

## Nanomedicina para enfrentar la pandemia de COVID-19: un análisis bibliométrico de las publicaciones de *Web of Science* con la herramienta Bibliometrix de R

Nanomedicine in the struggle against COVID-19: a bibliometric analysis of Web of Science publications with the R-tool Bibliometrix

Roberto Soto Vazquez<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1956-7045>

Edgar Záyago Lau<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3670-8356>

Luis Alfonso Maldonado López<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3703-9825>

<sup>1</sup>Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional. Unidad Zacatenco. Ciudad de México, México.

<sup>2</sup>Universidad Autónoma de Zacatecas. Unidad Académica en Estudios del Desarrollo. Zacatecas, México.

<sup>3</sup>Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional. Unidad Mérida. Yucatán, México.

\*Autor para la correspondencia: [mxrobertosoto@gmail.com](mailto:mxrobertosoto@gmail.com)

### RESUMEN

La enfermedad de COVID-19, a poco más de un año de su aparición, ha provocado más de 2 000 000 de muertes y más de 100 000 000 de contagios a nivel mundial. Ante esta situación, científicos de varias disciplinas han trabajado arduamente para luchar contra ella. Una de las disciplinas involucradas en la investigación sobre COVID-19 es la nanomedicina, que se define como la aplicación de la nanotecnología en medicina. El objetivo de este trabajo es explorar, mediante un análisis bibliométrico, la producción científica sobre nanomedicina aplicada a la COVID-19. Se realizó una búsqueda de publicaciones en *Web of Science* para el período 2019 – 2021, la cual abarcó cinco áreas de la nanomedicina: administración de fármacos, fármacos y terapia, imagenología *in vivo*, biosensores y biomateriales. Los datos obtenidos de *Web of Science* se procesaron en *Bibliometrix*, una herramienta de código abierto, programada en lenguaje *R*, que sirve para

hacer análisis bibliométricos. Se encontraron 155 publicaciones, las cuales en su mayoría son artículos y revisiones de literatura. Más del 70 % de estas se concentraron en las áreas de administración de fármacos y biosensores. Las revistas científicas donde se han publicado más artículos son *ACS Nano*, *Biosensors & Bioelectronics* y *Nanomaterials*. Los países con mayor producción científica son Estados Unidos, India y China. Las contribuciones más relevantes de la nanomedicina en la lucha contra la COVID-19 son el desarrollo de nanovacunas y el diseño de biosensores nanoestructurados para el diagnóstico.

**Palabras clave:** nanomedicina; COVID-19; SARS-CoV-2; bibliometría.

## ABSTRACT

In the period barely exceeding one year elapsed after its emergence, COVID-19 has caused more than 100 000 000 contagions and more than 2 000 000 deaths worldwide. Faced with this situation, scientists from various disciplines have arduously struggled against the disease. One of the disciplines involved in research about COVID-19 is nanomedicine, which is defined as the medical application of nanotechnology. The purpose of the study was to describe the current status of research about COVID-19 oriented nanomedicine through a bibliometric analysis. A search was conducted for Web of Science publications from the period 2019-2021, covering five nanomedicine areas: 1) drug administration, 2) drugs and therapy, 3) *in vivo* imaging, 4) biosensors and 5) biomaterials. The data obtained from Web of Science were processed with Bibliometrix, an open code tool programmed in R-language useful for bibliometric analysis. A total 155 publications were found, most of which were articles and literature reviews. More than 70% of the publications dealt with drug administration and biosensors. The scientific journals publishing the largest number of articles were *ACS Nano*, *Biosensors & Bioelectronics* and *Nanomaterials*. The countries with the largest scientific production were the United States, India and China. The most relevant contributions of nanomedicine to the struggle against COVID-19 are the development of nano vaccines and the design of nanostructured biosensors for diagnosis.

**Keywords:** nanomedicine; COVID-19; SARS-CoV-2; bibliometrics.

Recibido: 25/02/2021

Aceptado: 30/09/2021

## Introducción

La COVID-19 es una enfermedad respiratoria infecciosa causada por el coronavirus SARS-CoV-2.<sup>(1)</sup> Se identificó por primera vez en Wuhan (China), a finales de 2019<sup>(2)</sup> y rápidamente se propagó por todo el mundo. En marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) emitió la declaratoria de pandemia por COVID-19.<sup>(3)</sup> Desde entonces, en varios países se han aplicado diversas medidas para contener la enfermedad: cuarentenas, aislamiento, distanciamiento social y confinamiento;<sup>(4)</sup> no obstante, la cantidad de personas contagiadas y fallecidas por día sigue incrementándose. De acuerdo con datos oficiales de la OMS, hasta el 31 de enero de 2021, a nivel mundial se habían contabilizado 102 139 771 contagios y 2 211 762 de muertes a causa de la COVID-19.<sup>(5)</sup>

En este contexto, la investigación científica ha jugado un papel de gran relevancia, pues ha contribuido a la lucha contra la COVID-19 desde distintos frentes: epidemiología, prevención, tratamiento y desarrollo de vacunas.<sup>(6)</sup> La investigación científica sobre COVID-19 ha requerido la intervención de varias disciplinas,<sup>(7)</sup> entre ellas la nanotecnología.

La nanotecnología se define como la ciencia e ingeniería involucradas en el diseño, síntesis, caracterización y aplicación de materiales y dispositivos a escala nanométrica (1-100 nm).<sup>(8)</sup> En esta escala, los materiales presentan propiedades físicas, químicas y biológicas que difieren de las que se observan a escalas mayores.<sup>(9)</sup> Estas propiedades novedosas de los nanomateriales han permitido que la nanotecnología tenga aplicación en sectores tan diversos como la agricultura, medio ambiente, energía, industria aeroespacial, ciencia de materiales y medicina.<sup>(10)</sup>

La aplicación de la nanotecnología en medicina recibe el nombre de nanomedicina, y comprende el uso de nanomateriales para diagnosticar, monitorear, controlar, prevenir y tratar enfermedades.<sup>(11)</sup> Wagner y otros<sup>(12)</sup> distinguen seis áreas de utilidad dentro de la nanomedicina: administración de fármacos, fármacos y terapia, imagenología *in vivo*, biosensores, biomateriales e implantes inteligentes / prótesis neurales. La administración de fármacos consiste en el envío de medicamentos a partes específicas del cuerpo humano, utilizando nanoestructuras tales como liposomas y nanopartículas poliméricas. El área de fármacos y terapia se enfoca en el desarrollo de nuevos tratamientos a partir de nanopartículas que poseen efectos terapéuticos. La imagenología *in vivo* es una parte del diagnóstico que se basa en la obtención de imágenes de los órganos y tejidos del cuerpo humano, a través de técnicas como resonancia magnética y tomografía computarizada; en

esta área se emplean nanopartículas como agentes de contraste para mejorar la resolución de las imágenes. Los biosensores médicos son dispositivos usados para el diagnóstico *in vitro*, los cuales, gracias a la nanotecnología, cada vez requieren menores cantidades de muestras, son altamente selectivos con los analitos y presentan una mayor rapidez en el diagnóstico. El área de biomateriales comprende el desarrollo de materiales nanoestructurados biocompatibles con distintas aplicaciones médicas. Finalmente, el área de implantes inteligentes / prótesis neurales se enfoca en el desarrollo de dispositivos médicos electrónicos diseñados para funcionar dentro del cuerpo humano, tales como implantes cocleares, de retina y marcapasos, los cuales pueden incluir componentes nanoestructurados en su diseño.

La nanomedicina tiene potenciales aplicaciones en el tratamiento de distintos tipos de enfermedades de orden respiratorio,<sup>(13)</sup> y se han emprendido investigaciones orientadas a la COVID-19. Dada la emergencia de salud que se vive a nivel mundial por la pandemia ocasionada por esta enfermedad, resulta necesario explorar la relevancia que ha adquirido el campo de la nanomedicina. Una manera de analizar lo que se ha hecho al respecto es mediante la bibliometría. Los estudios bibliométricos permiten analizar, de manera estructurada, grandes cantidades de información sobre las publicaciones científicas, con el propósito de mostrar el estado actual de la investigación en áreas específicas. Esto es muy útil en la actualidad, donde el número de publicaciones aumenta a un ritmo vertiginoso y cada vez se vuelve más difícil hacer un seguimiento de todo lo que se publica,<sup>(14)</sup> algo que es especialmente cierto en lo que respecta a publicaciones sobre COVID-19.<sup>(15)</sup>

El objetivo de este trabajo es explorar, mediante un análisis bibliométrico, la producción científica sobre nanomedicina aplicada a la COVID-19.

## Métodos

Se realizó una búsqueda avanzada de publicaciones en la colección principal de *Web of Science*. Esta base de datos cubre varias áreas del conocimiento que son afines al tema de investigación. La nanomedicina es un campo interdisciplinario donde convergen la ingeniería, física, química, biología, medicina, farmacología, entre otras disciplinas;<sup>(16)</sup> todas ellas abarcadas por *Web of Science*. Por otra parte, esta base de datos es compatible con la mayoría de los programas informáticos que actualmente se usan en bibliometría,<sup>(17)</sup> incluyendo *Bibliometrix* (software utilizado en este trabajo).

Se emplearon varias cadenas de búsqueda, una por cada área de la nanomedicina, tal como se muestra en la tabla 1. Estas áreas de la nanomedicina son las que refieren *Wagner* y otros<sup>(12)</sup> y que se mencionaron en la introducción del presente artículo. Se omitió el área de implantes inteligentes / prótesis neurales porque no tiene relación alguna con la COVID-19. Las cadenas de búsqueda incluyeron términos relacionados con la nanomedicina y COVID-19 que se tomaron de trabajos previos.<sup>(12,18)</sup> La búsqueda se complementó con otra cadena con el término *nanomedicine* para abarcar las publicaciones de carácter más general, y que habrían quedado fuera de las búsquedas anteriores. La búsqueda en *Web of Science* se realizó el 19 de enero de 2021 e incluyó documentos de todo tipo y de cualquier idioma, publicados en el período 2019-2021.

Los datos que se obtuvieron de la búsqueda en *Web of Science* se descargaron en formato texto (\**txt*) para su posterior procesamiento en *Bibliometrix*, una herramienta de código abierto, programada en lenguaje *R*, que permite realizar análisis bibliométricos.<sup>(14)</sup> Entre las varias opciones de programa bibliométrico que existen en la actualidad, *Bibliometrix* se destaca por reunir la mayor cantidad de técnicas bibliométricas.<sup>(19)</sup> Las versiones de *R* y sus componentes que se usaron en este trabajo son las siguientes: *R 4.0.3*, *RStudio Desktop 1.3.1093* y *Bibliometrix 3.0.3*.

De manera complementaria, se utilizó *Microsoft Excel* para la elaboración de tablas.

**Tabla 1** — Cadenas de búsqueda utilizadas en *Web of Science*

| Conjunto | Área de la nanomedicina    | Cadena de búsqueda  |
|----------|----------------------------|---|
| #1       | Administración de fármacos | TS = (("Novel coronavirus" OR "Novel coronavirus 2019" OR "2019 Novel coronavirus" OR "2019 nCoV" OR "COVID-19" OR "Wuhan coronavirus" OR "Wuhan pneumonia" OR "SARS nCoV" OR "SARS-CoV-2") AND ((nano* AND ((liposome*) OR ("polymeric drug*") OR ("drug polymer conjugate") OR ("protein polymer conjugate") OR ("pegylated protein*")))) OR ((drug) AND ((nanoparticle*) OR (nanocapsule*) OR (nanosuspension*) OR (nanocrystal*) OR ("gold nanoparticle*") OR ("colloidal gold") OR ("silicate nanoparticle*") OR ("calcium nanoparticle*") OR (biosilic*) OR ("titanium dioxide nanoparticle*")) OR ("solid lipid nanoparticle*")))) |
| #2       | Fármacos y terapia         | TS = (("Novel coronavirus" OR "Novel coronavirus 2019" OR "2019 Novel coronavirus" OR "2019 nCoV" OR "COVID-19" OR "Wuhan coronavirus" OR "Wuhan pneumonia" OR "SARS nCoV" OR "SARS-CoV-2") AND ((fullerene drug*))   |

|    |                             |  |
|----|-----------------------------|--|
|    |                             | OR (dendrimer drug*) OR (nanoshell* AND (phototherap* AND "hypothermal therap*")) OR (magnetic nanoparticle* AND hyperthermal therap*))  |
| #3 | Imagenología <i>in vivo</i> | TS = (("Novel coronavirus" OR "Novel coronavirus 2019" OR "2019 Novel coronavirus" OR "2019 nCoV" OR "COVID-19" OR "Wuhan coronavirus" OR "Wuhan pneumonia" OR "SARS nCoV" OR "SARS-CoV-2") AND ((superparamagnetic iron oxide) OR ("ultrasmall superparamagnetic iron oxide") OR ("monocrystalline iron oxide nanoparticle*") OR (cross-linked iron oxide nanoparticle*) OR (liposome AND ultrasound) OR (nanoparticle* AND nuclear imaging) OR (nanoparticle* AND optical imaging) OR (nanoshell* AND optical imaging) OR (quantum dot* AND optical imaging))) |
| #4 | Biosensores médicos         | TS = (("Novel coronavirus" OR "Novel coronavirus 2019" OR "2019 Novel coronavirus" OR "2019 nCoV" OR "COVID-19" OR "Wuhan coronavirus" OR "Wuhan pneumonia" OR "SARS nCoV" OR "SARS-CoV-2") AND ("medical biosensor*") OR ("surface plasmon resonance" AND biosensor*) OR (cantilever biochip*) OR ("DNA chip*" AND "electrical detection") OR (nanoarray* AND diagnostic*) OR ("quantum dot*" AND diagnostic*) OR ("gold nanoparticle*" AND diagnostic*) OR ("magnetic nanoparticle*" AND diagnostic*) OR ("lab on a chip")))                                   |
| #5 | Biomateriales               | TS = (("Novel coronavirus" OR "Novel coronavirus 2019" OR "2019 Novel coronavirus" OR "2019 nCoV" OR "COVID-19" OR "Wuhan coronavirus" OR "Wuhan pneumonia" OR "SARS nCoV" OR "SARS-CoV-2") AND (("bone cement*" AND nanostructure*) OR ("dental implant*" AND nanocomposite*) OR ("orthopedic implant*" AND nanostructure*) OR ("cardiovascular implant*" AND nanostructure*) OR ("tissue engineering" AND nanostructure*) OR ("silver nanoparticle*" AND (implant* OR "wound dressing*")) OR (biomarker* AND nano*))   |
| #6 | Otros / no específicos      | TS = (("Novel coronavirus" OR "Novel coronavirus 2019" OR "2019 Novel coronavirus" OR "2019 nCoV" OR "COVID-19" OR "Wuhan coronavirus" OR "Wuhan pneumonia" OR "SARS nCoV" OR "SARS-CoV-2") AND (nanomedicine*)) NOT (#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)  |

## Resultados

En la tabla 2 se muestra la información bibliométrica principal de todo el conjunto de publicaciones analizadas. Se encontraron 155 documentos de 969 autores, y cada documento tiene en promedio 4,148 citas. La mayoría son revisiones de literatura (46,5 %) y artículos (44,5 %). En cuanto al tipo de autorías, se observa que la autoría múltiple predomina sobre la autoría individual. En la tabla 2 también se incluyen tres parámetros que miden el grado de colaboración entre los autores: autores por documento (6,25), coautores por documento (6,52) e índice de colaboración (6,74).

**Tabla 2** — Información bibliométrica principal de las publicaciones analizadas

| Parámetro               |   | Resultado   |
|-------------------------|---|-------------|
| Información general     | Período de búsqueda                                   | 2019–2021   |
|                         | Documentos  | 155         |
|                         | Autores   | 969         |
|                         | Fuentes de publicación (revistas, libros, etc.)       | 106         |
|                         | Citas promedio por documento                          | 4,148       |
|                         | Referencias citadas en todo el conjunto de documentos | 11851       |
|                         | Documentos de autoría individual                      | 13          |
|                         | Documentos de autoría múltiple                        | 142         |
| Tipo de documentos      | Artículo  | 69 (44,5 %) |
|                         | Material editorial                                    | 13 (8,4 %)  |
|                         | Carta al editor                                       | 1 (0,6 %)   |
|                         | Revisión  | 72 (46,5 %) |
| Colaboración de autores | Autores por documento (promedio)                      | 6,25        |
|                         | Coautores por documento (promedio)                    | 6,52        |
|                         | Índice de colaboración (promedio)                     | 6,74        |

En la tabla 3 se muestra el número de publicaciones en cada área de la nanomedicina y su respectivo porcentaje. Se observa que la sumatoria de publicaciones por área (177) no coincide con la cantidad de publicaciones encontradas (155). Esta aparente discordancia se debe a que hay publicaciones que abordan simultáneamente temas de distintas áreas y, por lo tanto, se contabilizaron más de una vez al registrarse en más de un área. Los porcentajes se calcularon con base en la sumatoria de las publicaciones por área (177). Las áreas que concentran la mayor cantidad de publicaciones son la administración de fármacos (49,15 %) y biosensores médicos (23,16 %).

**Tabla 3** — Distribución de las publicaciones en las distintas áreas de la nanomedicina

| Área de la nanomedicina     | Publicaciones | Porcentaje |
|-----------------------------|---------------|------------|
| Administración de fármacos  | 87            | 49,15 %    |
| Fármacos y terapia          | 5             | 2,82 %     |
| Imagenología <i>in vivo</i> | 4             | 2,26 %     |
| Biosensores médicos         | 41            | 23,6 %     |
| Biomateriales               | 24            | 13,56 %    |
| Otros / no específicos      | 16            | 9,04 %     |
| TOTAL                       | 177           | 100,00 %   |

Para explorar el contenido de las publicaciones, se construyeron nubes de palabras. Una nube de palabras es una representación visual de los términos más relevantes de un texto o de un conjunto de documentos. Su función principal es brindar un panorama general del contenido de los textos sin tener que hacer una revisión exhaustiva de ellos.<sup>(20)</sup> Esto resulta muy útil cuando se tiene que analizar grandes cantidades de información.

En la figura 1 se muestran seis nubes que se elaboraron a partir de las palabras clave de los documentos analizados. Cada nube corresponde a un área diferente de la nanomedicina. El tamaño de cada palabra es proporcional al número de veces que aparece en los documentos. En la construcción de las nubes se excluyeron los términos “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, “coronavirus”, “*coronavirus disease*”, “*nanotechnology*” y “*nanomedicine*”. Estos términos están presentes en casi todas las publicaciones, pero son muy obvios y no sirven para la identificación de temas específicos.





Fig. 1 — Nubes de palabras con los términos clave más frecuentes en las publicaciones sobre nanomedicina aplicada a la COVID-19. Cada nube corresponde a un área de la nanomedicina: (A) administración de fármacos, (B) fármacos y terapia, (C) imagenología in vivo, (D) biosensores médicos, (E) biomateriales, y (F) otros / no específicos.

La nube de la figura 1-A corresponde al área de administración de fármacos. Los términos más relevantes en ella son *drug delivery* (administración de fármacos), *vaccines* (vacunas) y *liposomes* (liposomas). También se observan otras variantes del término vacuna: *vaccine* y *nanovaccines*. Estos términos están relacionados con el desarrollo de vacunas contra la COVID-19 que incluyen nanopartículas en sus formulaciones.<sup>(21)</sup> Por otra parte, el término liposomas se refiere a nanoestructuras formadas por bicapas lipídicas que se utilizan frecuentemente como nanotransportadores en la administración de fármacos.<sup>(22,23)</sup>

Las nubes de las figuras 1-B y 1-C corresponden a las áreas de fármacos y terapia e imagenología *in vivo*, respectivamente. Ambas tienen pocos elementos y no muestran ninguna palabra destacada debido a que se trata de las áreas con menor cantidad de publicaciones (tabla 3).

La nube de fármacos y terapia (figura 1-B) contiene términos como *phototherapy* (fototerapia), *photodynamic therapy* (terapia fotodinámica) y *antiviral photodynamic therapy* (terapia fotodinámica antiviral). Estos describen técnicas de fototerapia que emplean nanopartículas y que podrían aplicarse en tratamientos contra la COVID-19.<sup>(24,25)</sup> También aparecen los términos *chloroquine* (cloroquina) y *fullerene* (fulereno), los cuales refieren a un estudio sobre el uso de fulerenos como nanotransportadores de cloroquina,<sup>(26)</sup> un fármaco que, a inicios de la pandemia, se estudió por su posible utilidad en el tratamiento de la COVID-19.<sup>(27)</sup>

En la nube de imagenología *in vivo* (figura 1-C) se observan términos como *magnetic resonance imaging* (imagenología por resonancia magnética), *gold nanoparticles* (nanopartículas de oro), *acute respiratory syndromes* (síndromes respiratorios agudos) y *lung cancer* (cáncer de pulmón). Estos términos corresponden a revisiones de literatura donde se ha explorado el uso de nanopartículas en técnicas de imagenología para el diagnóstico de enfermedades respiratorias, y que podrían aplicarse a la COVID-19.<sup>(28,29)</sup>

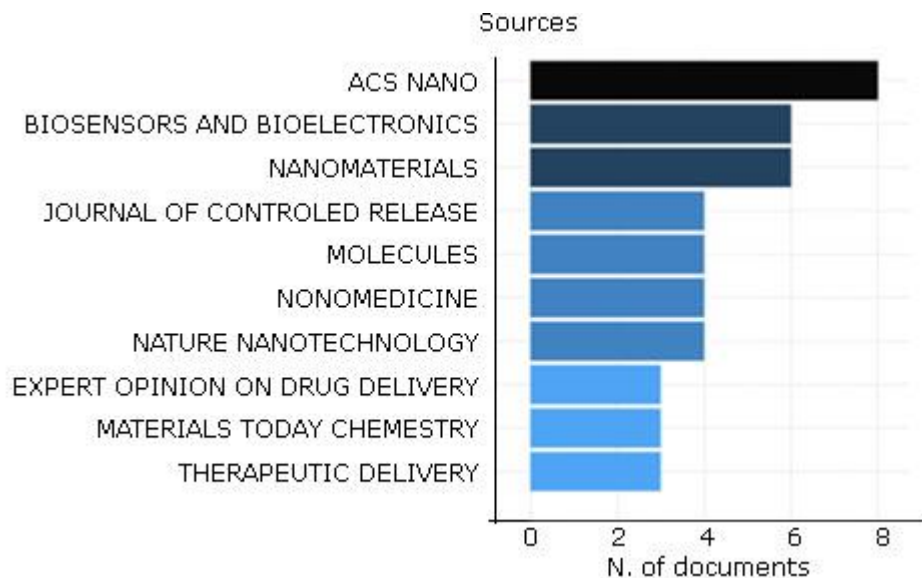
La figura 1-D muestra la nube de palabras del área de biosensores médicos; en ella se destacan los términos *nanoparticles* (nanopartículas), *diagnostics* (diagnóstico), *biosensor* (biosensor) y *LSPR*. Este último corresponde a las siglas en inglés de resonancia localizada de plasmón de superficie, un fenómeno asociado a nanopartículas metálicas que se ha utilizado en el desarrollo de biosensores para la detección del SARS-CoV-2.<sup>(30,31)</sup>

La nube de palabras de la figura 1-E corresponde al área de biomateriales. En esta se observan términos diversos relacionados con las diferentes aplicaciones que tienen los biomateriales, pero el único término de la nube que se refiere de manera específica a un biomaterial es *graphene* (grafeno). El grafeno es un nanomaterial a base de carbono que tiene varias aplicaciones en el sector biomédico.<sup>(25)</sup> En el contexto de la pandemia, el óxido de grafeno se ha utilizado en la fabricación de biosensores para la detección del SARS-CoV-2.<sup>(32,33)</sup>

Finalmente, la nube de la figura 1-F corresponde a las publicaciones de nanomedicina que no coincidieron con las cadenas de búsqueda de las áreas anteriores. El término más destacado es *copper* (cobre), metal que en su forma nanoparticulada posee propiedades antivirales que podrían usarse contra el SARS-CoV-2, ya sea en el desarrollo de equipos de

protección personal que muestren mayor efectividad frente al virus,<sup>(34)</sup> o bien, en el desarrollo de fármacos para el tratamiento de la COVID-19.<sup>(35)</sup>

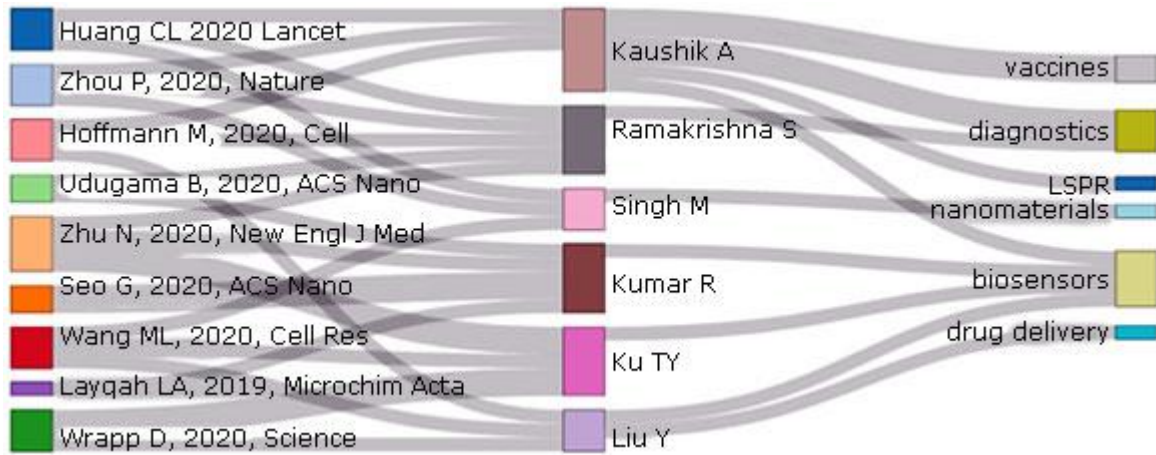
En la figura 2 se presentan las principales fuentes de publicación, es decir, las revistas, libros, actas de congreso, etc. donde se han publicado los documentos. Se observa que todas las fuentes de la figura son revistas y la más relevante de estas es *ACS Nano*, una revista de la *American Chemical Society* (Sociedad Estadounidense de Química) que se enfoca en temas de nanotecnología.



**Fig. 2** — Principales fuentes de publicación de los documentos analizados.

En la figura 3 se muestra un diagrama de tres campos donde se ilustran las relaciones existentes entre las referencias más citadas en las publicaciones (izquierda), los principales autores (centro) y las palabras clave más frecuentes (derecha). Este diagrama permite visualizar como los autores han desarrollado nuevos conocimientos en determinadas áreas temáticas (representadas por las palabras clave) a partir del conocimiento previo (referencias citadas). La referencia más antigua que aparece en el diagrama es *Layqah LA* (2019), un artículo que reporta el desarrollo de un biosensor para la detección del virus MERS-CoV. El resto de las referencias son artículos del año 2020 que abordan distintos temas relacionados directamente con la COVID-19: información general del virus y de la enfermedad (*Huang CL, Zhou P, Hoffmann M, Zhu N, Wrapp D*), herramientas de diagnóstico (*Udugama B, Seo G*) y uso de los fármacos remdesivir y cloroquina para el control de la enfermedad (*Wang ML*). Por otra parte, las palabras clave permiten identificar tres áreas de la nanomedicina: diagnóstico (*diagnostics, LSPR, biosensors*), administración

de fármacos (*drug delivery*, *vaccines*) y biomateriales (*nanomaterials*). Se observa que el autor más prominente es *Kaushik A*, investigador de la Universidad Politécnica de Florida que ha publicado trabajos en las tres áreas mencionadas.



**Fig. 3** — Relaciones entre las referencias citadas en las publicaciones (izquierda), autores (centro) y palabras clave (derecha).

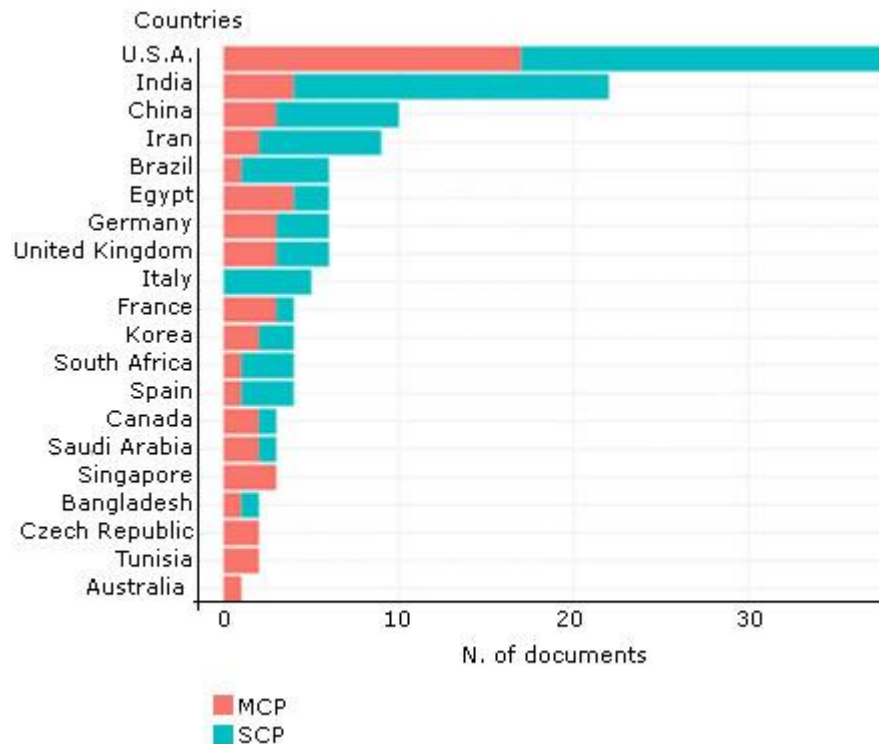
En la tabla 4 se muestran las diez publicaciones con más citas locales y globales. Las citas locales son las que ha recibido un documento únicamente dentro del conjunto de documentos analizados, mientras que las citas globales son las que ha recibido un documento dentro de toda la base de datos de *Web of Science*. Examinando los títulos de las publicaciones, se puede apreciar que estas versan sobre diagnóstico, fármacos, vacunas, nanomateriales y aspectos generales sobre la nanomedicina frente a la COVID-19. El documento más citado, tanto a nivel local como global, es *Qiu y otros (2020)*, un artículo que reporta el desarrollo de un biosensor plasmónico fototérmico para la detección del SARS-CoV-2.

**Tabla 4** — Documentos más citados sobre nanomedicina orientada a la COVID-19

| Documento   | Citas locales | Citas globales |
|---|---------------|----------------|
| <i>Qiu y otros (2020). Dual-Functional Plasmonic Photothermal Biosensors for Highly Accurate Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Detection. ACS Nano.</i>     | 23            | 83             |
| <i>Moitra y otros (2020). Selective Naked-Eye Detection of SARS-CoV-2 Mediated by N Gene Targeted Antisense Oligonucleotide Capped Plasmonic Nanoparticles. ACS Nano.</i> | 13            | 32             |
| <i>Sportelli y otros (2020). Can Nanotechnology and Materials Science Help the Fight against SARS-CoV-2? Nanomaterials.</i>   | 12            | 22             |

|   |    |    |
|---|----|----|
| <i>Hu y otros (2020). Insights from nanomedicine into chloroquine efficacy against COVID-19. Nature Nanotechnology.</i>   | 12 | 76 |
| <i>Weiss y otros (2020). Toward Nanotechnology-Enabled Approaches against the COVID-19 Pandemic. ACS Nano.</i>  | 10 | 31 |
| <i>Dormont y otros (2020). Squalene-based multidrug nanoparticles for improved mitigation of uncontrolled inflammation in rodents. Science Advances.</i>                              | 8  | 10 |
| <i>Itani y otros (2020). Optimizing use of theranostic nanoparticles as a life-saving strategy for treating COVID-19 patients. Theranostics.</i>                                      | 7  | 14 |
| <i>Chauhan y otros (2020). Nanotechnology for COVID-19: Therapeutics and Vaccine Research. ACS Nano.</i>  | 6  | 10 |
| <i>Sivasankarapillai y otros (2020). On Facing the SARS-CoV-2 (COVID-19) with Combination of Nanomaterials and Medicine: Possible Strategies and First Challenges. Nanomaterials.</i> | 6  | 15 |
| <i>Cui y otros (2020). Diagnostic methods and potential portable biosensors for coronavirus disease 2019. Biosens Bioelectron.</i>  | 4  | 16 |

En la figura 4 se muestran los países con mayor cantidad de documentos tomando como criterio la nacionalidad de los autores de correspondencia. Estados Unidos ocupa el primer lugar con 38 publicaciones; le siguen India, con 22 y China, con 10. En la gráfica también se presenta una distinción entre documentos publicados en conjunto con autores de otros países (barras rojas) y documentos publicados por autores de un solo país (barras azules). Esta información es útil para conocer el grado de colaboración internacional de los países. Por ejemplo, en la gráfica se observa que Brasil y Egipto tienen el mismo número de publicaciones, pero Egipto tiene más colaboraciones internacionales que Brasil.



**Fig. 4** —Publicaciones por país considerando la nacionalidad de los autores de correspondencia. MCP (*Multiple Country Publications*) indica la cantidad de documentos en los que hay, por lo menos, un coautor de un país diferente. SCP (*Single Country Publications*) indica la cantidad de documentos cuyos coautores son de un mismo país.

Otra forma de visualizar la colaboración internacional entre los países es mediante mapas y redes de colaboración, tal como se muestra en la figura 5. La intensidad del color es proporcional al número de publicaciones por país, y las líneas representan las colaboraciones científicas entre los países. El grosor de estas líneas es proporcional al número de colaboraciones. Se aprecia que Estados Unidos es el país que tiene más colaboraciones internacionales.



**Fig. 5** — Mapa de la colaboración internacional en la investigación sobre nanomedicina orientada a la COVID-19.

## Discusión

Los resultados de esta investigación muestran que casi la mitad de las publicaciones analizadas pertenece al área de administración de fármacos, lo que podría deberse a dos razones. La primera es que dentro de la administración de fármacos se sitúa un tema que ha sido prioritario durante la pandemia: el desarrollo de vacunas. Esto explica por qué se han escrito tantas publicaciones al respecto. La segunda razón es que la administración de fármacos, desde los inicios de la nanomedicina, ha sido el área que más se ha estudiado. Un hecho que ilustra esto es el desarrollo del *Doxil*®, el primer nanomedicamento, que salió al mercado en 1995 y cuyo principio de funcionamiento se basa en la administración de fármacos mediada por liposomas.<sup>(36)</sup> En otros trabajos bibliométricos sobre nanomedicina también se ha reportado que el área de administración de fármacos es la más representada en las publicaciones.<sup>(37,38,39)</sup>

Respecto a la producción de publicaciones por país, se encontró que Estados Unidos, India y China ocupan los primeros lugares. La posición destacada de Estados Unidos en nanomedicina se explica a partir de que este país fue el primero en el mundo en establecer una iniciativa nacional de nanotecnología para apoyar su investigación y desarrollo,<sup>(40)</sup> y ha sido el que más ha invertido a nivel mundial, con 31 mil millones de dólares destinados a la

nanotecnología en los últimos 20 años.<sup>(41)</sup> En cuanto a India y China, desde hace algunos años se ha observado que ambas naciones han venido afianzando su posición en el panorama global de la nanotecnología como consecuencia del establecimiento de iniciativas en este sentido, así como por el incremento en las inversiones que han hecho en el sector.<sup>(42)</sup>

Otro asunto que se indagó en este trabajo fue cómo los investigadores desarrollan nuevos conocimientos a partir del conocimiento previo (figura 3). Como era de esperarse, las referencias más citadas por los autores corresponden a artículos sobre la COVID-19, pero llama la atención que haya una referencia a un artículo que se publicó antes de la pandemia y que versa sobre el desarrollo de un biosensor para la detección del virus MERS-CoV. Esto muestra que los descubrimientos previos de la nanomedicina, aunque estén orientados a atender enfermedades específicas, pueden retomarse y adaptarse a la emergencia de salud actual.

En lo que concierne al contenido de las publicaciones, las nubes de palabras permitieron identificar los temas más estudiados: vacunas, liposomas, diagnóstico y biosensores (figura 1). A continuación, se mencionarán algunas contribuciones concretas de la nanomedicina en estos temas. Dos de las vacunas más importantes que se han desarrollado para la inmunización contra el SARS-CoV-2, la vacuna *BNT162b2*, de *BioNtech* y *Pfizer* y la vacuna *mRNA-1273*, de *Moderna*, se basan en nanopartículas lipídicas y ARN mensajero.<sup>(21)</sup> Ambas han mostrado una eficacia superior al 90 %<sup>(43)</sup> y actualmente cuentan con la autorización de uso de emergencia por parte de la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés).<sup>(44)</sup> Otra vacuna en desarrollo que también incluye nanopartículas en su formulación es la *NVX-CoV2373*, de *Novavax*, la cual se encuentra en fase de evaluación clínica a nivel 1/2.<sup>(45,46)</sup> En cuanto al tema de liposomas, se han estudiado algunas formulaciones liposomales a base de propóleos<sup>(47)</sup> y lectinas<sup>(48)</sup> con propiedades antivirales que podrían utilizarse en tratamientos contra la COVID-19. Por otra parte, los temas de diagnóstico y biosensores están muy relacionados. El uso de biosensores nanoestructurados en el diagnóstico ha permitido que los sistemas de detección del SARS-CoV-2 sean más rápidos, confiables, accesibles y fáciles de usar.<sup>(49)</sup> En consecuencia, los biosensores han sido cruciales para la realización de diagnósticos en el punto de atención (*Point-of-Care Testing*), es decir, la aplicación de pruebas rápidas y masivas, que no requieren preparación de muestras, que son de bajo costo y que poseen calidad de laboratorio.<sup>(50,51,52)</sup>

Como limitación de este estudio, se debe señalar que los términos de búsqueda utilizados en la metodología tal vez no abarcaron la totalidad de las publicaciones que existen sobre



nanomedicina aplicada a la COVID-19. La nanomedicina es una disciplina emergente en la que participan investigadores formados en diferentes campos y que provienen de distintas partes del mundo; todo esto ha contribuido a que no se tenga aún una terminología completamente estandarizada.<sup>(53)</sup> A pesar de esta limitación, el presente trabajo ofrece una adecuada aproximación al tema de estudio debido a la estrategia de búsqueda utilizada. Existen trabajos bibliométricos sobre nanomedicina donde, de manera muy simplista, la búsqueda de publicaciones se ha basado únicamente en el término *nanomedicine*.<sup>(54,55)</sup> En contraste, en esta investigación se utilizaron cadenas de búsqueda muy detalladas que incluyeron varios términos relacionados con las diferentes áreas de la nanomedicina. El presente trabajo mostró un panorama general de la investigación que se ha realizado sobre nanomedicina aplicada a la COVID-19, a través de un análisis bibliométrico de publicaciones científicas. Se sugiere que los futuros trabajos sobre el tema se enfoquen en el análisis de patentes. Al conjuntar el análisis de publicaciones científicas con un análisis de patentes, se logrará tener un panorama mucho más completo de las contribuciones de la nanomedicina a la lucha contra la COVID-19 y, desde luego, explorar las tendencias de apropiación de la I+D y las potenciales desigualdades que existen en la distribución, comercialización y consumo de estos medicamentos.

### **Agradecimientos**

Roberto Soto-Vazquez agradece al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología de México (CONACYT) por la beca otorgada (No. 725022).

Roberto Soto-Vazquez y Edgar Záyago Lau agradecen el apoyo del proyecto de CONACYT Ciencia de Frontera 2019 - 304320.

### **Referencias bibliográficas**

1. World Health Organization (WHO). Clinical management of COVID-19: interim guidance, 27 May 2020. World Health Organization; 2020 [acceso 05/02/2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395(10223):497–506.

3. World Health Organization (WHO). WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. [acceso 05/02/2021]. Disponible en: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
4. Sánchez-Villena AR, de La Fuente-Figuerola V. COVID-19: cuarentena, aislamiento, distanciamiento social y confinamiento, ¿son lo mismo? *An Pediatr.* 2020;93(1):73–4.
5. World Health Organization (WHO). Weekly epidemiological update - 2 February 2021. [acceso 05/02/2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---2-february-2021>
6. [Sin nombre de autores]. Science during COVID-19: where do we go from here? *The Lancet.* 2020;396(10267):1941. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32709-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32709-4)
7. Mol A, Hardon A. What COVID-19 may teach us about interdisciplinarity. *BMJ Glob Health.* 2020;5(12).
8. Saini R, Saini S, Sharma S. Nanotechnology: The Future Medicine. *J Cutan Aesthetic Surg.* 2010;3(1):32–3.
9. National Institutes of Health (NIH). Nanotechnology at NIH. 2015 [acceso 05/02/2021]. Disponible en: <https://www.nih.gov/research-training/nanotechnology-nih>
10. Nasrollahzadeh M, Sajadi SM, Sajjadi M, Issaabadi Z. Chapter 1 - An Introduction to Nanotechnology. En: Nasrollahzadeh M, Sajadi SM, Sajjadi M, Issaabadi Z, Atarod M, editores. *Interface Science and Technology.* Elsevier; 2019. p. 1–27.
11. Tinkle S, McNeil SE, Mühlebach S, Bawa R, Borchard G, Barenholz Y (Chezy), *et al.* Nanomedicines: addressing the scientific and regulatory gap. *Ann N Y Acad Sci.* 2014;1313(1):35–56.
12. Wagner V, Hüsing B, Bock A-K. Nanomedicine - Drivers for Development and Possible Impacts. European Commission - Joint Research Centre, Institute for Prospective Technological Studies; 2008.
13. Doroudian M, O' Neill A, Mac Loughlin R, Prina-Mello A, Volkov Y, Donnelly SC. Nanotechnology in pulmonary medicine. *Curr Opin Pharmacol.* 2021;56:85–92.
14. Aria M, Cuccurullo C. Bibliometrix: An R-tool for comprehensive science mapping analysis. *J Informetr.* 2017;11(4):959–75.
15. Yeo-Teh NSL, Tang BL. An alarming retraction rate for scientific publications on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Account Res.* 2021;28(1):47–53.
16. Nance E. Careers in nanomedicine and drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 2019;144:180–9.

17. Pranckutė R. Web of Science (WoS) and Scopus: The Titans of Bibliographic Information in Today's Academic World. *Publications*. 2021;9(1):12.
18. Hossain MM. Current status of global research on novel coronavirus disease (COVID-19): a bibliometric analysis and knowledge mapping. *F1000Research*. 2020;9:374.
19. Moral Muñoz JA, Herrera Viedma E, Santisteban Espejo A, Cobo MJ. Software tools for conducting bibliometric analysis in science: An up-to-date review. *Prof Inf*. 2020;29(1).
20. John M, Marbach E, Lohmann S, Heimerl F, Ertl T. MultiCloud: Interactive Word Cloud Visualization for the Analysis of Multiple Texts. En: *Proceedings of Graphics Interface 2018*. Toronto, Ontario, Canada: Canadian Human-Computer Communications Society; 2018. p. 34–41.
21. [Sin nombre de autores]. Nanomedicine and the COVID-19 vaccines. *Nat Nanotechnol*. 2020;15(12):963. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41565-020-00820-0>
22. Antimisiaris SG, Marazioti A, Kannavou M, Natsaridis E, Gkartziou F, Kogkos G, *et al*. Overcoming barriers by local drug delivery with liposomes. *Adv Drug Deliv Rev*. 2021.
23. Li T, Takeoka S. Chapter 3 - Smart Liposomes for Drug Delivery. En: Ciofani G, editor. *Smart Nanoparticles for Biomedicine*. Elsevier; 2018. p. 31–47.
24. Khorsandi K, Fekrazad S, Vahdatinia F, Farmany A, Fekrazad R. Nano Antiviral Photodynamic Therapy: a Probable Biophysicochemical Management Modality in SARS-CoV-2. *Expert Opin Drug Deliv*. 2020;0(0):1–8.
25. Reina G, Peng S, Jacquemin L, Andrade AF, Bianco A. Hard Nanomaterials in Time of Viral Pandemics. *ACS Nano*. 2020;14(8):9364–88.
26. Bagheri Novir S, Aram MR. Quantum mechanical simulation of Chloroquine drug interaction with C60 fullerene for treatment of COVID-19. *Chem Phys Lett*. 2020;757:137869.
27. Hu TY, Frieman M, Wolfram J. Insights from nanomedicine into chloroquine efficacy against COVID-19. *Nat Nanotechnol*. 2020;15(4):247–9.
28. Saadat M, Manshadi MKD, Mohammadi M, Zare MJ, Zarei M, Kamali R, *et al*. Magnetic particle targeting for diagnosis and therapy of lung cancers. *J Controlled Release*. 2020;328:776–91.
29. Raji V, Pal K, Zaheer T, Kalarikkal N, Thomas S, de Souza FG, *et al*. Gold nanoparticles against respiratory diseases: oncogenic and viral pathogens review. *Ther Deliv*. 2020;11(8):521–34.

30. Funari R, Chu KY, Shen AQ. Detection of antibodies against SARS-CoV-2 spike protein by gold nanopikes in an opto-microfluidic chip. *Biosens Bioelectron.* 2020;169:112578.
31. Qiu G, Gai Z, Tao Y, Schmitt J, Kullak Ublick GA, Wang J. Dual-Functional Plasmonic Photothermal Biosensors for Highly Accurate Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Detection. *ACS Nano.* 2020;14(5):5268–77.
32. Ali MA, Hu C, Jahan S, Yuan B, Saleh MS, Ju E, *et al.* Sensing of COVID-19 Antibodies in Seconds via Aerosol Jet Nanoprinted Reduced-Graphene-Oxide-Coated 3D Electrodes. *Adv Mater.* 2020;2006647.
33. Hashemi SA, Golab Behbahan NG, Bahrani S, Mousavi SM, Gholami A, Ramakrishna S, *et al.* Ultra-sensitive viral glycoprotein detection NanoSystem toward accurate tracing SARS-CoV-2 in biological/non-biological media. *Biosens Bioelectron.* 2021;171:112731.
34. Sportelli MC, Izzi M, Kukushkina EA, Hossain SI, Picca RA, Ditaranto N, *et al.* Can Nanotechnology and Materials Science Help the Fight against SARS-CoV-2? *Nanomaterials.* 2020;10(4):802.
35. Jagaran K, Singh M. Nanomedicine for COVID-19: Potential of Copper Nanoparticles. *Biointerface Res Appl Chem.* 2020;11:10716–28.
36. Barenholz Y (Chezy). Doxil® — The first FDA-approved nano-drug: Lessons learned. *J Controlled Release.* 2012;160(2):117–34.
37. Robles Belmont E, de Gortari Rabiela R, Galarza Barrios P, Siqueiros García JM, Ruiz León AA. Visualizando el desarrollo de la nanomedicina en México. *Gac Med Mex.* 2017;153(7):875–85.
38. Invernizzi N, Foladori G, Robles Belmont E, Záyago Lau E, Figueroa EA, Bagattolli C, *et al.* Nanotechnology for social needs: contributions from Latin American research in the areas of health, energy and water. *J Nanoparticle Res.* 2015;17(5):233.
39. Dündar M, Mechler A, Alcaraz J, Henehan G, Prakash S, Lal R, *et al.* Reflections on Emerging Technologies in Nanomedicine. *Erciyes Med J.* 2020;42(4):370–9.
40. Sargent JF. The National Nanotechnology Initiative: Overview, Reauthorization, and Appropriations Issues. Washington D.C.: Congressional Research Service; 2014.
41. National Nanotechnology Initiative (NNI). NNI Supplement to the President's 2021 Budget. [acceso 21/02/2021]. Disponible en:  
<https://www.nano.gov/2021budgetsupplement>
42. Bhattacharya S, Shilpa, Bhati M. China and India: The two new players in the nanotechnology race. *Scientometrics.* 2012;93(1):59–87.

43. Jin P, Li J, Pan H, Wu Y, Zhu F. Immunological surrogate endpoints of COVID-2019 vaccines: the evidence we have versus the evidence we need. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):1–6.
44. Food and Drug Administration (FDA). COVID-19 Vaccines Authorized for Emergency Use. [acceso 05/02/2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/covid-19-vaccines>
45. Tian JH, Patel N, Haupt R, Zhou H, Weston S, Hammond H, *et al.* SARS-CoV-2 spike glycoprotein vaccine candidate NVX-CoV2373 immunogenicity in baboons and protection in mice. *Nat Commun.* 2021;12(1):372.
46. Koff WC, Schenkelberg T, Williams T, Baric RS, McDermott A, Cameron CM, *et al.* Development and deployment of COVID-19 vaccines for those most vulnerable. *Sci Transl Med.* 2021;13(579).
47. Refaat H, Mady FM, Sarhan HA, Rateb HS, Alaaeldin E. Optimization and evaluation of propolis liposomes as a promising therapeutic approach for COVID-19. *Int J Pharm.* 2021;592:120028.
48. Alavi M, Asare Addo K, Nokhodchi A. Lectin Protein as a Promising Component to Functionalize Micelles, Liposomes and Lipid NPs against Coronavirus. *Biomedicines.* 2020;8(12):580.
49. Laghrib F, Saqrane S, El Bouabi Y, Farahi A, Bakasse M, Lahrach S, *et al.* Current progress on COVID-19 related to biosensing technologies: New opportunity for detection and monitoring of viruses. *Microchem J.* 2021;160:105606.
50. Mattioli IA, Hassan A, Oliveira ON, Crespilho FN. On the Challenges for the Diagnosis of SARS-CoV-2 Based on a Review of Current Methodologies. *ACS Sens.* 2020;5(12):3655–77.
51. Tyagi P, Tyagi S, Kumar A, Ahuja A, Gola D. Contribution of Nanotechnology in the Fight Against COVID-19. *Biointerface Res Appl Chem.* 2020;11:8233–41.
52. Maddali H, Miles CE, Kohn J, O'Carroll DM. Optical Biosensors for Virus Detection: Prospects for SARS-CoV-2/COVID-19. *ChemBioChem.* 2020;21:1–15.
53. Quirós Pseudo L, Balahur A, Gottardo S, Rasmussen K, Wagner G, Joanny G, *et al.* Mapping nanomedicine terminology in the regulatory landscape. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2018.
54. Bragazzi NL. Nanomedicine: Insights from a Bibliometrics-Based Analysis of Emerging Publishing and Research Trends. *Medicina.* 2019;55(12):785.

55. Parameswaran R. A Bibliometric analysis of Nanomedicine Research 1999-2016. Int J Gener Libr Technol. 2017;3(3).

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### Contribución de los autores

*Conceptualización:* Roberto Soto-Vazquez, Edgar Záyago Lau, Luis Alfonso Maldonado López.

*Metodología:* Roberto Soto-Vazquez, Edgar Záyago Lau, Luis Alfonso Maldonado López.

*Investigación:* Roberto Soto-Vazquez.

*Curación de datos:* Roberto Soto-Vazquez.

*Análisis formal:* Roberto Soto-Vazquez.

*Redacción - borrador original:* Roberto Soto-Vazquez.

*Administración del proyecto:* Edgar Záyago Lau, Luis Alfonso Maldonado López.

*Supervisión:* Edgar Záyago Lau, Luis Alfonso Maldonado López.

*Redacción - revisión y edición:* Edgar Záyago Lau, Luis Alfonso Maldonado López.