

Unidad Central de Cooperación Médica (UCCM)
Instituto Cubano de Oftalmología Ramón Pando Ferrer (ICO Ramón Pando Ferrer)

Nanomedicina: aspectos generales de un futuro promisorio

Nanomedicine: general aspects of a promissory future

Duani Blanco Bea^I, Alain Pérez Tejeda^{II}, Arlenis Acuña Pardo^{III}, Jenry Carreño Cuador^{IV}

^ILicenciado en Biología. Especialista en Nanotecnologías. UCCM. CUJAE. E-mail: jose.blanco@infomed.sld.cu

^{II}Doctor en Medicina. Especialista Primer Grado en Oftalmología y Medicina General Integral. Instructor. Investigador Agregado. Instituto Cubano de Oftalmología Ramón Pando Ferrer. E-mail: alainperez@infomed.sld.cu

^{III}Doctor en Medicina. Especialista Primer Grado en Oftalmología y Medicina General Integral. Instructor. Instituto Cubano de Oftalmología Ramón Pando Ferrer. E-mail: arlenisacuna@infomed.sld.cu

^{IV}Doctor en Medicina. Especialista Segundo Grado en Medicina General Integral. Profesor Auxiliar. UCCM.CUJAE. E-mail: pduccm@cujae.sld.cu

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La Nanotecnología es un campo de las Ciencias Aplicadas enfocado al diseño, síntesis, caracterización y aplicación de materiales y dispositivos en una escala nanométrica (1 y 100 nm). Es una ciencia muy joven, su desarrollo como disciplina comenzó a finales de la década de los 90 del pasado siglo. Por definición es transdisciplinaria, se aplica en la industria, agricultura, biología, física, química, farmacia, ecología, informática, entre otras. A pesar de que solo se viene trabajando en ella hace poco más de 10 años, promete revolucionar el mundo que conocemos. **OBJETIVO:** Describir los aspectos generales de la Nanotecnología y algunas de sus aplicaciones en la medicina. **MÉTODO:** Se realizó una revisión de la literatura científica, en idioma inglés, fundamentalmente. Se consultaron las bases de datos de Scielo, Pubmed central, Lilacs y Medline. Escogiéndose los trabajos a texto completo de las revistas de reconocido prestigio. **RESULTADOS:** Se brindan los aspectos más generales de la Nanotecnología, los

nanomateriales y las aplicaciones más importantes del campo de la Medicina.
CONCLUSIONES: la Nanotecnología tiene importantes aplicaciones en diagnóstico y tratamiento de enfermedades que constituyen un verdadero reto a la comunidad médica como lo es el cáncer, con la prometedora ventaja de tratar directamente el tejido dañado y no tejido sano, con escasos o pocos efectos colaterales.

Palabras clave: Nanomedicina, nanotecnología, nanomateriales, nanopartículas.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The nanotechnology is a field of the applied sciences focused to the design, synthesis, characterization and application of materials and devices in a nanometric scale (1 to 100 nm). it is a very young science, its development as discipline it began at the end of the decade of 90 in last century. By definition it is transdisciplinary, it is applied in the industry, agriculture, biology, physics, chemistry, pharmacy, ecology, computer science, between other although alone one comes having worked more thanfor ten years in the same one this science promises to revolutionize the world that we know. OBJECTIVE: To describe the general aspects of the nanotechnology and some of their applications in the medicine. METHOD: Our study consists on an exhaustive bibliographical revision between the months of January of 2010 and March of 2011 of the modernized literature so much printed as digital of the topic in question. RESULTS: The most general aspects in the nanotechnology, the nanomaterial and the most important applications in the field of the medicine are offered. CONCLUSIONS: We have been able to see their important applications in diagnosis and treatment of illnesses that constitute a true challenge to the medical community as it is it the cancer, with the promising advantage of treating the damaged fabric directly and not healthy fabric, with scarce or few colateral effects.

Key words: Nanomedicine, nanotechnology, nanomaterials, nanoparticles.

INTRODUCCIÓN

La Nanotecnología es un campo de las Ciencias Aplicadas, enfocado al diseño, síntesis, caracterización y aplicación de materiales y dispositivos en una escala nanométrica (1 y 100 nm).¹ Es una ciencia muy joven, su desarrollo como disciplina comenzó a finales de la década de los 90 del pasado siglo. Por definición es transdisciplinaria, se aplica en la industria, agricultura, biología, física, química, farmacia, ecología, informática, entre otras. A pesar de que solo se viene trabajando en ella hace poco más de 10 años promete revolucionar el mundo que conocemos hoy con grandes esperanzas en el campo de la medicina. Es una ciencia compleja. Sus productos inundan hoy el mercado mundial y se ha convertido en la ciencia donde más se invierte en investigación y desarrollo a nivel mundial. Ha devenido suceso mediático para los medios de comunicación, tales son los casos del surgimiento de prestigiosas revistas como *Nanomedine* y *Nanotechnology* y ha inundado la sociedad con la promesa de un mundo mejor.

Aunque aún los investigadores no se ponen de acuerdo en enmarcar los inicios de la Nanotecnología, todos coinciden en destacar a Richard Feynman como el precursor de esta apasionante ciencia. Este destacado científico y premio Nobel de Física impartió en 1959 una memorable conferencia donde expuso por primera vez las ideas de fabricar objetos «átomo por átomo», recalcando que las leyes de la Mecánica Cuántica no excluían la posibilidad de construir maquinas del tamaño de moléculas.²

Las ideas de Feynman, como todo gran visionario, no tuvieron gran repercusión hasta al menos dos décadas después, cuando otro investigador destacado Eric Drexler, a comienzos de la década de los 80; insinuó la posibilidad de crear sistemas tecnológicos a nivel molecular. En 1986, Drexler publicó el libro *Los motores de la creación*, en el que avizoró el futuro de lo que se ha dado a llamar Nanotecnología molecular.³

A partir del advenimiento del siglo XXI, comenzó a tener auge la Nanotecnología como ciencia, avizorándose como unos de los nuevos paradigmas del mundo científico y proponiendo toda una nueva revolución industrial y tecnológica. En la Tabla 1, se exponen algunos de los hechos importantes para el desarrollo de la Nanotecnología.⁴

Por el desarrollo tan vertiginoso y prometedor que ha presentado la Nanotecnología y en particular la Nanomedicina, los autores se han propuesto como objetivo describir los aspectos generales de la Nanotecnología y algunas de sus aplicaciones en la Medicina.

Tabla. 1 Hechos que marcaron la historia de la Nanotecnología

Hecho histórico	Año
Creación del Microscopio de efecto TUNEL	1981
Descubrimiento de los fulerenos	1985
Creación del Microscopio de fuerzas atómicas	1985
Grabación de datos a escala nanométrica	1989
Redescubrimiento de los nanotubos de carbono	1991
Investigadores de IBM y la Universidad de Delft usan nanotubos de carbón para desarrollar circuitos lógicos manométricos.	2001

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una profunda revisión de la literatura científica, en idioma inglés fundamentalmente y español, tanto impresa como digital en los meses comprendidos entre enero de 2010 y marzo de 2011. Se consultaron las bases de datos de Scielo, Pubmed central, Lilacs y Medline. Se escogieron los artículos que se encontraron a texto completo, en revistas de reconocido prestigio tales como: *Nature*, *Nanomedicine*, *ACS Nano*, *Nanotechnology*. En la literatura impresa, ocuparon lugar importante textos, como: *Nano the essentials understanding nanocience and nanotechnology* y *Advanced nanomedicine and nanobiotechnology*. Además se incluyeron textos de conferencias de Richard Feynman (*There's plenty of room at the bottom: American Physical Society 1959.*) reconocido como precursor de la Nanotecnología y Premio Nobel de Física. Se excluyeron textos de origen desconocido, artículos que sólo mostraban resúmenes, así como páginas

digitales y revistas sin prestigio reconocido o que sólo fueran de carácter informativo y publicitario.

RESULTADOS

I. Nanomateriales

Los Nanomateriales resultan atractivos para los investigadores porque sus propiedades difieren del mismo material en estado de sólido volumétrico.⁵ De acuerdo con el número de dimensiones que se encuentren en el orden manométrico (1-100 nm), se pueden clasificar en 4 tipos:

- Materiales de dimensión 0 (las tres dimensiones se ubican en el orden manométrico), en esta categoría se ubican las nanopartículas.
- Materiales de una dimensión (teniendo una longitud variable conservan una dimensión en el orden de los nanómetros), como es el caso de los Nanoalambres y Nanotubos.
- Materiales de dos dimensiones (con áreas de trabajo indefinido, mantienen su espesor en el orden de 1-100 nm); aquí se ubican las películas delgadas.
- Materiales de tres dimensiones (los sólidos tridimensionales están formados por unidades manométricas).

Por su importancia para la Medicina y por ser los Nanomateriales más difundidos y estudiados, se abordarán con más profundidad las Nanopartículas y los Nanotubos de carbono.^{5,6}

II. Nanopartículas

Las Nanopartículas son conocidas desde la Antigüedad. Algunas de las más grandes civilizaciones de la Historia han aprovechado sus propiedades ópticas y medicinales. Los egipcios empleaban las Nanopartículas de oro con fines medicinales y los chinos las empleaban además como colorantes inorgánicos en porcelanas.⁷ Los romanos utilizaron las Nanoestructuras en sus creaciones artísticas, un ejemplo de ello es el Vaso de Lycurgus, que data del siglo IV DC (Figura 1). Este objeto tiene una característica especial y es que muestra color verde, si la luz que se observa es reflejada y cambia a rojo si la luz es transmitida a través de él. Este fenómeno óptico se explica por la presencia de Nanopartículas de oro y plata en la matriz de vidrio que forma el vaso.⁸



Figura 1. Vaso de Lycurgus. ⁸

En la actualidad, las Nanopartículas despiertan un gran interés debido a que las partículas comprendidas entre 1-100 nm tienen propiedades diferentes a las que tendrían dichas partículas si fueran mayores. Estas nuevas propiedades dependen en gran medida del efecto del tamaño y su superficie. Una de estas nuevas propiedades, en este caso derivada del efecto del tamaño, consiste en que sus niveles electrónicos son discretos, lo que da lugar a la manifestación de efectos cuánticos. Entre estos efectos, está el de los *plasmones*, nombre que reciben las oscilaciones colectivas de los electrones libres existentes en metales, ⁹ las cuales llevan asociadas energías discretas, de manera tal que las transiciones electrónicas entre las mismas originan la extinción (absorción + difusión) de una parte de la luz incidente, y producen un efecto de coloración en estos sistemas. Cuando las partículas metálicas son de pequeño tamaño, en relación con la longitud de onda, la absorción predomina sobre la difusión, pero para partículas grandes, la difusión determina en gran medida el color de la suspensión. La energía de los *plasmones* depende de la naturaleza del metal, así como de la morfología y tamaño de las partículas implicadas. ^{6, 7} Los *efectos de superficie* también son importantes ya que en las Nanopartículas se aprecia un incremento notable del área de superficie de estas en relación con su volumen respecto a los sólidos volumétricos. ¹⁰ Esto afecta propiedades como la temperatura de fusión y la reactividad química. Estas nuevas propiedades han permitido un sinnúmero de aplicaciones en las más variadas industrias (Tabla 2).

Tabla. 2 Productos industriales que contienen Nanopartículas

Producto	Ventaja
Pelotas de golf producidas por Nano Dynamics.	Corrigen vibraciones, canalizando la energía recibida del palo de golf.
Pelotas de tenis marca Wilson recubiertas de Nanopartículas.	Mejora la durabilidad de las pelotas.
Recubrimientos superhidrofóbicos, creados por BASF.	Mejora el efecto hidrofóbico de los materiales de construcción.
Lavadoras marca Samsung con Nanopartículas incorporadas en la tina.	Propiedades bactericidas.
Textil con Nanopartículas de plata empleadas para la elaboración de calcetines.	Efectivas para prevenir infecciones provocadas por bacterias y hongos.

III. Nanotubos de carbono

Desde que *Ijima*¹¹ publicó sus trabajos sobre Nanotubos de carbono (NTC), estos no han dejado de fascinar a químicos y físicos de todo el mundo. Estas estructuras de forma cilíndrica poseen propiedades mecánicas y eléctricas extraordinarias (Tabla 3), lo que las han hecho ideales para ser utilizadas en diversas aplicaciones, como por ejemplo, en la Nanoelectrónica, la Óptica, la Ciencia de Materiales y la Biotecnología.¹² Los NTC consisten en una hoja de grafito enrollada en sí misma hasta formar un cilindro, con diámetros exteriores que varían de 0,4 a 5 nm.¹³ La estructura de ambos tipos de NTC [Nanotubos de carbono de pared simple (NTCPS) y Nanotubos de carbono de pared múltiple (NTCPM)] consta de enlaces puros de carbono unidos entre sí por un enlace covalente híbrido sp^2 .¹¹ Según el ángulo de enrollamiento de los hexágonos formados por los enlaces de carbono, los NTC pueden tener tres tipos de morfología: *armchair*, *chiral* y *zig-zag* (Figura 2). Diferente morfología proporciona diferentes propiedades a los NTC.¹⁴

Tabla. 3 Propiedades de los NTC¹⁵

Propiedades	NTC	Comparación
Densidad.	1,33-1,40 g·cm ³	El aluminio tiene una densidad de 2,7g·cm ³ .
Fuerza de tensión.	45·10 ³ Pa	Las aleaciones de acero de alta resistencia se quiebran cuando se les aplica una fuerza de ~2·10 ³ Pa.
Resistencia.	Pueden ser doblados en ángulos grandes y volver a su estado natural sin sufrir daño.	Los metales y las fibras de carbono se fracturan cuando se someten a esfuerzos similares.
Conductividad Eléctrica.	Se estima en 1·10 ³ A·cm ⁻² .	Los cables de Cu se funden a ~1·10 ³ A·cm ⁻² .

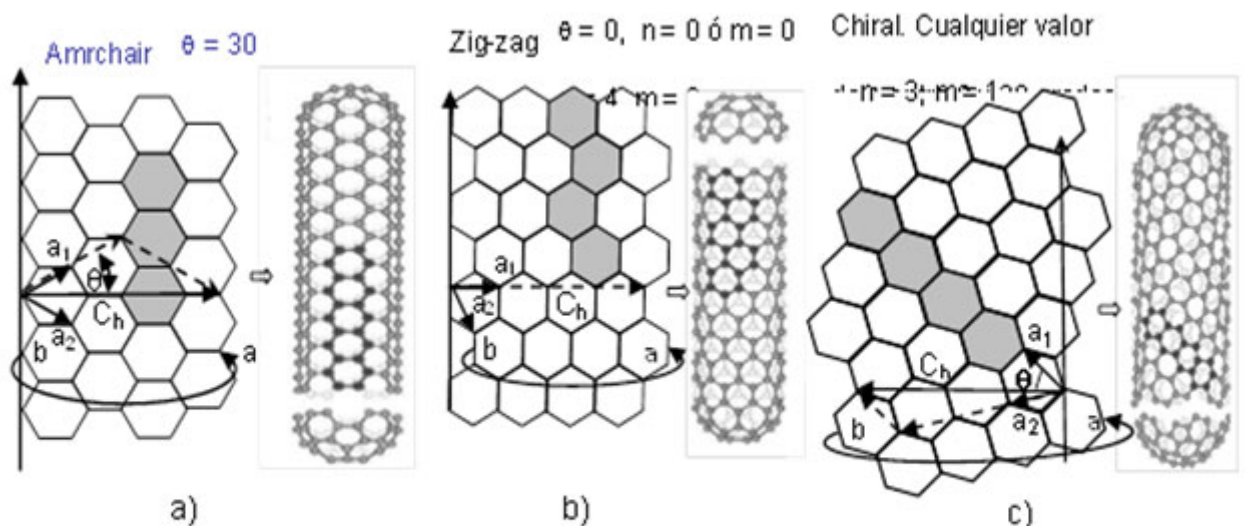


Figura 2. Las tres estructuras posibles en los NTC para valores específicos de n y m . a) Armchair, b) Zig-Zag, c) Chiral. En a y b para los ángulos extremos y en c para cualquier valor de θ entre los extremos.¹⁴

Los Nanotubos de carbono se sintetizan por varios métodos, entre los más importantes se encuentran: deposición química en fase de vapor, vaporización láser y el método de descarga de arco.¹ Para su aplicación en Nanomedicina y biotecnología, se requiere vencer varios obstáculos entre los que se encuentran la biocompatibilidad, la toxicidad y la solubilidad. Para solucionar estos problemas, los Nanotubos de carbono se pueden funcionalizar. En la Tabla 4, se resumen algunos tipos de funcionalizaciones y su posible aplicación.¹⁶

Tabla. 4 Algunos métodos de funcionalización de NTC con interés en aplicaciones biológicas

Método de Funcionalización.	Grupo(s) funcional(es) unido(s).	Efecto y/o aplicación potencial.
Injerto de polímeros.	Carbaniones poliméricos, polibutadieno, poliestireno.	Las cadenas largas de polímeros ayudan a disolver los Nanotubos en un amplio rango de solventes.
Adición radical.	Formación de enlaces C-C y acoplamiento oxidativo de aminas aromáticas con formación de enlaces C-N.	Generación de sitios para el injerto de ácidos nucleicos.
Cicloadición.	Diclorocarbenos, nitrenos, radicales fluoroalquilo, grupos amino.	Inmovilización covalente de moléculas como aminoácidos, péptidos y ácidos nucleicos, con interés particular en química medicinal.

IV. Nanomedicina

La Nanomedicina es la aplicación de la Nanobiotecnología a la Medicina Clínica.¹⁷ Los avances en Medicina, producidos por la entrada de la Nanotecnología se concretan principalmente en mejoras en los métodos diagnósticos, en la liberación de fármacos y en el tratamiento de diversas enfermedades como el cáncer y el VIH.¹⁸⁻²¹

Técnicas analíticas y herramientas de diagnóstico

El objetivo de la Nanotecnología aplicada al diagnóstico es conseguir un diagnóstico temprano, con una sola o muy pocas moléculas o células.²²

Las distintas técnicas analíticas y herramientas de diagnóstico se pueden agrupar dentro de dos grandes categorías: los dispositivos de diagnóstico *in vitro* y el diagnóstico por imagen.^{4, 23} La investigación en este campo es extremadamente multidisciplinar y hay una estrecha relación entre el área del diagnóstico y las áreas tratadas en el apartado, liberación de fármacos. Algunos de los dispositivos de diagnóstico *in vitro* son: biosensores, los *microarrays* o *biochips* de diferentes elementos: ADN, proteínas o células y los dispositivos *lab-on-a-chip* (LOAC) o «laboratorio en un chip».

La tecnología de microfluidos utilizada, en la fabricación de los laboratorios en un chip, representa una revolución en la experimentación en el laboratorio y otorga conjuntamente los beneficios de la miniaturización, integración y automatización en un sistema de análisis; permiten la integración de la preparación de la muestra, purificación, almacenamiento, mezcla, detección y otras funciones en el interior de un chip. Los *lab-on-a-chip* se desarrollaron a partir de los avances en las

tecnologías de microsistemas y el campo de los dispositivos microfluídicos, que comprende el diseño de dispositivos que utilicen volúmenes microscópicos de muestra.

Los biosensores representan una gran oportunidad para revolucionar el diagnóstico y son, sin dudas, Nanodispositivos de gran interés para la salud humana. Los biosensores pueden reconocer la presencia, actividad o concentración de una molécula biológica y son una herramienta esencial en el diagnóstico *in vitro* de enfermedades. El empleo de Nanotecnología permite conseguir una mayor sensibilidad, rapidez y menor cantidad de muestra en los biosensores.²⁴

Otro dispositivo de diagnóstico es el *biochip* o *microarray* de ADN, que consiste en una serie de oligonucleótidos o fragmentos de ADN, anclados a un soporte con una alta densidad espacial de fragmentos, para permitir el análisis simultáneo de miles de genes. Las principales aplicaciones de los *microarrays* de ADN en salud humana son el seguimiento de la expresión génica, la búsqueda de compuestos activos, la Medicina personalizada y la predicción de enfermedades.¹⁷

Numerosas aplicaciones de la Nanomedicina necesitan el apoyo de las técnicas de imagen, que ayudan a visualizar a escala molecular la morfología de las distintas estructuras del cuerpo humano. La Nanotecnología ha impulsado un nuevo avance en las técnicas de diagnóstico por imagen; en unos casos, desarrollando nuevas técnicas y en otros, aumentando la resolución y sensibilidad de las técnicas existentes. A este desarrollo, se une el de los métodos de análisis de imágenes por ordenador, como las reconstrucciones bi- y tridimensionales. En contraposición al diagnóstico por imagen clásico, el diagnóstico molecular, basado en Nanotecnología, pretende identificar las causas que producen la enfermedad a escala molecular y no identificar las consecuencias que, en último término, tiene esta enfermedad.²⁴

Las principales ventajas de la convergencia de la Nanotecnología con el diagnóstico por imagen son: la detección temprana de enfermedades, aumentando enormemente las posibilidades de curación, el seguimiento de las distintas fases de una enfermedad, como los procesos de metástasis en el cáncer (tumores malignos), el desarrollo de la Medicina personalizada y la valoración en tiempo real de la eficacia de métodos de cirugía y terapia.¹⁷

Paralelo al desarrollo de las técnicas de imagen, se ha creado una nueva generación de trazadores y agentes de contraste. Los nuevos agentes de contraste, utilizados para incrementar la sensibilidad y dar mayor contraste en las técnicas de imagen, serán cada vez más complejos, formados por Nanopartículas sintéticas y biológicas. En la actualidad, algunos de estos agentes de contraste se encuentran disponibles de forma comercial (como los puntos cuánticos). Estos han demostrado su utilidad en el diagnóstico molecular del cáncer en estadios tempranos de desarrollo, debido a su capacidad para localizar específicamente células diana individuales asociadas a diferentes tipos de cáncer.²⁵

Sistemas de Liberación de Fármacos

Los Sistemas de Liberación de Fármacos surgen como consecuencia de la imposibilidad de trasladar de forma directa al organismo los principios activos que constituyen los medicamentos. Estos Sistemas de Liberación de Fármacos están formados por un principio activo y un sistema transportador que puede dirigir la liberación del fármaco al sitio adecuado y en la cantidad apropiada. Las características que deben cumplir estos vehículos son: baja toxicidad, propiedades óptimas para el transporte y liberación del fármaco y vida media larga.²⁶

Los principales Nanosistemas para el transporte y liberación de fármacos en Nanomedicina son: las micelas, los liposomas, los dendrímeros, las Nanopartículas, los Nanotubos y los conjugados poliméricos.²⁷

Tratamiento

Las Nanotecnologías podrían mejorar el tratamiento que se les aplica a diversas enfermedades. El uso de Nanomateriales promete revolucionar la manera de actuar ante muchas enfermedades, así como evitar los efectos adversos de muchos de los medicamentos que se utilizan en la actualidad. Una de estas nuevas terapias es la llamada hipertermia, que aprovecha la propiedad de *resonancia plasmónica* de las Nanopartículas. Al unir Nanopartículas de oro a anticuerpos monoclonales específicos para una variedad de cáncer, estas son llevadas a la localización específica de las células tumorales. Luego, utilizando un láser de tratamiento, cuya longitud de onda coincida con la de las Nanopartículas, se logra que estas vibren despidiendo energía en forma de calor con lo que se logra la destrucción del tumor; prácticamente sin daño en el tejido circundante.^{28, 29} Aunque esta tecnología se encuentra en muchos casos en fase de ensayo preclínico promete establecerse como un tratamiento efectivo de tumores superficiales.

Oftalmología y nanotecnologías

En opinión de varios autores, constituye una realidad que la Oftalmología por las características del órgano objeto de su estudio tiene basadas grandes esperanzas en el desarrollo de la Nanotecnología.³⁰⁻³² De ella, se pueden obtener grandes beneficios. Ejemplo de esto se encuentra en la ingeniería de tejidos, con la cual en un futuro se puede lograr la generación de córneas artificiales o queratoprótesis con mejores características que las actuales, más estéticas y más funcionales.³¹

Las afecciones maculares ya tienen ejemplo de las aplicaciones de las Nanotecnologías con el uso de los implantes subretinales.³¹ El uso potencial de Nanopartículas para la Terapia fotodinámica de la Degeneración Macular Asociada a la Edad ha sido evaluado pre-clínicamente utilizando la membrana corioalantoica del embrión de pollo, que es un tejido altamente vascularizado, según reporta un estudio.³⁰

Los sistemas tecnológicos para la liberación de fármacos se verán revolucionados con la liberación por Nanoingeniería, que controlarán de forma exacta la dosis y el tiempo de liberación de la droga con la ayuda de Nanopartículas y Nanodispositivos.³² Con la creación de fármacos de este tipo a partir de Nanopartículas que se liberen de modo prolongado puede traer consigo un nuevo tratamiento para las infecciones graves del globo ocular como la endoftalmitis tan temida en nuestro medio. Estudios recientes sobre las propiedades antimicrobianas de algunas nanopartículas pudieran ser la solución.

En el área que mayores avances se han visto es en el tratamiento del cáncer.^{30, 31} Según reportes de Vargas y cols,³⁰ Estudios pre-clínicos han demostrado que la encapsulación de agente fotosensibilizante en Nanopartículas poliméricas mejora la terapia fotodinámica del cáncer, pues la concentración del agente en el tumor se ve incrementada, logrando tasas de regresión tumoral más altas y menor fotosensibilidad en la piel. La Oftalmología puede sacar partido de esto en la búsqueda de nuevas soluciones al tratamiento del retinoblastoma, tumor infantil maligno, de muy mal pronóstico en la actualidad, que lleva a una pérdida de uno o ambos globos oculares. Con los avances vistos hasta el momento, se pudiera llevar el tratamiento directamente a las células cancerígenas sin dañar los delicados tejidos adyacentes al tumor y sin el temor de los efectos secundarios.

Podemos concluir que el desarrollo que hasta el momento ha mostrado la Nanotecnología y una de sus ramas más trabajadas, la Nanomedicina, ha sido vertiginoso pero aún falta mucho camino por recorrer en estas ramas del conocimiento. Hemos podido ver sus importantes aplicaciones en diagnóstico y tratamiento de enfermedades que constituyen un verdadero reto a la comunidad médica como lo es el cáncer, con la prometedora ventaja de tratar directamente el tejido dañado y no tejido sano, con escasos o pocos efectos colaterales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pradeep T. Nano the essentials understanding nanocience and nanotechnology. New Delhi: MacGraw-Hill. Publishing Company Limited; 2008.
2. Feynman R, author. There's plenty of room at the bottom. Invitation to Enter a New Physics, first presented at the American Physical Society; 1959 December, Institute of Technology, California. Unites Estates of America: winter 1959.
3. Drexler KE. Engines of Creation. 1th ed. Michigan: Anchor Press Doubleday; 1986.
4. Bhushan B, editor. Handbook of Nanotechnology. 1th ed. Germany: Springer-Verlag; 2005.
5. Cao G, editor. Nanostructures and nanomaterials, synthesis, properties and applications. 1th ed. Unites Estates of America: Imperial Colleje Press; 2004.
6. Rao CNR, Muller A, Cheetham AK, editor. Nanomaterials Chemistry. 1th ed. Unites Estates of America: Wiley-VCH are carefully produced; 2007.
7. Klabunde KJ, editor. Nanoscale Materials in Chemistry. 1th ed. New York: A John Wiley & Sons, Inc.; 2001.
8. Marzan L. Nanometals and formation of color Materials Today. 2004:26-31.
9. Sánchez-Cortés S. SERS on colloids. Opt Pur y Apl. 2004; 37 (2):33-42.
10. Israelachvili J. Intermolecular and surface forces Academic Press; 1991.
11. Ijima S. Helical Microtubules of Graphitic Carbon. Nature. 1991; 354:56-8.
12. Cerveto AI, Pérez RA, Blanco DB, Lozano OEL. Obtención de nanotubos de carbono por el método de deposición en fase vapor. Revista CENIC Ciencias Químicas; 2008; 39(3):131-3.
13. Nikolaev P, Thess A, Guo T, Colbert D, Wendy R. Fullerene Nanowires. Pure Appl Chem. 1997; 69:31-4.
14. Romero J, Luengo C, Huber JJR. Synthesis of single-wall nanotubes by pyrolysis of graphite in helium atmosphere. Química Nova. 2002; 25:59-65.
15. Collins PA. Nanotubes for Electronics. Scient Am. 2000; 283:62-9.

16. Venkatesan N, Yoshimitsu J, Ito Y, Shibata N, Takada K. Liquid Filled Nanoparticles as a Drug Delivery Tool for Protein Therapeutics. *Biomaterials*. 2005; 26: 7154-63.
17. Kewal K, Jain M. *The handbook of nanomedicine*: Humana Press; 2008.
18. Demming A. Nanotechnology under the skin. *Nanotechnology*. 2011 Jul 1;22(26): Epub 2011 May 17.
19. Meng H, Yang S, Li Z, Xia T, Chen J, Ji Z. *et al*. Aspect Ratio Determines the Quantity of Mesoporous Silica Nanoparticle Uptake by a Small GTPase-Dependent Macropinocytosis Mechanism. *ACS Nano*. 2011 May 12. [Epub ahead of print].
20. Skanji R, Andrieux K, Lalanne M, Caron J, Bourgaux C, Degrouard J. *et al*. A new nanomedicine based on didanosine glycerolipidic prodrug enhances the long term accumulation of drug in a HIV sanctuary. *Int J Pharm*. 2011 May 10. [Epub ahead of print].
21. Jin Y, Xin R, Tong L, Du L, Li M. Combination Anti-HIV Therapy with the Self-Assemblies of an Asymmetric Bolaamphiphilic Zidovudine/Didanosine Prodrug. *Mol Pharm*. 2011 May 18. [Epub ahead of print].
22. Siavoshi S, Yilmaz C, Somu S, Musacchio T, Upponi JR, Torchilin VP, *et al*. Size-Selective Template-Assisted Electrophoretic Assembly of Nanoparticles for Biosensing Applications. *Langmuir*. 2011 May 11. [Epub ahead of print].
23. Bhirde A, Guo N, Chen X. Targeted nanoprobe reveal early time point kinetics in vivo by time-resolved MRI. *Theranostics*. 2011 Apr 26;1:274-6.
24. Wiwanitkit V. *Advanced nanomedicine and nanobiotechnology*. New York: Nova Science; 2008.
25. Lechuga LM, Martínez AC. Nanobiotecnología: avances diagnósticos y terapéuticos. *Especial Nanociencia y Nanotecnología. Revista de Investigación en Gestión de la Ciencia y la Tecnología*. 2006; 35(2):5-25.
26. Swarbrick J. *Nanoparticulate drug delivery systems*. New York: Informa Healthcare USA; 2007.
27. Lammers T, Aime S, Hennink WE, Storm G, Kiessling F: *Theranostic Nanomedicines*. *Acc Chem Res*. 2011 May 5. [Epub ahead of print].
28. Zharov VP, Galitovsky V, Viegas M. Photothermal detection of local thermal effects during selective nanophotothermolysis. *Appl Phys Lett*. 2003; 83:4897-9.
29. Letfullin RR, Joenathan C, George TF, Zharov VP. Laser-induced explosion of gold nanoparticles: potential role for nanophotothermolysis of cancer. *Nanomedicine*. 2006; 1:473-80.
30. Vargas A, Delie F. Uso potencial de nanopartículas biodegradables en la terapia fotodinámica de enfermedades oculares. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2009; 84(4).
31. García-Alcolea, EE. *La Nanotecnología Aplicada a la Oftalmología*. Arch. Oftal. Buenos Aires: 2009; 80 (2): 88-92.

32. Silva MN. Nanotecnología y Nanomedicina: un nuevo horizonte para el diagnóstico y tratamiento médico. Arch Soc Esp Oftalmol. 2007; 82 (6).

Recibido: 30 mayo de 2011.

Aprobado: 29 de junio de 2011.