



Nanomedicina

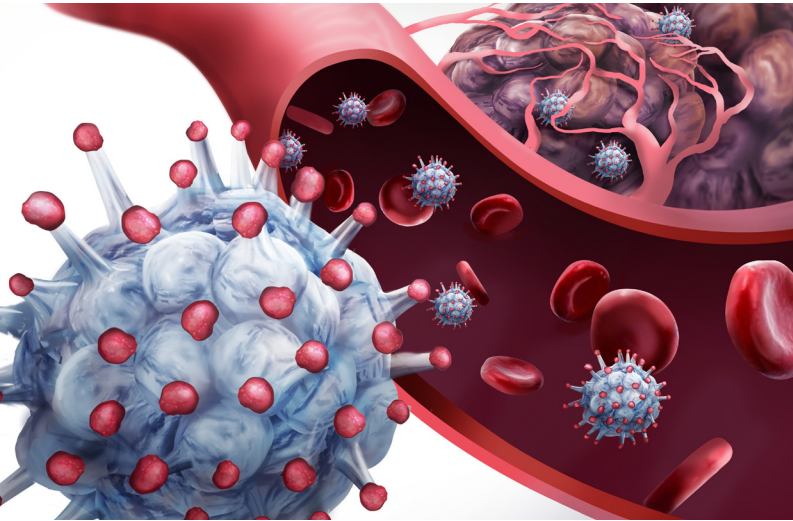


Ilustración: Eduardo Balderas.

Introducción

El término nanomedicina hace alusión a un espectro amplio de tecnologías que tienen en común el uso de materiales con un tamaño diminuto, los cuales actúan sobre los componentes más básicos de las células, como las proteínas o el ácido desoxiribonucleico (ADN). Se utiliza para detectar y curar padecimientos de salud,²⁻⁴ a través de conjunto de nuevos enfoques, metodologías y herramientas tecnológicas. (Recuadro 1). Estos materiales pueden ser usados en el tratamiento o cura de enfermedades, la corrección de alteraciones en las células o la eliminación de virus y bacterias que causan enfermedades. Además, podrían ser usados como herramientas de diagnóstico para detectar y monitorear fallas del organismo y dar aviso oportunamente.⁵ Es imprescindible que exista una regulación adecuada que garantice la calidad, efectividad, seguridad y uso ético de

Recuadro 1. ¿Qué es la Nanotecnología?²⁻⁴

Nanotecnología es la manipulación de la materia en una escala muy pequeña con el fin de diseñar, caracterizar o producir materiales, estructuras, dispositivos y sistemas con tamaños entre 1 y 100 nanómetros en al menos uno de sus componentes o dimensiones. Aunque la clasificación por el tamaño de las partículas es arbitraria, hablamos de nanopartículas cuando su dimensión está entre uno y mil nanómetros (un nanómetro equivale a la millonésima parte de un milímetro). Si el planeta Tierra midiera un metro, una moneda de un peso equivaldría a un nanómetro, término que proviene del griego nano y metron, que significan enano y medida respectivamente. (Figura 1a y 1b)

RESUMEN

- La *nanotecnología* estudia y produce materiales con tamaños entre 1 y 100 nanómetros (1 nm equivale a la millonésima parte de un milímetro).
- Algunos nanomateriales pueden transportar fármacos de forma controlada y dirigida con alta especificidad hacia órganos, células cancerígenas o agentes infecciosos, aumentando su eficacia, disminuyendo efectos secundarios y reduciendo su toxicidad.
- La *nanomedicina* es la aplicación de estos pequeñísimos materiales para la prevención, detección, tratamiento o cura de enfermedades.
- En 1995 se aprobó el primer medicamento encapsulado en nanopartículas, Doxil[®], con aplicaciones anticancerígenas. Hoy, existen aplicaciones en oncología, neurología y cardiología, entre otras áreas de medicina.
- En el año 2010, el potencial económico del mercado para la *administración de fármacos* fue estimado en más de mil millones de dólares y se espera que para 2021 sea de 136 mil millones de dólares.¹
- Existen varios retos importantes para su aplicación, entre otros los altos costos de desarrollo, protección de la propiedad intelectual y promoción de la innovación, actualización curricular y una regulación adecuada que permita evaluar sus riesgos y garantizar la calidad de los nanomateriales.
- Expertos recomiendan desarrollar planes de estudios universitarios y de posgrado para generar suficientes recursos humanos calificados en este tipo de medicina y capacitar al personal del área de la salud.

los nanomateriales usados con fines médicos, así como políticas de promoción y fomento a la innovación adecuadas⁶.

Figura 1a. Diferencias de tamaño entre nuestro mundo y el nanométrico

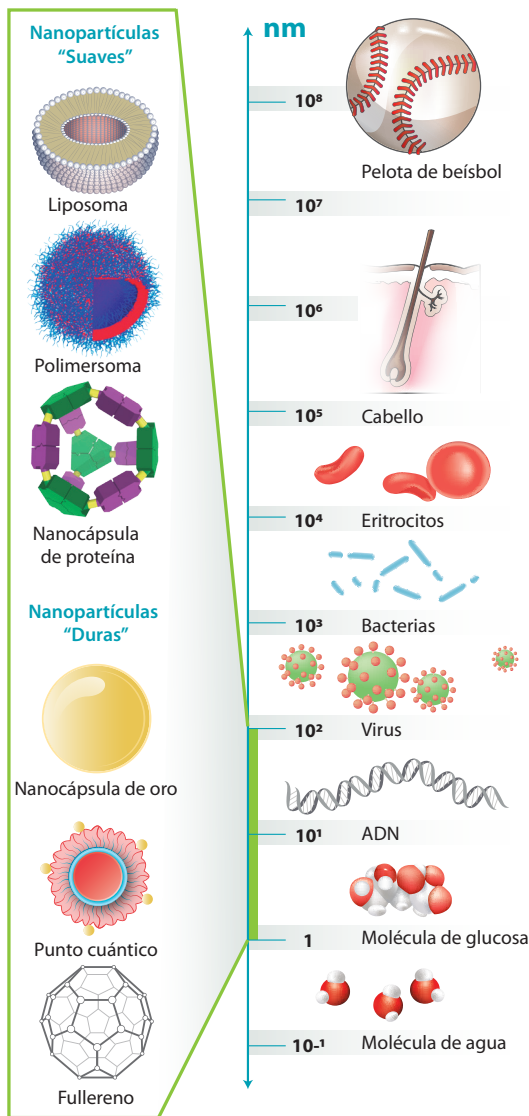


Figura 1b. Equivalencias de tamaño



Propiedades de los objetos nanométricos

Las partículas nanométricas tienen propiedades físicas, químicas o biológicas distintas a las que presentan objetos de mayores dimensiones, propiedades que dependen de su tamaño y forma y pueden ser controladas y manipuladas en el laboratorio.^{7,8} Por ejemplo, es posible ajustar el tamaño y la forma de las *nanopartículas* de oro y otros metales con el fin de que tengan colores y emitan luz de forma específica.^{3,9}

En medicina, el valor de las *nanopartículas* (NP) radica en que algunas pueden cruzar la pared de venas y arterias, ser

más estables por mayor tiempo en el fluido sanguíneo, penetrar tejidos, acumularse con mayor eficiencia en algún sitio de interés (como tumores) o ser internalizadas más eficientemente dentro de las células.^{2,3,10,11}

Relación con las enfermedades

El ADN funciona como un centro de control con las instrucciones para producir miles de proteínas, mientras que cada proteína es como una máquina especializada en realizar una función específica en los procesos internos de la célula. Muchas enfermedades humanas surgen de alteraciones en el ADN o en las proteínas.

Dado que el tamaño de proteínas, ADN o algunos virus y bacterias se encuentra entre 1 y 100 nanómetros, los nanomateriales pueden interactuar con ellos y detectarlos, manipularlos, repararlos, o bien destruirlos e inhibirlos, si fuera necesario.^{2,3,5}

Principales avances tecnológicos

Los materiales de mayor utilidad y aplicación en este tipo de medicina son las nanopartículas.^{3,8,9} Otros ejemplos incluyen los geles, fibras y tubos, que pueden ser de carbono.

Las NP suelen dividirse en *suaves* y *duras* (Figura 1a). Las *suaves* se componen de compuestos orgánicos como lípidos, proteínas, ácidos nucleicos (como el ADN y ácido ribonucleico, el ARN) o carbohidratos; mientras que las *duras* están constituidas por materiales inorgánicos como metales o cerámicas. Existen también *nanopartículas* híbridas que combinan ambos tipos de materiales. Ejemplos de NP *suaves* son:

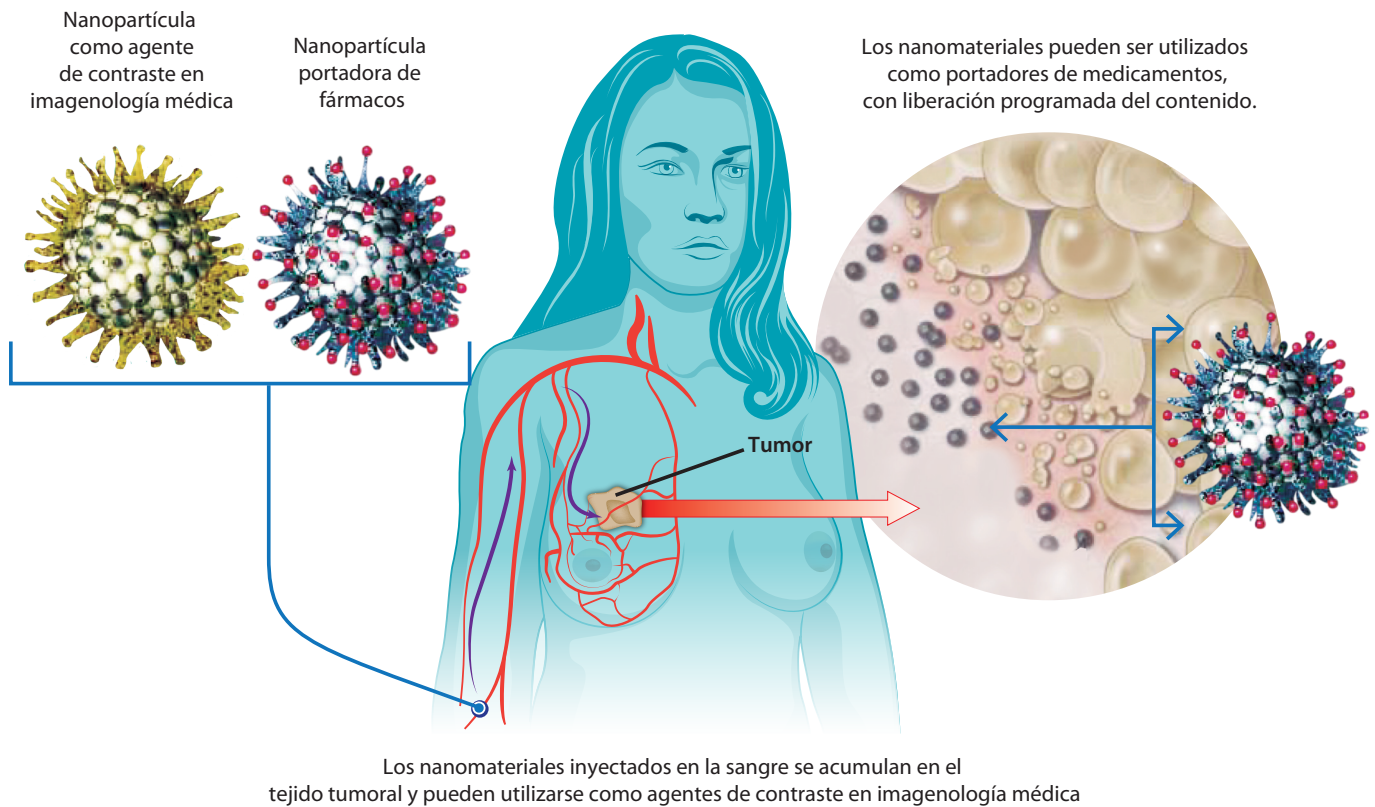
- Cápsulas compuestas de lípidos (liposomas)¹²
- Polímeros (polimersomas)¹³
- Proteínas tipo virus artificiales¹⁴

Debido a que varias de las NP *suaves* son de origen y naturaleza biológica, pueden ser reconocidas y degradadas por el organismo en el que se introducen, tienen baja toxicidad e implican menores riesgos para los organismos vivos que las *duras*,^{12,15-17} las más comunes hechas a partir de oro, hierro y otros metales.^{9,18}

El principal uso de estas partículas es como sistemas de administración y liberación de fármacos, como sustancias bioactivas o biosensores. Éstas pueden ser dirigidas hacia tejidos, órganos o células específicas (por ejemplo, aquellas que están enfermas, dañadas o tienen alteraciones), lo que ayuda a que la entrega y liberación del fármaco sea más eficiente y específica, en lugar de distribuirse por igual en todo el organismo, como ocurre con los fármacos tradicionales (figura 2).

Existen distintos esfuerzos por diseñar NP que tengan la capacidad de responder a señales bioquímicas del cuerpo y, con base en ellas, liberen o no el fármaco que transportan.^{2,5,19,20} Por ejemplo, se busca que cuando detecten moléculas que indiquen la presencia de células enfermas, su cargamento se libere (al exterior o interior de la célula) y así corregir las fallas de la célula, enviando señales que indiquen que han detectado y las han corregido o destruido. Pero estas funciones aún no están disponibles actualmente.

Figura 2. Nanomateriales usados como portadores de fármacos o como agentes de contraste al interior del cuerpo humano para combatir cáncer.^{10,11}



Tecnologías clave y desarrollos importantes

Debido a su versatilidad, la investigación en *nanomedicina* se aplica en prácticamente todas las especialidades mé-

dicas, aunque destacan en la oncología (cáncer),^{3,10,11,13,19,20} neurología (enfermedades neurodegenerativas)^{21,22} y cardiología.²³ (Tabla 1).

Tabla 1. Áreas de interés de aplicación de la nanomedicina.^{3,10,11,13,19,20-23}

Área de interés	Descripción del desarrollo en Nanomedicina
Enfermedades tropicales desatendidas (Malaria, Chagas, Dengue, Zika y Chinkunguña)	Desarrollo de tratamientos y métodos de diagnóstico.
Enfermedades infecciosas (Tuberculosis o Cólera)	Nuevos tratamientos.
Vacunas	Nuevas versiones más potentes, con mayor estabilidad y tiempo de vida y con efecto protector contra múltiples enfermedades.
Enfermedades de origen genético	Detección temprana de su predisposición.
Enfermedades crónicas oncológicas, neuronales y diabetes	Nuevos tratamientos y métodos de diagnóstico, así como mejora de terapias existentes.
Enfermedades cardiovasculares	Nuevos tratamientos, terapias existentes más eficientes para detectar y tratar aterosclerosis, trombosis, e infartos al miocardio.
Regeneración de tejidos y órganos dañados	Desarrollo de tecnologías para crecimiento <i>in vivo</i> de órganos y producción <i>in vitro</i> para implantes e injertos.
Medicina personalizada	Desarrollo de biosensores, chips y tecnología de arreglos de secuencias genéticas.
Sistemas de entrega de fármacos	Reducción de toxicidad y de efectos adversos; aumento de la eficacia de los fármacos disponibles.
Biosensores médicos	Monitoreo continuo de la progresión y aparición de enfermedades. Desarrollo de sistemas de diagnóstico de enfermedades portables y rápidos para detección <i>in situ</i> o en el hospital con tiempos de respuesta cortos para acelerar el tratamiento de los pacientes.
Medicina genómica	Detección de mutaciones genéticas relacionadas con la predisposición a ciertas enfermedades, por ejemplo mediante el uso de proteínas que las detecten.
Biosensores ambientales	Monitoreo de la presencia en el ambiente de agentes contaminantes, tóxicos y carcinogénicos.

Dado que se deben superar diferentes fases de pruebas para garantizar su efectividad y controlar los riesgos asociados, es común que desarrollar una aplicación tome una década o más y por ello, el éxito pleno llevará tiempo. Sin embargo, se espera que en la próxima década habrá una amplia cantidad de nuevos fármacos con componentes de origen nanotecnológico. Actualmente, varias decenas de materiales se encuentran en fase de estudio pre-clínico. El primer medicamento nanoformulado se aprobó en 1995²⁴ y actualmente hay varias decenas aprobados o en ensayos clínicos.^{25,26} (Tabla 2).

Tabla 2. Ejemplos de nanomateriales médicos usados comercialmente.^{25,26}

Nombre	Composición y uso
Doxil®	El fármaco anticancerígeno doxorubicina está encapsulado en una esfera de tamaño nanométrico compuesta de lípidos (liposomas). Se utiliza para tratar cáncer de mama, ovárico y otros tumores sólidos. Fue el primer medicamento nanoformulado aprobado en 1995 por organismos reguladores de EU (Food and Drug Administration -FDA-).
Abraxane®	Compuesta por el fármaco anticancerígeno Nab-paclitaxel envuelto en una cápsula nanométrica de proteína llamada albúmina, la cual está presente de manera natural en la sangre en gran abundancia. Son consumidas por las células, lo que hace que el fármaco penetre en su interior. Se usa para tratar cáncer de mama, páncreas y pulmón.
Aurimmune®	Partículas cubiertas de oro que contienen en su superficie una proteína llamada Factor de Necrosis Tumoral que destruye algunos tipos de cáncer.
Rapamune®	Nanocristales del fármaco inmunosupresor rapamicina. Es usado, con alta eficiencia, para evitar el rechazo de órganos trasplantados.

Impacto en la salud pública y la sociedad

Es probable que la *nanomedicina* tenga repercusiones sociales y económicas significativas. Se prevé que contribuya al incremento en la esperanza y calidad de vida,⁴ en habitantes de sociedades desarrolladas y eventualmente de los países en desarrollo como México. Además, podría ayudar a fortalecer los **sistemas de prevención** y tratamiento de algunos padecimientos frecuentes que hasta ahora no son atendidos y que sólo están presentes en países en vías de desarrollo. Por otro lado, se anticipa que generará innovaciones tecnológicas con aplicaciones en áreas no médicas como en la industria textil, alimentaria y electrónica, entre otras.²⁷

La *nanomedicina* tiene un alto potencial económico y podría reescribir completamente el mercado farmacéutico mundial, ya que como se ha mencionado la cantidad de nanosistemas aprobados para su uso clínico es muy reducido todavía.²⁷ Se estima que el valor de este mercado en 2025 será de 350 mil millones de dólares³³ y que los EUA lo controlarán hasta en 46%. Se prevé que 136 mil millones de dólares provengan sólo del mercado de sistemas tecnológicos para administración de fármacos dominado por nanocristales, liposomas y NP de oro.¹

Desafíos actuales

Existen varios retos que deben solventarse para poder desarrollar la *nanomedicina* con éxito en México. Algunos de estos son:

1. Costos.

Los costos iniciales de esta tecnología son altos debido al financiamiento requerido para apoyar la investigación básica necesaria para su desarrollo, escalamiento a producción industrial, registro de patentes y estudios requeridos para su introducción y distribución. Las políticas públicas podrían promover el acceso a los nanomedicamentos para la población en general, especialmente la de escasos recursos. Su costo será muy variable, dependiendo de la cadena de producción, que incluye diseño, estudios de laboratorio, métodos de síntesis y escalamiento, ensayos clínicos y de evaluación de riesgos, dosis y tipo de padecimiento al que van dirigidas.

2. Evaluación de riesgos, seguridad y efectividad.

Resulta imprescindible garantizar la seguridad y efectividad del uso de los nanomateriales en medicina.^{3,4,6,27,28} Es necesario evaluar los posibles riesgos de su uso en humanos, además de los ambientales que implican su producción, uso y disposición final.^{28,29} Para determinar su seguridad y efectividad, habrá que determinar en qué partes del cuerpo se depositan y el tipo de respuestas que suscitan (inflamatorias, alérgicas o de otro tipo). Además del lugar de acumulación, también depende del modo de acceso al organismo (vía respiratoria, dérmica u oral), el tiempo y mecanismos de degradación, la composición y diseño.

Otro factor importante que debe considerarse en la evaluación de riesgo, es la *biodegradabilidad*.^{15,28,29} Dependiendo de su composición química, tamaño, forma y otras características, podrían persistir dentro del organismo o el ecosistema por minutos, días, o incluso años. Una de las preocupaciones más apremiantes en su uso médico es asegurar su eliminación vía renal o hepática, de lo contrario no estaría claro su destino final o su acumulación, por lo tanto su uso no sería seguro. También es necesario evaluar los efectos de las posibles acumulaciones en otros seres vivos o ecosistemas. Por ejemplo, los nanomateriales inorgánicos no biodegradables (nanotubos de carbono, *nanopartículas* de oro, etc.) podrían persistir por largo tiempo en el ambiente, causando daños solo perceptibles en largos periodos de tiempo. Con base en esta información, se tendrán que establecer protocolos de manejo, uso y disposición final. En México, actualmente medicamentos formulados en nanopartículas, como el Doxil®, ya se usan y han sido listados en el cuadro básico de medicamentos para tratamiento de cáncer, aunque debido a la poca información existente no es clara la forma en que se ha evaluado su seguridad, riesgos y efectividad.³⁰

3. Regulación.

Es necesario contar con un marco regulatorio, pero su elaboración implica un gran reto debido a la amplia diversidad en materiales con propiedades, métodos de producción y aplicaciones diferentes.^{6,27,31} Un marco adecuado idealmente debería controlar la producción, preparación, manejo, ex-

posición y disposición final de los materiales, y su desarrollo debería ser realizado por grupos de trabajo interdisciplinarios conformados por expertos, tanto en *nanotecnología* como en salud. Alternativamente se podrían crear varios marcos regulatorios, clasificados por el tipo de aplicación de que se trate.

En la Unión Europea, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés), así como agencias regulatorias de los estados miembros son las encargadas de regular la *nanomedicina*. La EMA cuenta con normas científicas generales para evaluar la eficacia de los materiales, y sus efectos potenciales en la salud humana. Asimismo, la EMA creó una oficina para promover la innovación y el desarrollo de nuevos medicamentos mediante la atención de las necesidades de pequeñas y medianas empresas. En Estados Unidos, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) es el organismo responsable de vigilar los nanomedicamentos. En lugar de un marco regulatorio específico, constituyó en 2006 un grupo de trabajo que se ha encargado de hacer recomendaciones y estudios regulatorios y generar documentos guía para el uso de estos materiales en cosméticos, alimentos y fármacos orgánicos y biológicos.

4. Aseguramiento de calidad.

Es importante asegurar la calidad de los nanomateriales, para dar impulso a su uso comercial y público. Lo relevante es garantizar que las partículas dispuestas para comercializarse no presenten variaciones significativas en su tamaño y formas entre lotes, así como en sus propiedades, especialmente cuando los métodos de síntesis se modifican o escalan para aumentar su producción.^{27,28} Esto es importante ya que muchas de las propiedades de las *nanopartículas* son dependientes y sensibles al tamaño, forma, agregación, pureza, etc., por lo que una pequeña variación podría ocasionar diferencias importantes en su efectividad médica.^{7,8} Por ello se requiere certificar que los métodos y protocolos de caracterización y síntesis sean reproducibles y realizados de forma precisa y que tengan las propiedades esperadas.

5. Fomento.

Es deseable fortalecer las capacidades técnicas en *nanomedicina* en México a través de la investigación, capacitación de recursos humanos especializados y la divulgación del conocimiento entre la población en general. Para su desarrollo es necesario contar con apoyo económico para la investigación científica y para construcción y equipamiento de laboratorios, ya que muchos equipos y materiales tienen costos elevados debido a su sofisticación y reciente aparición. Además es fundamental crear consciencia en la población sobre la importancia de discutir el tema, informando sobre sus riesgos, costos y beneficios, para que con base en ello se tomen decisiones informadas sobre qué problemas deben ser atendidos. Grupos de trabajo interdisciplinarios compuestos por médicos, investigadores, representantes de la sociedad civil y tomadores de decisiones son los más calificados para diseminar, fomentar y divulgar información basada en evidencias científicas.

6. Educación y recursos humanos.

Es necesario apoyar el desarrollo de un plan de estudios que propicie la participación de jóvenes y la formación de suficien-

tes recursos humanos calificados en *nanomedicina*, especialmente para abordar las problemáticas del contexto mexicano. No existe actualmente ningún programa de educación en México que ofrezca preparación enfocada y especializada en esta área. Por el momento las personas que participan en la incipiente industria fueron formadas en áreas relacionadas como física, química, biomedicina y otras. Debido a que se requiere personal con una preparación especializada, se necesitarán nuevos currículos, así como adecuar los existentes, a nivel técnico, de licenciatura y posgrado para contar con suficiente personal capaz de realizar adecuadamente las labores de síntesis, caracterización, preparación, evaluación y uso de nanomateriales con fines médicos. Además, se tendrán que incluir temáticas de *nanomedicina* en los currículos actuales de medicina.³² Esto es necesario para propiciar la interacción y el entendimiento adecuado entre los actores del sector salud con los nanotecnólogos.

7. Propiedad intelectual

Es crucial para incorporar la *nanomedicina* en México y fomentar su desarrollo, la protección de la propiedad intelectual mediante patentes.^{6,28,31} Como se espera que las grandes empresas farmacéuticas mantengan o amplíen patentes de fármacos actuales mediante su formulación con *nanotecnología*, debe de encontrarse un balance para evitar que ésta sea controlada por unas cuantas empresas que limiten la innovación, desarrollo y creación de nuevas empresas.

Los aspectos más importantes que deben considerarse son:

1. Métodos de producción
2. Composición
3. Protocolos de uso
4. Tecnologías para dirigir las NP a ciertos tejidos y células.
5. Tecnologías para liberar el fármaco de las NP de forma controlada.

8. Derechos humanos y consideraciones éticas.

Debido a que los nanomateriales médicos impactan y afectan directamente el estado físico y de salud de las personas, será necesario llevar a cabo un análisis profundo de las posibles afectaciones a los derechos humanos y la dignidad de las personas que deriven de sus aplicaciones.³⁴ Por ejemplo, el derecho a la salud, a un ambiente sano y a no sufrir daños o maltratos durante los ensayos clínicos donde se probará la eficacia de estos materiales. Asimismo, debido a que la *nanomedicina* está evolucionando a ser personalizada, hay que asegurar el derecho a la protección de la información personal. Se requiere actualizar e incluir nuevas consideraciones para los ensayos clínicos en seres humanos, en contraste con los medicamentos tradicionales. En algunos casos no existirán diferencias con los fármacos actuales pero sin duda habrá nuevos riesgos no previstos actualmente.

Oportunidades para México

Países como Estados Unidos, Israel, Alemania, Canadá, Australia y Reino Unido se han colocado como líderes en el área, ya que cuentan con grandes iniciativas públicas para impulsar la *nanotecnología* y con decenas de centros

nacionales de desarrollo. Se estima en miles el número de empresas relacionadas con la medicina en estos países.²⁷ En México existen alrededor de 20 empresas de *nanotecnología* y solo algunas de ellas desarrollan productos con aplicaciones médicas. Además a nivel nacional existen más de un centenar de proyectos relacionados en el sector académico,³⁵ entre ellos están la UAM Iztapalapa y el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía quien ha desarrollado *nanopartículas* para el tratamiento de heridas difíciles, por ejemplo, en pie diabético.³³ Aunque cabe aclarar que la comunidad de científicos que trabajan en el área está ampliándose continuamente.

Para desarrollar la *nanomedicina* en el país, será importante la participación de las universidades y centros de investigación, que deberán aliarse a empresas y asociaciones

civiles para generar programas que lleven los productos de la investigación a la práctica clínica para lo que se requiere el desarrollo de un marco jurídico adecuado.

Conclusiones

La *nanomedicina* puede traer beneficios en la calidad de vida, salud y expectativa de vida. Pero también nuevos retos y riesgos que necesitan ser evaluados antes de su aplicación. Es importante que la regulación no inhiba la innovación, pero que al mismo tiempo garantice un uso seguro de esta tecnología. Para un mayor efecto positivo en la salud, será necesario alinear los intereses de la sociedad con el desarrollo de la *nanomedicina* para obtener aplicaciones con más valor y uso para la población mexicana.

Referencias

1. te Kulve H & Rip A Expert Opin. Drug Deliv. 10, 611–622 (2013).
2. Farokhzad OC & Langer R. Adv. Drug Deliv. Rev. 58, 1456–1459 (2006).
3. Kim BYS., Rutka, JT. & Chan WCW, et al. N. Engl. J. Med. 363, 2434–2443 (2010).
4. Pautler M. & Brenner S. Int. J. Nanomedicine 5, 803–809 (2010).
5. Lammers T, Aime S, Hennink WE, et al. Acc. Chem. Res. 44, 1029–1038 (2011).
6. Soares S, Sousa J, Pais A, et al. Front. Chem. 6, 360 (2018).
7. Euliss LE, DuPont, JA, Gratton S, et al. Chem. Soc. Rev. 35, 1095–1104 (2006).
8. Tang L et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 111, 15344–15349 (2014).
9. Boisselier E & Astruc D Chem. Soc. Rev. 38, 1759–1782 (2009).
10. Prabhakar U et al. CANCER Res. 73, 2412–2417 (2013).
11. Jain RK. & Stylianopoulos T. Nat. Rev. Clin. Oncol. 7, 653–664 (2010).
12. Huynh NT., Passirani C., Saulnier P, et al. Int. J. Pharm. 379, 201–209 (2009).
13. Blanco E, Kessinger CW, Sumer BD, et al. Exp. Biol. Med. 234, 123–131 (2009).
14. Hernandez-Garcia, A. et al. Nat. Nanotechnol. 9, 698 (2014).
15. Gref R, et al. Science (80-.). 263, 1600–1603 (1994).
16. Yang D, et al. WILEY Interdiscip. Rev. Nanobiotechnology 2, 648–669 (2010).
17. MaHam A, Tang Z, Wu H, et al. Small 5, 1706–1721 (2009).
18. Alcantara D, Lopez S, Garcia-Martin LM, et al. Nanomedicine-Nanotechnology Biol. Med. 12, 1253–1262 (2016).
19. Li H-J et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 113, 4164–4169 (2016).
20. Li M. et al. Biomaterials 35, 3851–3864 (2014).
21. Ghalamfarsa G, et al. J. Immunotoxicol. 13, 603–619 (2016).
22. Jensen, SA. et al. Sci. Transl. Med. 5, (2013).
23. Lobatto ME., Fuster V, Fayad ZA, et al. Nat. Rev. Drug Discov. 10, 835–852 (2011).
24. Barenholz Y J. Control. Release 160, 117–134 (2012).
25. Bobo D, Robinson KJ, Islam J, et al. Pharm. Res. 33, 2373–2387 (2016).
26. Etheridge ML., et al. Nanomedicine-Nanotechnology Biol. Med. 9, 1–14 (2013).
27. Wagner V, Dullaart A, Bock A-K, et al. Nat. Biotechnol. 24, 1211–1217 (2006).
28. Sanhai WR, Sakamoto JH, Canady R, et al. Nat. Nanotechnol. 3, 242–244 (2008).
29. Oberdorster G. J. Intern. Med. 267, 89–105 (2010).
30. Rojas-Aguirre Y. Aguado-Castrejon K & Gonzalez-Mendez I. Educ. Quim. 27, 286–291 (2016).
31. Correa LEV. Bibl. Jurídica Virtual del Inst. Investig. Jurídicas la UNAM 94–116 (2016).
32. Sweeney AE Int. J. Nanomedicine 10, 7319–7331 (2015).
33. Elizabeth Ruiz-Jaimes. Academia Mexicana de Ciencias (2014). Disponible en: <https://www.comunicacion.amc.edu.mx/comunicados/nanomedicina-en-el-tratamiento-de-pie-diabetico>.
34. Delgado-Ramos GC, et al. Mundo Nano 6, (2013).
35. Ocegüera YO La nanomedicina: una oportunidad de gran escala para México. El Economista (2018). Disponible en: <https://www.economista.com.mx/opinion/La-nanomedicina-una-oportunidad-de-gran-escala-para-ee-20180507-0148.html>.