells. *Información tecnológica*. 27(5): 63-68
- Brown SD, Nativo, P, Smith, JA, Stirling, D, Edwards PR, Venugopal B, Flint DJ, Plumb, JA, Graham D, Wheate N.J. (2010). Gold nanoparticles for the improved anticancer drug delivery of the active component of oxaliplatin. *Journal of the American Chemical Society*, 132(13), 4678–4684.
- Bustamante LM, Marín SJ y Cardona D. 2012. Mortalidad por cáncer: segunda causa de muerte del adulto mayor en Medellín. *Revista Facultad Nacional de Salud Pública*, 30(1), 17-25.
- Dan Yang BH, Qin M, Zhang Y, He B, Dai W, Wang X, Zhang Q, Zhang H, Yin C. 2017. Increased cellular uptake of peptide-modified PEGylated gold nanoparticles, *Biochemical and Biophysical Research Communications* (494):339-345.
- DeCherney AH, Nathan L, Laufer N, Roman AS. Radiación y quimioterapia para cánceres ginecológicos. Diagnóstico y tratamiento gineco obstétricos, 11e. McGraw-Hill; <https://bidi.uam.mx:3010/content.aspx?bookid=1494§ionid=9813286> 15/Ene/2021
- Díaz del Casillo F. 2012. Nanomateriales basados en carbono. *Lecturas de ingeniería "Introducción a los nanomateriales"*. (20): 10-46.
- Díaz-Rubio E, García-Conde E. 2000. Sacromas de partes blandas y óseos. *Oncología clínica básica*. 1ª edición Ed ARAN España. 453-456.
- England CG, Clarke Miller M, Kuttan A, trent JO, Frieboes HB. 2015. Release kinetics of paclitaxel and cisplatin from two and three layered gold nanoparticles. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. (92):120-129.
- Hoffman BL, Schorge JO, Halvorson LM, Hamid CA, Corton MM, Schaffer JI. *Principios de radioterapia*. Williams Ginecología, 4e. McGraw-Hill. <https://bidi.uam.mx:3010/content.aspx?bookid=2974§ionid=250483103> .19/Ene/2021
- Inegi, 2017. Estadísticas a propósito del... día mundial contra el cáncer. Datos nacionales INEGI. (61/18): 1-13. http://www.beta.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2018/cancer2018_Nal.pdf.19/Ene/2021
- Joshi P, Chakraborty S, Dey S, Shanker V, Ansari ZA, Singh SP, Chakrabarti P. 2011. Binding of chloroquine-conjugated gold nanoparticles with bovine serum albumin. *J Colloid Interface Sci*. 355(2):402-409.
- Kasper, D., (2016), *Harrison principios de medicina Interna*, Mexico DF, México: McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A. de C.V.
- Linhua Q, Weihua S, Yan W, Minyan D, Wenzhi Z, Changlin W. 2019. Synthesis and characterization of gold nanoparticles from aqueous leaf extract of *Alternanthera sessilis* and its anticancer activity on cervical cancer cells (HeLa), *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, (47:1):, 1173-1180.
- López-Goerne TM, Ramirez ML, García J, Ortiz EE. 2013. *Nanomedicina catalítica: ciencia y cáncer*. ARKHE;(1):57-77.

Lorenzo, P., (2008), Farmacología básica y clínica Velázquez, Madrid, España: EDITORIAL MEDICA PANAMERICANA, S.A.

Maheshkumar PP, Xing Jin, Natasha CS, Jaymee P, Daniel K, Daniel N, Nan-Hee K, Naresh HT, Gun-Do K. 2018. Anticancer activity of Sasa borealis leaf extract-mediated gold nanoparticles, Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology, (46:1): 82-88

Mayer R.J. (2018). Harrison Principios de Medicina Interna, 20e. McGraw-Hill. Capítulo 76: Cánceres del tubo digestivo alto. <https://bidi.uam.mx:3010/content.aspx?bookid=2461§ionid=203644702> 19/Ene/2021

Organización Mundial de la Salud [OMS]. (2017). Cáncer. Nota descriptiva. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/> 19/Sep/2017

Organización Mundial de la Salud [OMS]. (2018). Cáncer. Nota descriptiva. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/> 19/Sep/2017

Ranjita M, Sarbari A, Sanjeeb KS. 2010. Cancer nanotechnology: application of nanotechnology in cancer therapy. Drug Discovery Today. (15):842-850

Sausville EA., Longo DL, 2018. Principios del tratamiento del cáncer. Harrison. Principios de Medicina Interna, 20e. McGraw-Hill. <https://bidi.uam.mx:3010/content.aspx?bookid=2461§ionid=203643912> 19/Ene/2021

Seyed HH, Mohammadamin D, .2017. Review of cancer from perspective of molecular. Journal of Cancer Research and Practice. (4):127-129.

Wagstaff AJ, Brown SD, Holden MR, Craig GE, Plumb JA, Brown RE, Schreiter N, Chrzanowski W, Wheate NJ. 2012. Cisplatin drug delivery using gold-coated iron oxide nanoparticles for enhanced tumour targeting with external magnetic fields. Inorganica Chimica (393):328-333.