

Universidad Autónoma de Baja California

FACULTAD DE INGENIERÍA, ARQUITECTURA Y DISEÑO

CAMPUS ENSENADA



EVALUACIÓN DE ACTIVIDAD ANTIPROLIFERATIVA Y EFECTO CITOTÓXICO DE NANOPARTÍCULAS DE PLATA (AgNPs) EN LA LÍNEA CELULAR DE CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO MDA-MB-231

TESIS PARA CUBRIR LOS REQUISITOS NECESARIOS PARA
OBTENER EL TÍTULO DE

BIOINGENIERA

PRESENTA:

KARLA ILIANA JUAREZ HERRERA

DIRECTORA:

DRA. YANIS TOLEDANO MAGAÑA

CO-DIRECTOR:

DR. PRISCY ALFREDO LUQUE MORALES

ENSENADA, BAJA CALIFORNIA, SEPTIEMBRE DEL 2022

Universidad Autónoma de Baja California

FACULTAD DE INGENIERÍA, ARQUITECTURA Y DISEÑO

**EVALUACIÓN DE ACTIVIDAD ANTIPROLIFERATIVA Y
EFECTO CITOTÓXICO DE NANOPARTÍCULAS DE PLATA
(AgNPs) EN LA LÍNEA CELULAR DE CÁNCER DE MAMA
TRIPLE NEGATIVO MDA-MB-231**

**TESIS PARA CUBRIR LOS REQUISITOS NECESARIOS PARA
OBTENER EL TÍTULO DE**

BIOINGENIERA

PRESENTA:

KARLA ILIANA JUAREZ HERRERA

APROBADA POR:



Dra. Yanis Toledano Magaña

Directora



Dr. Rubén César Villarreal Sánchez

Sinodal



Dra. Claudia Mariana Gómez Gutiérrez

Sinodal



Dr. Priscy Alfredo Luque Morales

Co-Director



Dr. Gerardo Salvador Romo Cárdenas

Sinodal

RESUMEN

De la tesis de Karla Iliana Juárez Herrera, presentada como requisito para la obtención del título de Bioingeniera.

Ensenada, Baja California, 5 de septiembre del 2022.

EVALUACIÓN DE ACTIVIDAD ANTIPROLIFERATIVA Y EFECTO CITOTÓXICO DE NANOPARTÍCULAS DE PLATA (AgNPs) EN LA LÍNEA CELULAR DE CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO MDA-MB-231

Resumen aprobado por:

Dra. Yanis Toledano Magaña

Directora

En la actualidad el uso de la nanotecnología se plantea como una alternativa en diferentes industrias. En particular, las posibles aplicaciones biomédicas de diferentes nanomateriales han llamado la atención de diversos grupos de investigación a nivel mundial. En este sentido, las nanopartículas de plata han sido ampliamente estudiadas por sus aplicaciones en el tratamiento de cáncer. En el presente trabajo, se determinó la capacidad antiproliferativa de dos formulaciones de nanopartículas de plata Argovit etiquetadas como 4 y 5, en la línea celular de cáncer de mama triple negativo MDA-MB-231. Los resultados se analizaron estadísticamente con una ANOVA de dos vías, siendo la formulación 4 la más efectiva contra esta línea tumoral, utilizando una concentración de 10uM. Se seleccionó esta línea celular debido a que no contiene receptores de estrógenos ni progesterona y tampoco produce un exceso de la proteína HER2, marcadores que se utilizan para diagnóstico, por lo que la tasa de sobrevida es de entre el 3 y el 15% a los 5 años. Por otra parte, las nanopartículas de plata Argovit, representan una familia de nanopartículas que solo difieren en las características del polímero que las recubre. Han demostrado tener baja o nula, citotoxicidad en células sanas y genotoxicidad en modelos celulares y vegetales.

Palabras clave: nanopartículas de plata, viabilidad celular, cáncer de mama triple negativo.

DEDICATORIA

Le dedico mi tesis de licenciatura a mi mamá Herminia Iliana Herrera López y mi papá Carlos Juárez Tovar por su apoyo incondicional durante el tiempo que me tomó realizarla, sin su apoyo no habría podido culminar este proyecto tan importante para mí. Estaré toda la vida agradecida por todo el apoyo y los consejos que me brindaron en estos años de carrera universitaria.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Yanis Toledano Magaña por aceptar ser mi directora de tesis, brindarme su apoyo incondicional durante la realización de este proyecto, influir considerablemente en mi formación como profesionista y por abrirme las puertas del laboratorio hace tres años sin siquiera conocerme.

Al Dr. Juan Carlos García Ramos, por sus consejos tan acertados, por siempre ayudarme en todo lo que necesitara y por enseñarme a superar miedos.

Al Dr. Priscy Alfredo Luque Morales por sus consejos y por aceptar ser el codirector de este proyecto.

A mis amigas, mi familia de corazón, Fernanda García Moreno y Adela Flores Galicia, por demostrarme que la distancia son solo números, por siempre estar ahí para mí, por escucharme, alentarme, ayudarme durante gran parte de mi carrera y ser una parte fundamental para mi pleno desarrollo en mi vida personal y académica.

Al laboratorio de química medicinal y nanomedicina y nanotoxicología de la Escuela de Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma de Baja California campus Valle Dorado por dejarme usar las instalaciones para la realización de mi tesis.

Índice

1. INTRODUCCIÓN	10
1.1 NANOTECNOLOGÍA	10
1.1.1 HISTORIA DE LA NANOTECNOLOGÍA	10
1.1.1.1 DESARROLLO DE NANOMATERIALES PARA DIFERENTES APLICACIONES	11
1.1.2 NANOMATERIALES PARA APLICACIONES BIOMÉDICAS	12
1.2 NANOPARTÍCULAS DE PLATA	14
1.2.1 TIPOS DE NANOPARTÍCULAS DE PLATA	14
1.2.2 DIFERENTES TIPOS DE SÍNTESIS DE AgNPs	15
1.2.3 LIMITACIONES DEL USO AgNPs EN MEDICINA	19
1.3 CÁNCER .	20
1.3.1 CAUSAS DEL CÁNCER	22
1.3.2 DETECCIÓN TEMPRANA	22
1.4 LA MAGNITUD DEL PROBLEMA	23
1.4.1 ESTADÍSTICAS DEL CÁNCER A NIVEL MUNDIAL	23
1.4.2 CÁNCER DE MAMA	25
1.4.3 INCIDENCIA DE CÁNCER DE MAMA EN EL MUNDO	26
1.4.4 INCIDENCIA DE CÁNCER DE MAMA EN MÉXICO	29
1.4.5 DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DEL CÁNCER DE MAMA	32
1.4.6 TRATAMIENTO DE PRIMERA ELECCIÓN	34
1.4.7 EFECTOS SECUNDARIOS	34
2. MARCO TEÓRICO	36
2.1 NANOPARTÍCULAS CONTRA CÁNCER DE MAMA	36
2.2 EFECTIVIDAD Y TOXICIDAD DE LAS NANOPARTÍCULAS DE PLATA	38
2.3 ARGOVIT NANOPARTÍCULAS DE PLATA	41
3. ANTECEDENTES	42
3.1 POTENCIALES APLICACIONES BIOMÉDICAS DE ARGOVIT	42
3.2 ARGOVIT COMO ALTERNATIVA PARA EL TRATAMIENTO DE CÁNCER	43
3.2.1 RESULTADOS CONTRA CÁNCER EN DIFERENTES MODELOS	43
3.3 BAJA TOXICIDAD REPORTADA	45
4. HIPÓTESIS	46
5. OBJETIVO	46
6. METODOLOGÍA	47
6.1 DESCONGELAMIENTO DE CÉLULAS	47
6.2 PASE DE CAJA PETRI A FRASCO PARA CULTIVO CELULAR	47
6.4 CONGELAR CÉLULAS	48
6.5 DESPEGAR CÉLULAS ADHERIDAS A LA CAJA	48
6.6 PREPARACIÓN DE SOLUCIONES MADRE DE AgNPs	49

6.7 CONTAR Y MONTAR EN CÁMARA NEUBAUER	49
6.8 MONTAR EN PLACA 96 POZOS	50
6.9 TINCIÓN Y FIJACIÓN DE CÉLULAS	51
6.10 CONTAR CÉLULAS CON CÁMARA DE NEUBAUER	52
7. RESULTADOS	52
7.1 VIABILIDAD CELULAR DE MDA-MB-231	52
8. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	54
9. CONCLUSIÓN	58
10. REFERENCIAS	59

Índice de tablas

Tabla 1. Aplicaciones de las nanopartículas de plata en el campo biotecnológico y médico. Tomado de: Gholizadeh-Ghaleh Aziz.; et al. (2017). [21]	16
Tabla 2. Propiedades fisicoquímicas de las formulaciones 4 y 5 de las AgNPs. Tomado de: Cruz-Ramirez; et al. (2021).	40
Tabla 3. Propiedades fisicoquímicas de formulaciones de AgNPs Argovit (Cruz-Ramirez; et al. (2021)).	54

Índice de figuras

Fig. 1 Número de casos nuevos de cáncer en 2020, ambos sexos, todas las edades. IARC	25
Fig. 2 Número de muertes de cáncer en 2020, ambos sexos, todas las edades. IARC	25
Fig. 3 Estadísticas de incidencia y mortalidad por cáncer en todo el mundo y por región.	26
Fig. 4 Se muestra una gráfica de pastel con los tipos de cáncer más comunes, haciendo hincapié en el cáncer de mama.	28
Fig. 5 Se muestra una gráfica de pastel con el número de muertes de cáncer, haciendo hincapié en el cáncer de mama.	29
Fig. 6 Estadísticas de incidencia y mortalidad por cáncer en todo el mundo y por región.	30
Fig. 7 Tasa de mortalidad por cáncer de mama en mujeres de 20 años o más por entidad federativa en 2018. Defunciones por cada 100,000 mujeres de 20 años o más.	31
Fig. 8 Incidencia de cancer de mama en la poblacion de 20 años o mas por sexo 2010-2019.	32
Por cada 100,000 habitantes de cada sexo.	32
Fig. 9 Incidencia de cancer de mama en la poblacion de 20 años o mas por sexo 2010-2019. Por cada 100,000 habitantes de cada sexo.	33
Figura 10. Se muestra la evaluación del ciclo y muerte celular en células MDA-MB-231 y MCF-10. Fueron tratadas con AgNPs de 25 nm estabilizadas por PVP, teñidas con anexina V y yoduro de propidio. Tomado de: Swanner, J.; et al. (2019).	38
Fig. 11 Se muestra la citotoxicidad de las AgNPs en líneas celulares cancerígenas y sanas. Las células mamarias sanas, las células cancerígenas y las células MCF-7 se trataron con AgNPs. B El potencial proliferativo a largo plazo se evaluó mediante ensayo clonogénico en un subconjunto de líneas celulares mamarias. Tomado de: Swanner, J., et al. (2015).	39
Fig. 12 Se muestra la viabilidad, apoptosis y necrosis en la línea celular tumoral B16-F10 expuestas a AgNPs y cisplatino. Tomado de: Valenzuela, L.; et al. (2019). [84]	45
Fig. 13 Se muestra la genotoxicidad en las líneas celulares HeLa, MDA-MB-231 y MCF-7 expuestas a diferentes concentraciones de AgNPs. Tomado de: Juarez, K.; et al. (2016).	46
Fig. 14 Se muestra un esquema de la cámara Neubauer. La cámara de Neubauer o hemocitómetro, es un instrumento elaborado con vidrio óptico, utilizado para el conteo de células o partículas en suspensión. Es	

<i>un portaobjetos robusto, dividido en tres secciones, en la sección del centro se localiza un rayado muy fino. La vista en el microscopio de este rayado se muestra en 3 mm X 3 mm, el cual es fácil de visualizar a través de un microscopio [85]. Para realizar el conteo celular se tomaron en cuenta los cuadrantes marcados en rojo y se utilizaron las líneas externas.</i>	51
<i>Fig. 15 Se muestra cómo se montaron los estímulos en la caja de 96 pocillos. En la fila A se montaron los controles. El color amarillo corresponde al control negativo. Los pozos color</i>	52
<i>carne corresponden al control positivo. Los pozos verdes, corresponden a la formulación 4 de las AgNPs Argovit de menor a mayor concentración de izquierda a derecha siguiendo la intensidad del color. De la misma forma se montaron los pozos correspondientes a la formulación 5 de las AgNPs Argovit representados en azul.</i>	52
<i>Fig. 16 Se muestra la viabilidad celular de MDA-MB-231 tratadas con la formulación 4 de las nanopartículas de plata (barras grises) en comparación con el control sin tratamiento (barra blanca).</i>	53
<i>Fig. 17 Se muestra la viabilidad celular de MDA-MB-231 utilizando la formulación 5 de las nanopartículas de plata.</i>	54
<i>Fig. 18 Se muestra el efecto de las formulaciones de AgNPs en la línea celular MDA-MB-231.</i>	55
<i>Fig. 19 Se muestra la viabilidad de la línea celular de cáncer de mama triple negativo. Tomado de: Juarez, K.; et al. (2016).</i>	56
<i>Fig. 20 Se muestra la citotoxicidad de las AgNPs Ag15, Ag45 y AgNO3. El tamaño es de 15 y 45 nm respectivamente.</i>	57
<i>Fig. 21 Se muestran los resultados obtenidos para la línea celular MDA-MB-231 tratados con SNPs (Single Nucleotides Polymorphism) de color negro y ASNPs (nanopartículas de plata recubiertas de albumina) de color blanco. Recuperado de: Azizi, M.; et al (2017).</i>	58

1. INTRODUCCIÓN

1.1 NANOTECNOLOGÍA

1.1.1 HISTORIA DE LA NANOTECNOLOGÍA

Los nanomateriales son un descubrimiento muy reciente, sin embargo, siempre han estado presentes en la naturaleza, pero no de manera visible al ojo humano. Algunos ejemplos son:

- ♦ Vidrio dicroico: Fue utilizado para la fabricación de la copa de Licurgo, que se caracteriza por cambiar su color según la iluminación que se le proporcione. Utilizaron nanopartículas de oro y plata de 5 y 60 nm en su composición.
- ♦ Esmaltado árabe: En la Edad Media y Renacimiento utilizaban un lustre metalizado con brillos que evocaban el oro y el cobre. Esta técnica se desarrolló debido a que fue prohibido el uso de materiales preciosos para elaborar obras de arte.
- ♦ Nanometría y vidrieras: Los famosos vitrales góticos y renacentistas contenían decoraciones de nanopartículas metálicas, producto de los óxidos usados para la coloración.
- ♦ Acero de Damasco: Fue utilizado durante los siglos XII y XIII. Para las espadas de la capital siria, se realizaban con técnicas de fundición y enfriamiento lento. Lo que permitía la presencia de las nanopartículas de carbono, dicha aparición le otorgaba esa característica durabilidad.

A finales del siglo XX se comenzaron a sintetizar nanomateriales que no existían en la naturaleza. Existe una gran variedad de nanomateriales, y pueden contener tanto moléculas de origen natural como materiales artificiales. Además, a finales del mismo siglo, el avance de la óptica fue considerablemente alto por lo que se hicieron microscopios más sofisticados, añadieron haces de electrones en lugar de la luz natural, lo que permitió mejorar el análisis de la composición de los materiales.

La nanotecnología dio inicio con el fullereno ya que aseguraban que tenía el potencial de ofrecer cambios en la vida cotidiana, posteriormente llegaron los nanotubos de carbono, seguidos por el grafeno, del que todavía no aparece un sustituto [1]. Debido a sus propiedades, los nanomateriales tienen un sinfín de aplicaciones tecnológicas, biomédicas, farmacológicas y de ingeniería destacando materiales como nanopartículas, nanopolímeros, nanomateriales orgánicos u otros basados en el carbono [2].

Recientemente la utilización de nanopartículas ha tenido reconocimiento debido a sus aplicaciones biomédicas como catálisis de reacciones enzimáticas, detección de DNA, ingeniería de materiales, entre otras. Por otro lado, la plata ha sido utilizada durante años para quemaduras y heridas. También se le conoce por sus propiedades microbianas ante más de 650 patógenos entre ellos bacterias, hongos y virus. Por eso, el uso de nanopartículas de plata se incrementó en áreas como métodos de liberación de fármacos, antimicrobianos en empaques inteligentes y el desarrollo de AgNPs con moléculas o sustratos [3].

1.1.1.1 DESARROLLO DE NANOMATERIALES PARA DIFERENTES APLICACIONES

Hoy en día el uso de los nanomateriales está tomando mucha importancia y por lo tanto, se están empleando en muchas áreas, por ejemplo:

- Desarrollo de nanocatalizadores para la tecnología de celdas de combustibles y electrolizadores tipo PEM que tiene como objetivo disminuir el costo de la tecnología de celdas de combustibles, desarrollar catalizadores más económicos, eficientes y más estables [4].
- En la producción y almacenamiento de energía desarrollando pilas de combustibles sólidos ligeros nanoestructurados que hacen más eficaz el almacenamiento del hidrógeno.

- Avance de la ciencia de los materiales utilizando las nanotecnologías para reforzar materiales o cosméticos.
- Fabricación de instrumentos para estudiar las propiedades de la materia a una escala nanométrica, donde tendría mucha aplicación al crear procesos de fabricación basados en técnicas convencionales como lo son las técnicas de disposición por plasma de recubrimientos nanoestructurados a partir de la inyección directa de precursores líquidos.
- Desarrollo de instrumentos para detectar y neutralizar la presencia de microorganismos o plaguicidas. utilizando técnicas de nanoetiquetado miniaturizado.
- Métodos de recuperación basados en el uso de nanotecnologías que permitan paliar y limpiar el efecto de la contaminación y otros daños medioambientales.
- Nuevos sistemas de detección de alta especificidad de alerta precoz ante agentes químicos o biológicos [5].

Dentro de los usos más prometedores se encuentran las aplicaciones biomédicas. En este caso se han estudiado nanomateriales para su uso como acarreadores de fármacos, adyuvantes, tratamientos de liberación prolongada o directamente como fármacos [6, 7, 8].

1.1.2 NANOMATERIALES PARA APLICACIONES BIOMÉDICAS

Actualmente el uso de nanomateriales ha abierto nuevas ventanas para la mejora de tratamientos y la prevención de enfermedades como cáncer de ovario, cáncer de mama, colesterol elevado, afecciones renales, entre otras. El uso de la nanotecnología en la medicina, ha podido diagnosticar enfermedades desde adentro del cuerpo a nivel celular o molecular, esto ha sido posible con el uso de nanodispositivos y colorantes fluorescentes en imagenología. Estos nanomateriales tienen características sobresalientes al tener una buena dispersión óptica, biocompatibilidad y la capacidad de unirse a distintos ligandos incluyendo

a las células blanco lo que hace que los nanomateriales sean aún más prometedores, al generar una imagen y transportar medicamentos hace el tratamiento más específico [9].

Existen diversos nanomateriales que han demostrado su potencial aplicación biomédica, entre ellos resaltan:

- Nanopartículas magnéticas (NPMs) esto debido a su pequeño tamaño que permite una interacción a nivel celular, subcelular e incluso a nivel molecular que es de gran utilidad para ser utilizado como agente de contraste en imagen de resonancia magnética y por lo tanto ser útil para el diagnóstico de diferentes patologías [10].
- Nanomateriales poliméricos como el quitosano, es un polímero natural reconocido por sus ventajas (fácil disponibilidad, biocompatibilidad, actividad antimicrobiana y naturaleza hidrofílica que facilita la adhesión) y bajo costo. Es muy empleado en forma de polvo el cual se utiliza en formulaciones de medicamentos orales [11].
- Los nanomateriales híbridos de metales nobles se han estudiado por sus propiedades ajustables con precisión modificando algunos parámetros como tamaño, forma, composición, etc. Sus aplicaciones biomédicas: diagnóstico *in vivo* e *in vitro*, liberación de fármacos, teragnosis que combina el diagnóstico como el tratamiento de cáncer [12].
- Los nanomateriales peptídicos son utilizados en equipos e instrumentos quirúrgicos en las jeringas, bolsas para sangre o suero, adhesivos, cintas elásticas, vendas. Por otro lado, son usados en las aplicaciones permanentes dentro del organismo como las prótesis o implantes ortopédicos, elementos de fijación como cementos óseos, membranas y componentes de órganos artificiales [13].
- Las nanopartículas de azul de Prusia (PBNPs) se utilizan para distintas actividades como: diagnóstico tumoral en inmunosensores electroquímicos se han realizado estudios e investigaciones sobre cómo mejorar la determinación de biomarcadores. También en la resonancia magnética, para

mejorar la sensibilidad y obtener una imagen de mayor calidad. Además, se pueden utilizar para la administración de medicamentos siempre y cuando sean huecos o mesoporosos con una cantidad elevada de poros internos [14].

Dentro de las propiedades más recientes que se han determinado en nanomateriales que les confieren aplicaciones biomédicas se encuentra su capacidad angiogénica donde las NPs participan en la liberación de genes de interés. También se han utilizado para el desarrollo de vacunas utilizando NPs como adyuvantes, reduciendo la toxicidad, potenciando la actividad inmunogénica y brindando estabilidad a la vacuna durante su almacenamiento. También se ha demostrado que la adición de 1% de NPs en el cemento óseo evita las infecciones [9].

En este sentido, las nanopartículas de plata se encuentran dentro de las más ampliamente estudiadas por sus potenciales aplicaciones biomédicas.

1.2 NANOPARTÍCULAS DE PLATA

1.2.1 TIPOS DE NANOPARTÍCULAS DE PLATA

Las nanopartículas se caracterizan por tener un tamaño de entre 1 y 100 nm lo que les confiere muchas aplicaciones en la industria [15,16], en especial, las nanopartículas de plata como su nombre indica, contienen plata, usualmente se encuentra formando un centro metálico, dentro de los recubrimientos más reportados se encuentran, polietilenglicol, monocitrato, bromuro de cetil-trimetil-amonio, polivinilpirrolidona, entre otros. Se ha reportado que las AgNPs pueden ser funcionalizadas con la utilización de carbohidratos, también con algunos glucanos que tiene ventajas como sistema de transporte de fármacos más eficaz y posibilidad de reducir la toxicidad [17]. Este tipo de nanopartícula se ha estudiado ampliamente y se sabe que hay varios factores que contribuyen a la unión de las AgNPs con moléculas y sustratos, incluyen el tamaño de partícula, carga superficial y

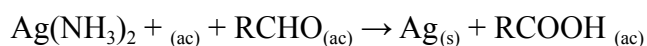
recubrimiento, tales como los carbohidratos, así como proteínas. Además, se ha reportado que las AgNPs tienen propiedades antimicrobianas ante más de 650 patógenos, por esta razón su aplicación en métodos de liberación de fármacos en empaques inteligentes.

1.2.2 DIFERENTES TIPOs DE SÍNTESIS DE AgNPs

En general la síntesis de nanopartículas se clasifica en, top-down que se caracteriza por utilizar métodos físicos y reducir el tamaño de agregación del material hasta obtener una medida nanométrica y el bottom-up, donde se utilizan métodos químicos que involucran la adquisición de un estado de agregación nanométrico con un consumo moderado de energía.

El método más utilizado para la síntesis de AgNPs es la reducción de una solución salina con la plata añadida y un agente reductor, como, por ejemplo, el borohidruro de sodio, citrato o ascorbato.

Otro tipo de síntesis es la de Tollens, se utiliza para sintetizar AgNPs con un tamaño más uniforme, la reacción es la siguiente:



Donde (ac) es una disolución acuosa y (s) es la formación de un precipitado en la reacción. Se ha visto que el tamaño de la AgNPs es proporcional a la concentración de amonio y del pH del medio [18].

Una síntesis top-down novedosa es aquella en la que utiliza PLD (Pulse Laser Ablation), consiste en utilizar un láser de alta potencia dirigido a un blanco sólido con forma de disco sumergido en una disolución con precursores. El láser provoca que el blanco se caliente y como efecto secundario promueve la reacción de los precursores generando pequeñas

partículas. En la técnica del arco de descarga: se obtienen AgNPs con un tamaño inferior a 10 nm utilizando electrodos de Ag en H₂O desionizada.

Técnica magnetrón sputtering: consiste en bombardear iónicamente del blanco, con iones de un gas ionizado por acción de un campo eléctrico a baja presión. Se caracteriza por realizar la síntesis en un solo paso. Se producen NPs de alta pureza y con un control del tamaño de las mismas.

Método no químico: consiste en acelerar las reacciones químicas utilizando las ondas de ultrasonido. Este efecto se ve reflejado en la velocidad de la reacción química de la radiación ultrasónica que recae en el fenómeno de la cavitación que crea “puntos calientes” en el microambiente, de esta forma se eleva la temperatura y presión. Utilizando este método se pueden obtener AgNPs monodispersas, donde el Ag⁺ en una disolución etanólica de AgNO₃ se redujo por irradiación con ultrasonido en presencia de bencilmercaptano, sin tener que introducir otros reactivos reductores o protectores.

Síntesis electroquímica: Se utiliza una hoja metálica disuelta anódicamente en un disolvente aprótico. Con este método se obtienen AgNPs de alta pureza y con tamaños inferiores a 10 nm, también es posible regular su tamaño ajustando la intensidad de la corriente [19].

Síntesis verde o biológica: No implica el uso de estabilizadores tóxicos, se realizan a partir de organismos vivos, bacterias, hongos y levaduras. También se utilizan componentes naturales como limón, aloe vera, algas marinas, alfalfa, te, mostaza, loto y tulsi [20].

Tabla 1. Aplicaciones de las nanopartículas de plata en el campo biotecnológico y médico. Tomado de: Gholizadeh-Ghaleh Aziz.; et al. (2017). [21]

Tipo	Biotechnológicos	Medicina
Nanoesfera	Modificar la actividad de los medicamentos, aumentar el tiempo de permanencia en la piel, retrasar y controlar la liberación del medicamento, aumentar la adherencia del medicamento.	Productos tópicos farmacéuticos y cosméticos, Vehículos de entrega de antígenos de vacunas que pueden estabilizar los antígenos de la vacuna y actuar como adyuvantes, Inducción de respuestas inmunes celulares humorales y mejoradas.
Nanorod	Plasmón de superficie longitudinal, el proceso químico húmedo, el desarrollo de un agente terapéutico selectivo, imágenes y diagnósticos.	La terapéutica del cáncer, conjugada con motivos dirigidos a tumores, se utiliza como biomarcadores selectivos en biodiagnósticos tics, dirigida selectiva en terapias fototérmicas.
Nanocables	Detección de proteínas y productos químicos, Sondas para explorar el interior de las células, Ensayo celular, Calcificación biorrelevante.	Entrega de genes, administración de medicamentos.
Nanotubo	Implantes artificiales.	Detección de biomarcadores de cáncer, administración de fármacos, administración de ácidos nucleicos.
Nanoshell	Estudios In Vitro, Terapia Fototérmica In Vivo, Soldadura de Tejidos, Biosensores.	Detección e imágenes de cáncer in vitro, agentes integrados de diagnóstico por imágenes y terapia del cáncer, administración de medicamentos.
Nanoestrella	Bioetiquetado, Fotothermal, Quimioterapia.	Detección de cáncer, imágenes tumorales.
Nanoprisma	Deshibridación de ácidos nucleicos controlada plasmónicamente, bioimagen.	Administración de fármacos, aplicaciones diagnósticas.

Nanoplaca	Células solares sensibilizadas con colorante, reducción catalítica de 4-nitrofenol.	Detección de glucosa, detección de H ₂ O ₂ sin enzimas.
Nanodisco	Estudios de proteínas de membrana, fotoluminiscencia, biosensores ultrasensibles, mejora de campo.	Administración de fármacos, detección de nitritos.
Nanocubo	Unión molecular en superficies de membrana, Conjugados Polivalentes ADN-Plata Nanocubos.	Oxidación de ácido fórmico, metanol y electrooxidación de etanol.
Nanoestructura dendrítica	Biosensor electroquímico de ADN.	Reducción de oxígeno, reacción de reemplazo.
Nanocadena	Deposición química de vapor, actividad fotocatalítica superior.	Mejora de la administración de quimioterapia a los tumores.
Nanocúmulo	Nanocúmulo Ag con plantilla de ADN, fluoróforos de nanocúmulos Ag estabilizados con oligonucleótidos, sonda de nanocúmulo de plata ADN.	Detección de proteínas, Detección de cianuro en agua.

La plata ha sido utilizada desde la antigüedad para el tratamiento de muchas enfermedades. Por ejemplo, se ha demostrado que las AgNPs inhiben virus como, VIH-1, Tacaribe TCRV, hepatitis B, respiratorio sincitial recombinante, de la viruela del mono, y el A /H1N1 de la gripe. Así como también se ha demostrado que inhiben enfermedades parasitarias como la malaria, tripanosomiasis y la leishmaniasis, que representan un problema de salud mundial [20].

1.2.3 LIMITACIONES DEL USO DE AgNPs EN MEDICINA

Aun cuando se ha demostrado que las AgNPs tiene efectos antitumorales, si se suministran a bajas concentraciones pueden dañar el DNA e inducir aberraciones cromosómicas (genotoxicidad) pero no se ha demostrado una citotoxicidad significativa [20]. Por otro lado, la evaluación de las AgNPs se ha visto comprometida debido a la capacidad limitada para observar y cuantificar nanopartículas en una célula [22].

También existen limitaciones respecto a la cantidad y el tamaño de las AgNPs que se desean utilizar, por encima de ciertas concentraciones las AgNPs podrían provocar efectos no deseados en las células que se encuentran a su alrededor. Otro punto a resaltar, es el hecho de no contar con un marco de referencia para hacer uso adecuado de ellas representa un reto para sus posibles aplicaciones biomédicas [23, (Zivik et al., 2017)].

Un factor importante a tener en cuenta es que las AgNPs son consideradas como peligrosas por su capacidad de producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), daño al DNA y aumento del proceso proinflamatorio en las células, si la concentración de ROS no se controla puede tener consecuencias subletales. También estas nanopartículas son muy sensibles al oxígeno, porque el ion de plata se unirá al oxígeno formando un enlace iónico lo que altera la estructura de la nanopartícula y como consecuencia, también sus propiedades fisicoquímicas [24]. Uno de los puntos que es necesario resaltar es que cada nanomaterial tiene una actividad biológica asociada con sus propiedades fisicoquímicas, es por esto por lo que no es conveniente agrupar a todas las AgNPs como cito y genotóxicas, es necesario realizar las evaluaciones para cada AgNP desarrollada.

1.3 CÁNCER

Es el término utilizado para un conjunto de enfermedades que tienen en común una división celular acelerada y sin control que puede llegar a distribuirse por todos los tejidos. El cáncer puede iniciar en casi cualquier parte del cuerpo. Lo normal es que las células crezcan y se dividen para formar nuevas células cuando las células envejecen o se dañan las nuevas las reemplazan. Pero en el cáncer no funciona así, este proceso ordenado donde las células dañadas o viejas deben morir, estas sobreviven y las células nuevas siguen reproduciendo lo que forman masas llamadas tumores.

Existen dos tipos de tumores, malignos y benignos. Los primeros suelen extenderse a los tejidos circundantes, lo que se conoce como metástasis donde las células se desprenden llegando a otros sitios del cuerpo y generando más tumores. Los benignos no migran a otros tejidos, se extirpan y generalmente no vuelven a crecer [25].

Algunos tipos de cáncer son:

- Cáncer de cabeza y cuello: Estos cánceres tienen inicio en diferentes partes de la garganta y cabeza [26]. Generalmente en superficies húmedas y mucosas como la boca, nariz, glándulas salivales, aunque los cánceres de glándulas son muy poco comunes [27].
- Cáncer colorrectal: Este tipo de cáncer suele afectar a individuos con una edad mayor a los 45 años [26]. Se origina en el colon o en el recto. Algunos cánceres colorrectales comienzan como un crecimiento en el revestimiento interno del colon [28].
- Cáncer de cuello uterino: Una forma de prevenir este tipo de cáncer es aplicarse la vacuna contra el VPH [26]. Se produce en las células del cuello uterino, en la parte inferior del útero donde se conecta a la vagina [29].
- Cáncer de hígado: Para prevenir este cáncer es necesario aplicarse la vacuna contra la hepatitis B, realizar pruebas para la detección de la hepatitis C y

evitar la ingesta excesiva de alcohol [26]. Se origina en las células que revisten los conductos biliares dentro del hígado [30].

- Linfoma: Se utiliza este término para describir cánceres cuyo origen se da en el sistema linfático [26]. Usualmente es cuando hay una falla en la forma de actuar de los linfocitos. Tienen dos subdivisiones: linfoma no Hodgkin y linfoma Hodgkin [31].
- Mieloma: Es un cáncer de las células plasmáticas [26]. Se les conoce por producir una proteína anormal (anticuerpo) que se le conoce por distintos nombres como inmunoglobulina monoclonal, proteína monoclonal, pico M o paraproteína [32].
- Cáncer de ovario: Este tipo de cáncer es el que más muertes causa comparado con otro cáncer del aparato reproductor femenino [26]. Puede generarse en las células del extremo más distante de las trompas de Falopio [33].
- Cáncer de piel: Es importante protegerse de los rayos del sol [26]. El cáncer de piel comienza en las células que se encuentran en la epidermis que es la capa de piel superior [34].
- Cáncer de próstata: La mayoría de los cánceres de próstata crecen paulatinamente, otros lo hacen con una mayor rapidez. Estudios recientes sugieren que los hombres que la han padecido no representan una afección en su día a día [26,35].
- Cáncer de pulmón: Para evitar este cáncer es de suma importancia dejar el tabaco y evitar el humo que emite este [26]. Este tipo de cáncer comienza en los pulmones y se puede diseminar a otros órganos del cuerpo [36].
- Cáncer de mama: Para evitar padecer este cáncer se recomienda hacerse una mamografía de manera habitual [26]. Como su nombre lo indica, este cáncer se origina en la mama, pero se subclasifica dependiendo de su localización dentro de la misma. Este cáncer puede diseminarse fuera de la mama por los vasos sanguíneos y linfáticos [32]

1.3.1 CAUSAS DEL CÁNCER

Existen diferentes factores que contribuyen a la alteración del metabolismo celular que induce al cáncer. Dichos factores se conocen como carcinogénicos y pueden ser genéticos o causados por agentes externos, estos últimos se dividen en tres clasificaciones; físicos, químicos y biológicos. Los primeros abarcan las radiaciones ultravioletas e ionizantes; los segundos, compuestos químicos como los que desprende el tabaco, el arsénico, entre otros; mientras que los últimos comprenden bacterias, virus y parásitos. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la incidencia de esta enfermedad va incrementando de acuerdo a la edad del individuo, podría ser por la acumulación de factores.

Ciertas infecciones crónicas, pueden ser factores de riesgo de cáncer, según reporta la OMS el 13% de casos de cáncer diagnosticados en 2018 a nivel mundial se atribuyen a infecciones, en especial provocadas por *Helicobacter pylori*, papiloma humano, virus de Epstein-Barr, virus de hepatitis B y C.

Particularmente estos dos tipos de hepatitis aumentan la incidencia de contraer cáncer de hígado y cáncer de cuello uterino respectivamente [37] .

1.3.2 DETECCIÓN TEMPRANA

El diagnóstico precoz consiste en realizar un examen a cuyas personas sean asintomáticas con el objetivo de detectarlo en una etapa temprana [38].

El diagnóstico precoz consta de tres partes:

1. Informarse sobre los síntomas del cáncer y buscar asesoramiento médico.
2. Tener acceso a servicio médico.
3. Realizar una derivación oportuna del paciente a los servicios de tratamiento [37].

Si el cáncer se detecta en una etapa temprana hay mucha probabilidad de que el tratamiento sea eficiente y por lo tanto efectivo. Como consecuencia, disminuyen la mortalidad, morbilidad y el costo [37].

1.4 LA MAGNITUD DEL PROBLEMA

1.4.1 ESTADÍSTICAS DE CÁNCER A NIVEL MUNDIAL

El cáncer alcanzó en 2020 los 19,3 millones de personas afectadas y cobró 10 millones de vidas en el mundo, por lo que se posicionó como la segunda causa de muerte a nivel mundial. Las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), muestran que en las siguientes décadas los casos podrían aumentar hasta en un 50% para el 2040. También, comunicó que el 70% de las muertes causadas por el cáncer, se registraron en países de bajos recursos [39].

En el 2018 se diagnosticaron 3,8 millones de casos de cáncer y 1,4 millones de personas fallecieron por esta causa. Los tipos de cáncer con mayor incidencia en hombres son: próstata (21,7%), pulmón (9,5%) y colorrectal (8,0%) y en mujeres: mama (25,2%), pulmón (8,5%) y colorrectal (8,2%).

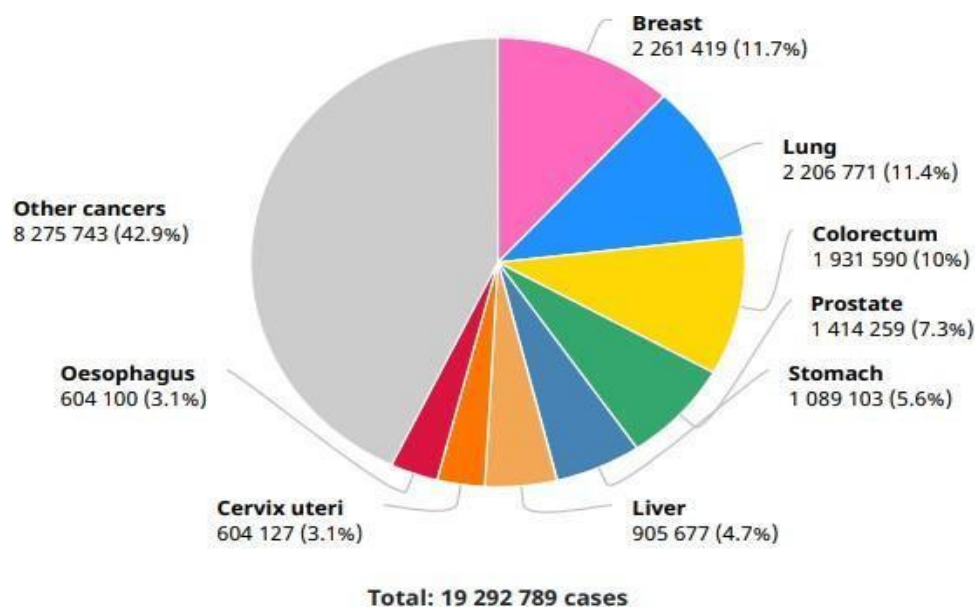


Fig. 1 Número de casos nuevos de cáncer en 2020, ambos sexos, todas las edades. IARC

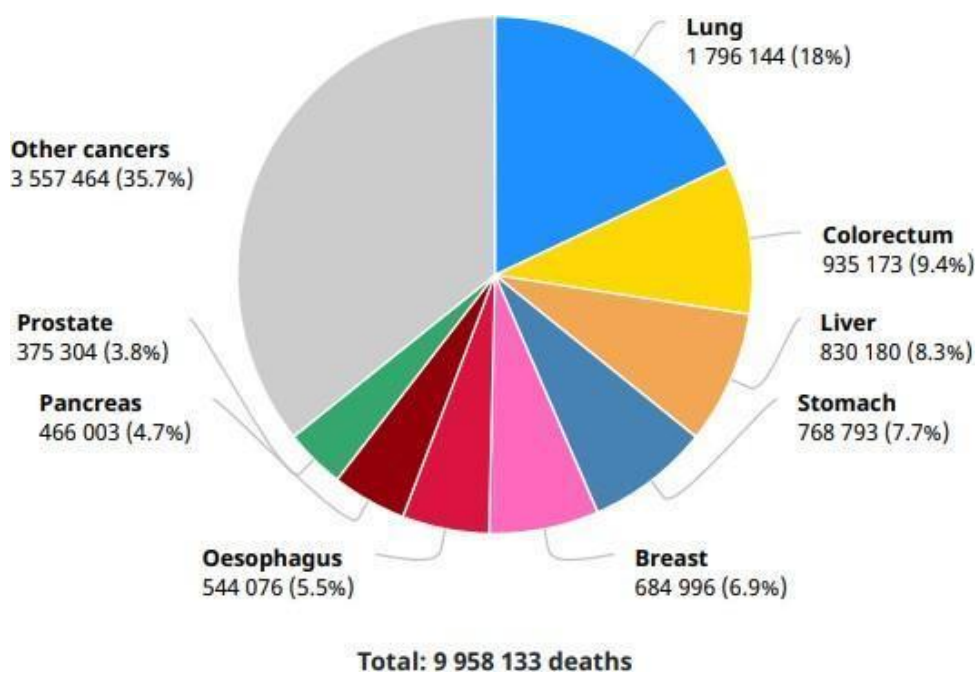


Fig. 2 Número de muertes de cáncer en 2020, ambos sexos, todas las edades. IARC

	Incidence						Mortality					
	Both sexes		Males		Females		Both sexes		Males		Females	
	New cases	Cum. risk 0-74 (%)	New cases	Cum. risk 0-74 (%)	New cases	Cum. risk 0-74 (%)	Deaths	Cum. risk 0-74 (%)	Deaths	Cum. risk 0-74 (%)	Deaths	Cum. risk 0-74 (%)
Eastern Africa	331 233	13.56	126 826	11.90	204 407	15.12	222 189	9.91	88 039	8.71	134 150	11.02
Middle Africa	106 467	11.68	45 718	11.71	60 749	11.83	71 570	8.35	31 814	8.25	39 756	8.54
Northern Africa	307 507	14.61	148 423	15.14	159 084	14.16	191 081	9.21	103 915	10.43	87 166	8.05
Southern Africa	116 391	20.00	54 358	22.74	62 033	18.22	61 659	11.50	29 578	13.38	32 081	10.22
Western Africa	247 611	11.69	100 428	10.67	147 183	12.71	164 930	8.44	70 537	7.89	94 393	8.99
Caribbean	113 280	19.72	59 679	22.35	53 601	17.42	65 954	10.44	36 290	11.83	29 664	9.23
Central America	261 646	14.30	120 657	14.71	140 989	14.01	126 071	6.91	61 544	7.15	64 527	6.72
South America	1 095 348	20.24	539 931	22.09	555 417	18.79	521 389	9.45	267 301	10.59	254 088	8.51
Northern America	2 556 862	33.93	1 372 002	37.05	1 184 860	31.09	699 274	9.22	367 856	10.31	331 418	8.23
Eastern Asia	6 008 355	21.91	3 295 730	24.58	2 712 625	19.37	3 617 104	13.10	2 174 803	16.35	1 442 301	9.87
South-Eastern Asia	1 100 037	15.62	526 190	16.46	573 847	15.03	689 093	10.08	373 795	11.82	315 298	8.55
South-Central Asia	1 951 843	10.93	966 677	11.13	985 166	10.78	1 258 683	7.41	660 359	7.88	598 324	6.95
Western Asia	443 475	18.31	232 598	20.77	210 877	16.38	244 551	10.60	141 031	13.09	103 520	8.38
Central and Eastern Europe	1 314 193	25.50	657 259	30.47	656 934	22.18	695 828	13.36	382 003	18.24	313 825	9.79
Western Europe	1 424 394	31.24	780 757	34.90	643 637	27.85	559 671	10.85	310 542	13.00	249 129	8.83
Southern Europe	953 048	27.40	523 184	31.31	429 864	23.85	423 090	10.52	243 964	13.18	179 126	8.07
Northern Europe	706 808	30.45	378 417	32.91	328 391	28.19	276 642	10.25	147 516	11.39	129 126	9.20
Australia and New Zealand	235 955	40.43	128 091	44.37	107 864	36.45	58 744	8.55	32 746	9.76	25 998	7.38
Melanesia	15 658	19.95	6 984	20.62	8 674	19.59	9 022	12.58	4 283	13.21	4 739	12.12
Polynesia	1 668	24.02	871	26.40	797	21.71	927	13.93	521	16.09	406	11.81
Micronesia	1 010	18.85	525	21.05	485	16.89	661	12.66	373	15.37	288	10.10
Low HDI	650 423	12.07	262 772	11.04	387 651	13.10	439 852	8.80	186 210	8.14	253 642	9.46
Medium HDI	2 326 749	11.52	1 135 648	11.75	1 191 101	11.35	1 513 219	7.87	788 456	8.45	724 763	7.32
High HDI	7 371 321	19.53	3 837 153	21.49	3 534 168	17.79	4 521 833	12.23	2 625 384	14.90	1 896 449	9.69
Very high HDI	8 934 818	28.93	4 824 700	32.64	4 110 118	25.75	3 478 767	10.40	1 926 292	12.67	1 552 475	8.37
World	19 292 789	20.44	10 065 305	22.60	9 227 484	18.55	9 958 133	10.65	5 528 810	12.59	4 429 323	8.86

Fig. 3 Estadísticas de incidencia y mortalidad por cáncer en todo el mundo y por región.
[40]

1.4.2 CÁNCER DE MAMA

Este tipo de cáncer se origina en las células mamarias cuando estas crecen sin control. Usualmente forman un tumor que puede observarse con una radiografía, incluso se puede palpar porque se forma un bulto. Podría decirse que es un tipo de cáncer exclusivo de las mujeres, pero los hombres también pueden padecerlo.

Es importante saber que no todos los bultos en el seno son sinónimo de padecer cáncer de mama, ya que la mayoría de estos son benignos, esto quiere decir que no representan riesgo a la salud, sin embargo, el bulto puede aumentar su tamaño y entonces se elevan las probabilidades de padecer cáncer de mama.

El cáncer de mama puede originarse en distintas partes del seno:

- En los conductos que llevan leche al pezón (cánceres ductales).

- En las glándulas que producen leche (cánceres lobulillares).
- En otros tejidos del seno (sólo algunos cánceres).

Los tipos de cáncer de mama más comunes son: carcinoma ductal *in situ* (DCIS) y carcinoma invasivo.

Se propaga cuando las células cancerosas llegan al torrente sanguíneo o al sistema linfático de esta manera les es más sencillo llegar a casi cualquier parte del cuerpo. El líquido transparente dentro de los vasos linfáticos se le llama linfa, contiene productos derivados de los tejidos y material de desecho. Los vasos linfáticos son los encargados de transportar la linfa fuera de los senos y en el caso del cáncer de mama, las células cancerosas pueden ingresar en los vasos linfáticos y crecer en los ganglios linfáticos [41].

1.4.3 INCIDENCIA DE CÁNCER DE MAMA EN EL MUNDO

El cáncer de mama tuvo una mayor incidencia en 2020, superando al cáncer de pulmón con 2,3 millones. Este tipo de cáncer es muy común en las mujeres y es el cáncer que más muertes genera a nivel mundial [39].

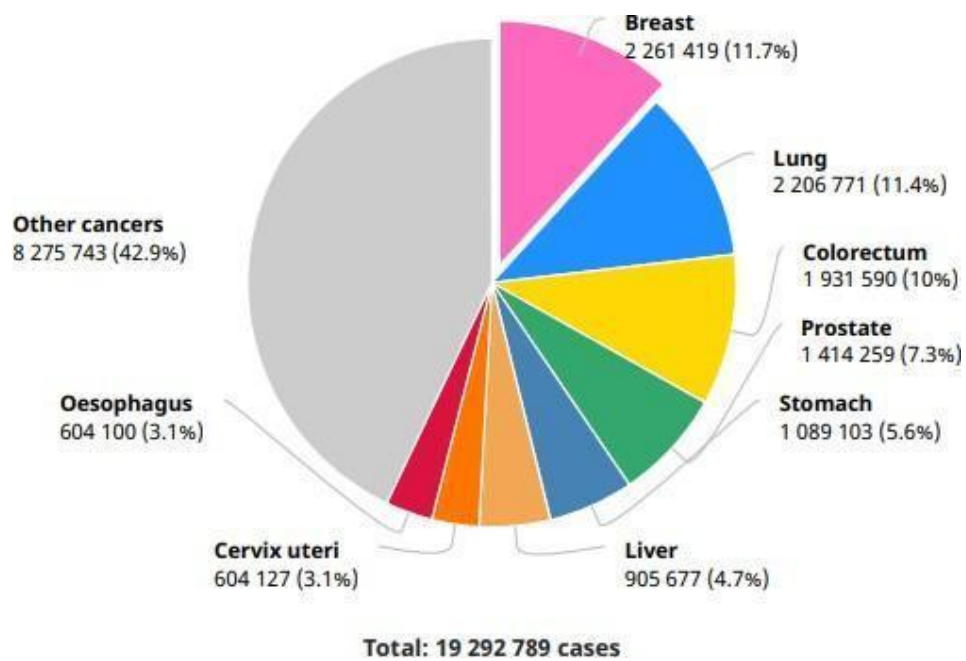


Fig. 4 Se muestra una gráfica de pastel con los tipos de cáncer más comunes, haciendo hincapié en el cáncer de mama.

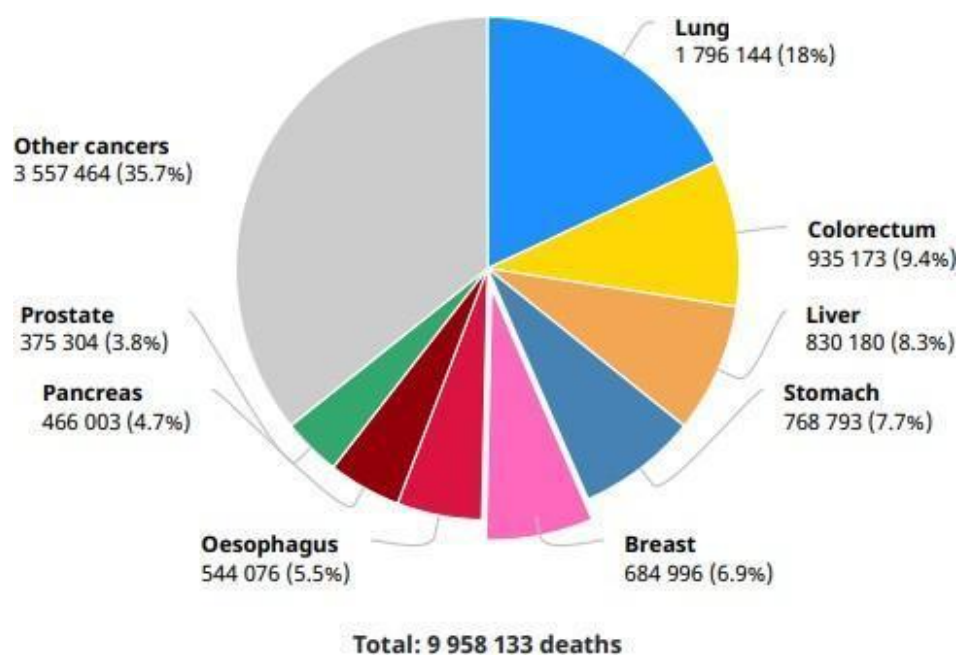


Fig. 5 Se muestra una gráfica de pastel con el número de muertes de cáncer, haciendo hincapié en el cáncer de mama.

	Incidence						Mortality					
	Both sexes		Males		Females		Both sexes		Males		Females	
	New cases	Cum. risk 0-74 (%)	New cases	Cum. risk 0-74 (%)	New cases	Cum. risk 0-74 (%)	Deaths	Cum. risk 0-74 (%)	Deaths	Cum. risk 0-74 (%)	Deaths	Cum. risk 0-74 (%)
Eastern Africa	45 709	3.57	-	-	45 709	3.57	24 047	1.99	-	-	24 047	1.99
Middle Africa	17 896	3.40	-	-	17 896	3.40	9 500	1.93	-	-	9 500	1.93
Northern Africa	57 128	5.12	-	-	57 128	5.12	21 524	1.89	-	-	21 524	1.89
Southern Africa	16 526	5.37	-	-	16 526	5.37	5 090	1.70	-	-	5 090	1.70
Western Africa	49 339	4.49	-	-	49 339	4.49	25 626	2.47	-	-	25 626	2.47
Caribbean	14 712	5.48	-	-	14 712	5.48	5 874	2.00	-	-	5 874	2.00
Central America	38 916	4.23	-	-	38 916	4.23	10 429	1.16	-	-	10 429	1.16
South America	156 472	6.14	-	-	156 472	6.14	41 681	1.50	-	-	41 681	1.50
Northern America	281 591	9.71	-	-	281 591	9.71	48 407	1.36	-	-	48 407	1.36
Eastern Asia	551 636	4.60	-	-	551 636	4.60	141 421	1.13	-	-	141 421	1.13
South-Eastern Asia	158 939	4.46	-	-	158 939	4.46	58 670	1.65	-	-	58 670	1.65
South-Central Asia	254 881	2.88	-	-	254 881	2.88	124 975	1.50	-	-	124 975	1.50
Western Asia	60 715	5.00	-	-	60 715	5.00	20 943	1.73	-	-	20 943	1.73
Central and Eastern Europe	158 708	6.28	-	-	158 708	6.28	51 488	1.75	-	-	51 488	1.75
Western Europe	169 016	9.69	-	-	169 016	9.69	43 706	1.65	-	-	43 706	1.65
Southern Europe	120 185	8.45	-	-	120 185	8.45	28 607	1.44	-	-	28 607	1.44
Northern Europe	83 177	9.35	-	-	83 177	9.35	17 964	1.45	-	-	17 964	1.45
Australia and New Zealand	23 277	10.41	-	-	23 277	10.41	3 792	1.28	-	-	3 792	1.28
Melanesia	2 215	5.37	-	-	2 215	5.37	1 121	2.90	-	-	1 121	2.90
Polynesia	261	7.42	-	-	261	7.42	83	2.44	-	-	83	2.44
Micronesia	120	4.20	-	-	120	4.20	48	1.59	-	-	48	1.59
Low HDI	109 572	3.88	-	-	109 572	3.88	58 586	2.21	-	-	58 586	2.21
Medium HDI	307 658	3.04	-	-	307 658	3.04	147 427	1.52	-	-	147 427	1.52
High HDI	825 438	4.57	-	-	825 438	4.57	247 486	1.36	-	-	247 486	1.36
Very high HDI	1 017 459	8.17	-	-	1 017 459	8.17	231 093	1.46	-	-	231 093	1.46
World	2 261 419	5.20	-	-	2 261 419	5.20	684 996	1.49	-	-	684 996	1.49

Fig. 6 Estadísticas de incidencia y mortalidad por cáncer en todo el mundo y por región.

[42]

1.4.4 INCIDENCIA DE CÁNCER DE MAMA EN MÉXICO

Según los datos reportados por la INEGI en 2017, 24 de cada 100 egresos hospitalarios por tumores malignos de pacientes de 20 años de edad o mayores, son de cáncer de mama. En 2018 fueron registradas 314,499 muertes del sexo femenino las cuales 44,164 fueron causadas por tumores malignos y de esta cifra 7,257 por cáncer de mama. Por otro lado, en 2019 por cada 100,000 mujeres de 20 años o más, se reportaron 35.24 casos nuevos de cáncer de mama.

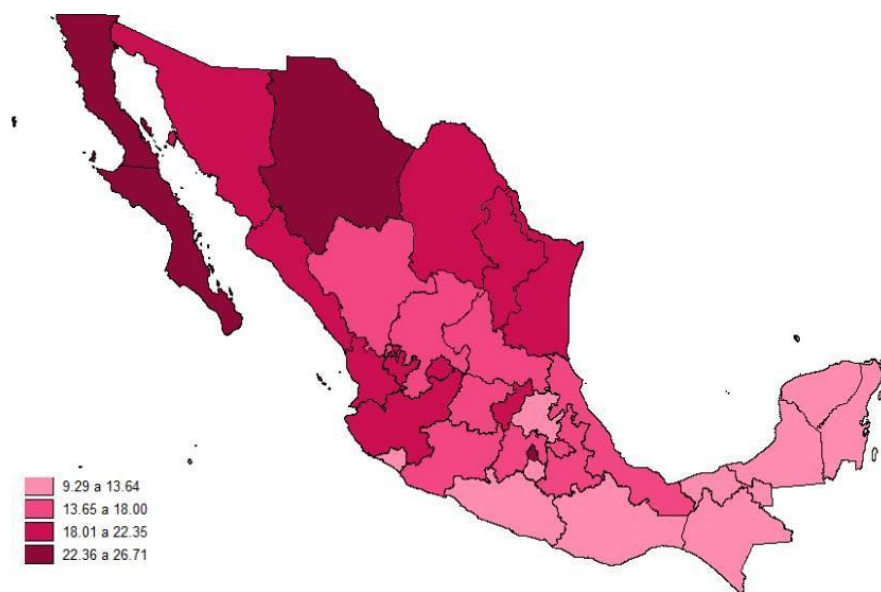


Fig. 7 Tasa de mortalidad por cáncer de mama en mujeres de 20 años o más por entidad federativa en 2018. Defunciones por cada 100,000 mujeres de 20 años o más.

Entre las mujeres que fallecen por cáncer de mama, el 1% son jóvenes de 15 a 29 años, 13% tienen entre 30 a 44 años y más de la tercera parte 38 %, está entre los 45 a 59 años, la mayoría de los casos fallecen de los 59 años 48%.

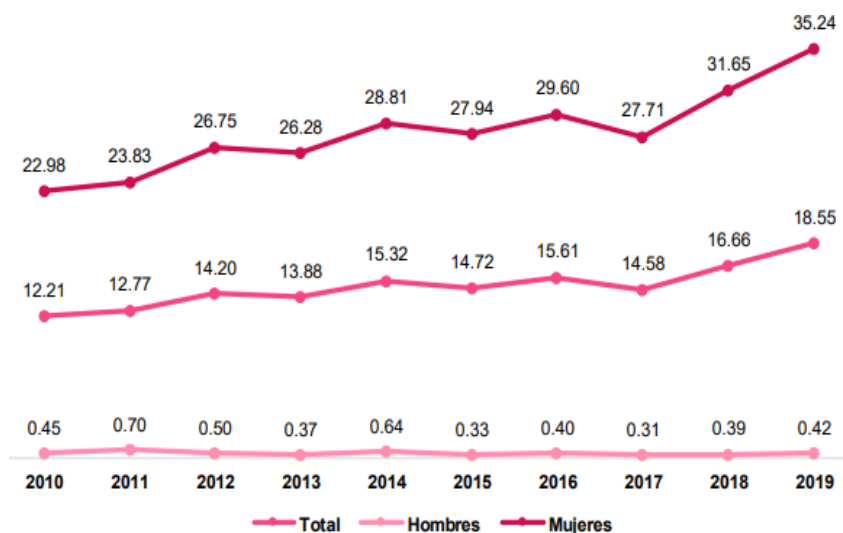


Fig. 8 Incidencia de cancer de mama en la poblacion de 20 años o mas por sexo 2010-2019.
Por cada 100,000 habitantes de cada sexo.

En 2019, la incidencia de cáncer de mama se presentó entre personas de 60 a 64 años de edad y para los hombres es de 1.03 casos nuevos, por otro lado en las mujeres de 104.50 por cada 100,000 habitantes. Esto quiere decir que por cada caso nuevo en hombres de 60 a 64 años, hay 104 en las mujeres.

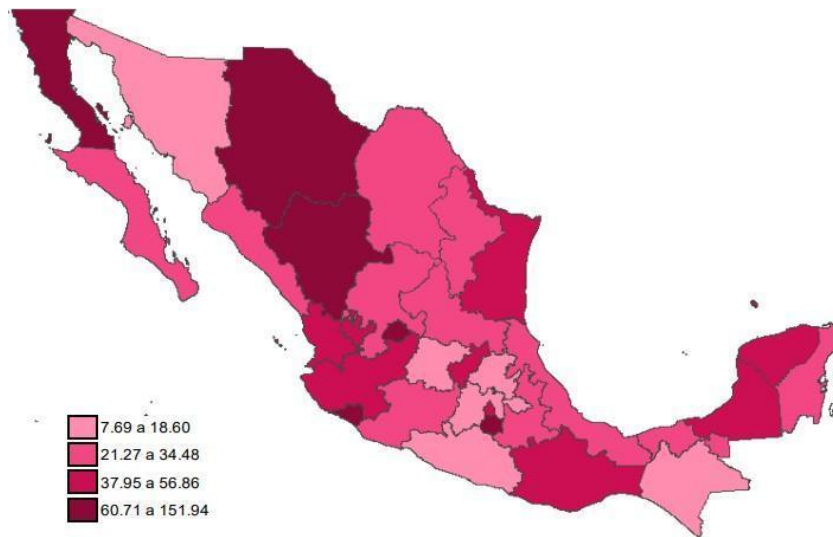


Fig. 9 Incidencia de cancer de mama en la poblacion de 20 años o mas por sexo 2010-2019. Por cada 100,000 habitantes de cada sexo.

[43]

1.4.5 DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DEL CÁNCER DE MAMA

A pesar de que se cuenta con diversos tratamientos para diferentes tipos de cáncer, uno de los principales problemas sigue siendo la detección temprana de la enfermedad. Para esto se cuenta con una amplia gama de técnicas diagnósticas para la detección del cáncer, por ejemplo:

- Ultrasonido mamario: Utiliza ondas de sonidos para obtener imágenes con gran detalle a las que se les llama sonogramas. Usualmente los cambios que se producen en la mama no son detectados por una mamografía [44,45].
- Mamografía de diagnóstico: Si se presenta un problema en la mama como un bulto o si se ve anormal en una mamografía de detección, la mamografía

de diagnóstico es más detallada que una mamografía de detección porque utiliza imágenes de mamografías adicionales [40, 46].

- Imagen por resonancia magnética de las mamas: Se usa un imán y ondas de radio potentes que está conectado a una computadora, así se producen imágenes con gran detalle de las mamas [40, 47].
- Biopsia: Consta de la extracción de tejido o también se puede sacar líquido de la mama para poder observar el microscopio o realizar más estudios así se detecten anomalías de las células [40, 48].
- Tomografía computarizada: Usa imágenes de rayos x que está conectada a una computadora, toma varias imágenes de los órganos desde diferentes ángulos, estas imágenes se utilizan para obtener una imagen en 3D con más detalles.
- Tomografía nuclear: Utiliza material radioactivo para poder tomar imágenes del interior del cuerpo también se le llama gammagrafía. Usa un escáner que crea imágenes de huesos u órganos en una computadora.
- Gammagrafía ósea: Es parecida a una tomografía nuclear utilizada para estudiar las anormalidades de los huesos. Puede usarse para detectar cáncer de hueso o bien que se haya diseminado al hueso conocido como tumor metastásico de hueso [49].
- Tomografía por emisión de positrones (TEP): Produce imágenes en 3D detalladas del interior del cuerpo donde se absorbe la glucosa porque las células cancerosas utilizan más glucosa que las células normales [49].
- Ecografía: Usa ondas de sonido de alta energía estas ondas “hacen eco” en los tejidos del cuerpo y una computadora se encarga de producir imágenes del área usando el eco [49].

Por su parte, el pronóstico depende en gran medida del diagnóstico oportuno. Se sabe que cuando el cáncer se detecta en etapas avanzadas, el pronóstico suele ser menos favorable que cuando se detecta de forma oportuna y se da inicio al tratamiento.

1.4.6 TRATAMIENTOS DE PRIMERA ELECCIÓN

Para tratar el cáncer de mama existen distintas terapias dependiendo del avance de la enfermedad, dentro de los más utilizados se encuentran; la cirugía, donde los médicos extraen el tejido canceroso [50]. La terapia hormonal que impide que las células cancerosas obtengan las hormonas necesarias para su desarrollo. Existen tumores que no son sensibles a las hormonas o bien no poseen receptores hormonales y en esos casos no es posible usar esta alternativa. [50,51]. La terapia biológica utiliza sustancias biológicas que ayudan al sistema inmunitario a combatir las células cancerosas o controlar los efectos secundarios que pueden causar otros tratamientos para el cáncer [50, 52]. La radioterapia que implementa rayos de alta energía para matar a las células cancerosas, usualmente con esta alternativa se complementa con otros tratamientos [50,53]. La quimioterapia que consta de la administración de medicamentos viaja por el torrente sanguíneo hasta llegar a las células cancerosas. En ocasiones también se puede administrar la quimioterapia directamente en el líquido cefalorraquídeo [50, 54].

1.4.7 EFECTOS SECUNDARIOS

Dentro de los principales inconvenientes que muestran los fármacos de primera elección contra el cáncer, se encuentran los efectos secundarios. Estos se caracterizan por no ser deseados. Algunos son leves, como dolor de estómago, mareos, etc. Otros pueden ser más graves como la neutropenia, que se conoce como una disminución de la cantidad de glóbulos blancos, lo que significa que el sistema inmunológico se debilita dejando al individuo vulnerable. También puede provocar problemas para pensar y recordar cosas, así como concentrarse, lo que provoca que el paciente presente dificultades al momento de realizar una actividad cotidiana. La trombosis venosa profunda (TPV), es cuando se forma

un coágulo en una vena profunda, los pacientes que padecen de cáncer y que además, se han sometido a quimioterapias son más propensos a presentar una TPV [55, 56].

Algunos efectos secundarios de tratamientos de primera elección reportados son:

En la cirugía si se trata de una conservación de la mama, por lo general se experimenta dolor, hinchazón, dolor en las terminales nerviosas de la pared torácica, axila o brazo. Sin embargo, se logra extraer el cáncer, en caso de no ser posible la extracción completa, se puede necesitar otra cirugía [56, 58]. En la terapia hormonal son dependientes del medicamento específico o del tratamiento. También va a depender de cada caso, es posible conseguir un equilibrio entre los beneficios y daños que pueda ocasionar. Por lo general, se experimentan sofocos, sudores nocturnos, sequedad vaginal y puede alterar el ciclo menstrual en mujeres premenopáusicas. Los medicamentos más utilizados en esta terapia: tamoxifeno, cuyo riesgo recae en provocar coágulos sanguíneos en especial en los pulmones y piernas, accidentes cerebrovasculares, cataratas, cáncer de endometrio, disminución de la masa ósea en mujeres premenopáusicas. Raloxifeno, riesgo de coágulos sanguíneos en especial en pulmones y piernas, accidentes cerebrovasculares en ciertos subgrupos [51].

En terapia biológica ciertos tipos de inmunoterapia ataca el cáncer propiamente o bien se encargan de retrasar su proliferación a otras partes del cuerpo (metástasis). Los efectos secundarios dependen del tratamiento y de la salud en general del paciente, pueden ser leves, moderados o pueden llegar a poner en riesgo la vida. Por lo general, se experimentan reacciones en la piel como enrojecimiento, ampollas y sequedad cutánea, la piel puede hacerse muy sensible a los rayos del sol, pueden presentarse síntomas similares a los de gripe (fatiga, fiebre, escalofríos, debilidad, vómito, mareos, etc.) [59].

La radioterapia puede provocar cansancio, sensación de agotamiento físico y mental. Problemas en la piel, puede tornarse rojiza, irritada, hinchada, incluso con ampollas. Caída del cabello, recuentos sanguíneos bajos [60].

Por último, en la quimioterapia los efectos más comunes son la pérdida de cabello, cambios en las uñas, úlceras en la boca, pérdida de apetito, náuseas, vómitos y diarrea. Esta terapia puede afectar a las células encargadas de producir sangre de la médula ósea, lo que puede ocasionar el aumento de la probabilidad de infecciones por la escasa cantidad de glóbulos blancos, tendencia a presentar moretones o sangrados fácilmente por la falta de plaquetas, daños al corazón, problemas de fertilidad, daños a los nervios, eritrodisestesia palmoplantar, quimioencefalopatía, entre otras [61].

2. MARCO TEÓRICO

2.1 NANOPARTÍCULAS CONTRA CÁNCER DE MAMA

Según la bibliografía, se ha reportado que las nanopartículas de plata (AgNPs) inhiben selectivamente el crecimiento de las células cancerosas de mama. Los tamaños más reportados son de 5, 25, 50, 75 nm, estabilizados por polivinilpirrolidona (PVP) este polímero se caracteriza por ser soluble en agua y en disolventes polares, es ampliamente utilizado en nanopartículas por su capacidad de actuar como agente protector siendo muy eficaz [19, 62, 63]. Los resultados que obtuvieron fueron que los tamaños anteriormente descritos inhibieron el crecimiento del cáncer sin afectar a las células sanas [63].

Asimismo, se encontró que las AgNPs generan apoptosis en las células cancerosas, para confirmar que fue a causa de las AgNPs, se utilizó una tinción de anexina V y yoduro de propidio en las células de mama no cancerosas. Las AgNPs mostraron un efecto apoptótico dosis dependiente como en la apoptosis/necrosis en la etapa tardía en MBA-MB-231. En las células sanas se obtuvo un efecto mínimo en la apoptosis/necrosis en la etapa tardía [63].

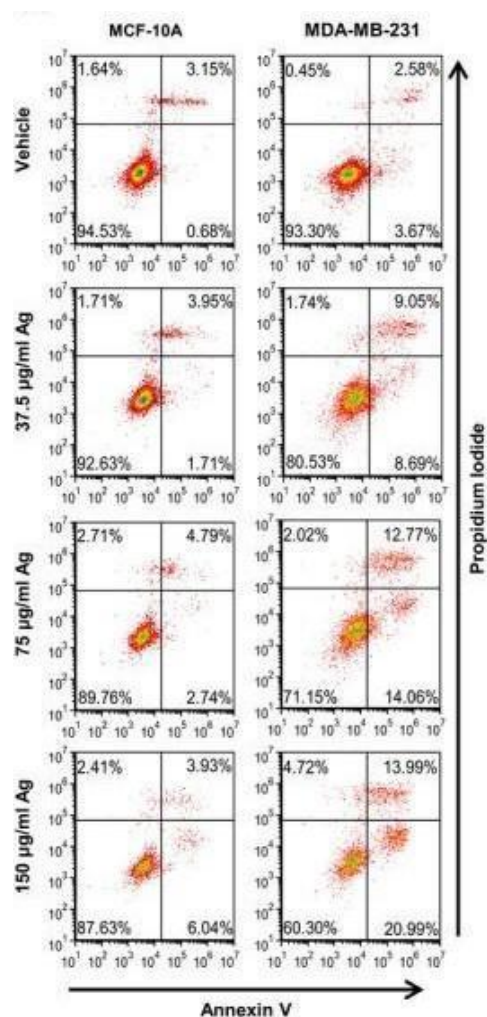


Figura 10. Se muestra la evaluación del ciclo y muerte celular en células MDA-MB-231 y MCF-10. Fueron tratadas con AgNPs de 25 nm estabilizadas por PVP, teñidas con anexina V y yoduro de propidio. Tomado de: Swanner, J.; et al. (2019)

2.2 EFECTIVIDAD Y TOXICIDAD DE LAS NANOPARTÍCULAS DE PLATA

La citotoxicidad que se reporta en la literatura de las líneas celulares de cáncer de mama, específicamente sobre MCF-7 y MDA-MB-231 expuestas a AgNPs, se muestran más sensibles que la línea celular de tejido de mama sano MCF-10A, que es la línea celular que aparece con más frecuencia en la bibliografía. Se observó que la dosis suministrada de 10 $\mu\text{g/ml}$ de AgNPs inhibe las células cancerígenas y el efecto que se vio en las células sanas fue casi nulo. La citotoxicidad de las AgNPs fue mayor en las células cancerígenas que en las células sanas, esto lo atribuyen al tiempo de exposición de las nanopartículas [64].

Diversos estudios demuestran que las nanopartículas de plata presentan citotoxicidad contra células cancerosas dentro de una ventana de concentraciones, en cambio, la citotoxicidad es mínima en células sanas.

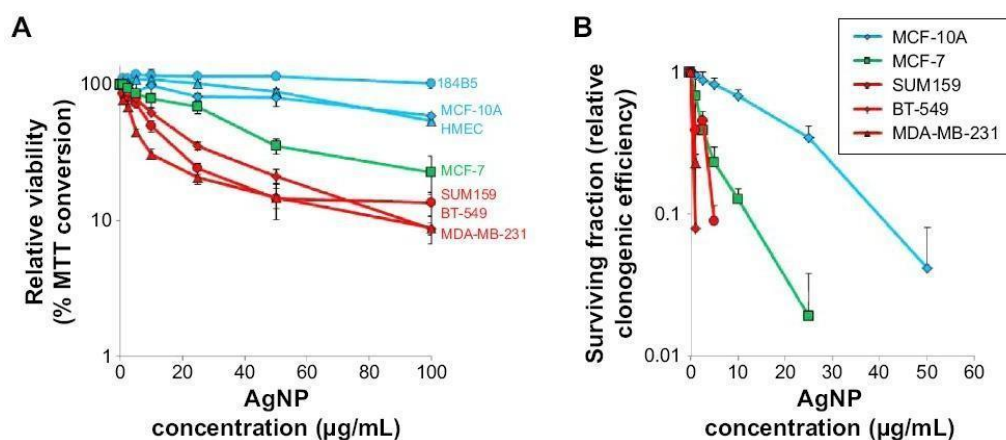


Fig. 11 Se muestra la citotoxicidad de las AgNPs en líneas celulares cancerígenas y sanas. Las células mamarias sanas, las células cancerígenas y las células MCF-7 se trataron con AgNPs. B El potencial proliferativo a largo plazo se evaluó mediante ensayo clonogénico en un subconjunto de líneas celulares mamarias. Tomado de: Swanner, J., et al. (2015).

ENSAYOS DE EVALUACIÓN REPORTADOS

Ensayo	Descripción
Ensayo de reducción de WST-1	Ampliamente utilizado para determinar la viabilidad y proliferación celular [65, 66].
Espectrometría de masas por plasma acoplada inductivamente	Es utilizada para determinar cuantitativamente la mayoría de los elementos de la tabla periódica [67].
Citometría de flujo	Determina el número de células, porcentaje de células vivas y ciertas particularidades de las células en una muestra. También es útil para identificar marcadores tumorales [68].
Medición de especies reactivas de oxígeno	Sirve como un balance entre la producción de ROS y su remoción crea un equilibrio, si el equilibrio se pierde puede causar estrés oxidativo orillando al organismo a tener patologías [69].
PCR en tiempo real	Detecta la presencia de material genético específico de patógenos. Anteriormente se utilizaban marcadores de isótopos radiactivos, pero en una mejora se optó por utilizar colorantes fluorescentes. Es utilizado para detectar la expresión de cuatro genes relacionados con la apoptosis [70,71].
Ensayo MTT	Es un ensayo de bromuro utilizado por su correlación directa de funcionalidad mitocondrial y supervivencia celular. También evaluó la citotoxicidad y la proliferación celular [72].

Microscopía de fluorescencia	Permite determinar la distribución de una sola especie o molécula, así como la cantidad y ubicación dentro de una célula [73].
Ensayo de captación de rojo neutro	Proporciona una medición del número de células viables. El tinte rojo neutro ingresa fácilmente a las membranas celulares por medio de la difusión no iónica y esta se almacena en los lisosomas. Las células muertas ya no tienen esta propiedad, por esa razón es más sencillo distinguir a las células vivas y muertas en función de su diferente absorción de la luz [74].
Análisis SEM	Se utiliza para investigar las superficies de todas las películas con un microscopio electrónico de barrido digital, se suele utilizar cuando la muestra se seca a temperatura ambiente [75].
Dispersión dinámica de la luz	Técnica ampliamente utilizada para una medición precisa del tamaño de las partículas en suspensión y emulsión [76].
Ensayos clonogénicos	Se utilizan en los bancos de células progenitoras, usualmente para evaluar la calidad de un producto celular, se puede obtener información relevante sobre los progenitores [77].
Detección de células apoptóticas	Es una prueba donde se utiliza anexina V, para probar la citotoxicidad [78].

2.3 ARGOVIT NANOPARTÍCULAS DE PLATA

La formulación de las nanopartículas Argovit contiene 111.2 mM de plata nanoparticulada, estabilizada con 188 mg/ml de polivinilpirrolidona (PVP) dispersas en agua, a una concentración de 200 mg/ml.

Tabla 2. Propiedades fisicoquímicas de las formulaciones 4 y 5 de las AgNPs.

Tomado de: Cruz-Ramirez,; et al. (2021) [79].

PROPIEDADES	AgNP4	AgNP5
Diámetro medio de los núcleos metálicos $\varnothing_{Ag}$ (nm)	16,4 $\pm$ 8,1	30,6 $\pm$ 23,2
Distribución de tamaño TEM (nm)	5-40	5-80
PVP	45,000–58,000 kDa.	12,6 KDa
Diámetro hidrodinámico $\varnothing_{hidro}$ (nm)	483,2	121,1
Índice de polidispersidad (PDI)	0.555	0.280
ζ potencial Zeta (mV)	-0,464	-1,46
Resonancia de plasmón superficial (λ)	406,549	429
Análisis TGA		
Plata metálica (% p/p)	1,19 $\pm$ 0,01	1,31 $\pm$ 0.01
PVP (% p/p)	20,92 $\pm$ 0,42	21,67 $\pm$ 0,50
H ₂ O	77,89 $\pm$ 0,80	77,02 $\pm$ 0,40
Morfología	Mayormente esférico	Esférico

3. ANTECEDENTES

3.1 POTENCIALES APLICACIONES BIOMÉDICAS DE ARGOVIT

Las AgNPs Argovit poseen diversas aplicaciones, entre ellas, la aplicación en tratamientos veterinarios como el moquillo, que se encuentra presente en familias de animales: *Canidae*, *Mustelidae*, *Mephitidae*, *Hyaenidae*, *Ailuridae*, *Procyonidae*, *Pinnipedia*, *Viverridae* y *Felidae*. De esas familias, las que tienen mayor contacto con los humanos son *Canidae* y *Felidae*. El moquillo tiene la característica de ser altamente contagioso, puede ser por medio de orina, secreciones respiratorias, secreciones oculares y heces. El tratamiento del moquillo puede ser costoso y prolongado además, la esperanza de vida es muy baja. Los resultados obtenidos al usar las AgNPs muestran que el 90% recuperó la movilidad y apetencia, sin embargo, aún presentaban síntomas. Además también se ha propuesto que estas AgNPs inhiben la asociación entre el VIH y las células. Otros estudios demuestran que inhibe la replicación del adenovirus e inhibe el virus de la influenza al interferir con la membrana viral [80]. Recientemente las AgNps fueron utilizadas para disminuir la tasa de infección causada por SARS-CoV-2, se encontró que estas nanopartículas interfieren con las proteínas del virus, esto se debe a su capacidad de unirse a los receptores celulares o unirse al material genético y así inhibir su replicación [81]. Así como también se le atribuye capacidad antimicrobiana y como un agente potenciador para mejorar la actividad de varios antibióticos, aunque hasta la fecha se desconoce el mecanismo [82].

3.2 ARGOVIT COMO ALTERNATIVA PARA EL TRATAMIENTO DE CÁNCER

3.2.1 RESULTADOS CONTRA CÁNCER EN DIFERENTES MODELOS

Según la literatura las nanopartículas de plata Argovit, fueron utilizadas para evaluar el efecto antiproliferativo y antitumoral en modelos de melanoma. El melanoma se conoce por ser el cáncer de piel más agresivo, debido a su rápido crecimiento en comparación con otros tipos de cáncer de piel lo que puede provocar metástasis si no se trata a tiempo [83]. Para la evaluación del efecto antiproliferativo y antitumoral se utilizó la línea celular B16-F10, en donde fueron evaluados el cisplatino y las AgNPs, se obtuvieron los resultados siguientes: el efecto antiproliferativo fue muy similar entre ambos estímulos con 53.95 ± 1.88 para AgNPs y 53.62 ± 1.04 para cisplatino. Sin embargo, las vías de muerte celular fueron distintas. Después de cultivar las células durante 6 horas con AgNPs o cisplatino observaron una apoptosis de 45.97 ± 1.88 y 22.31 ± 1.72 respectivamente.

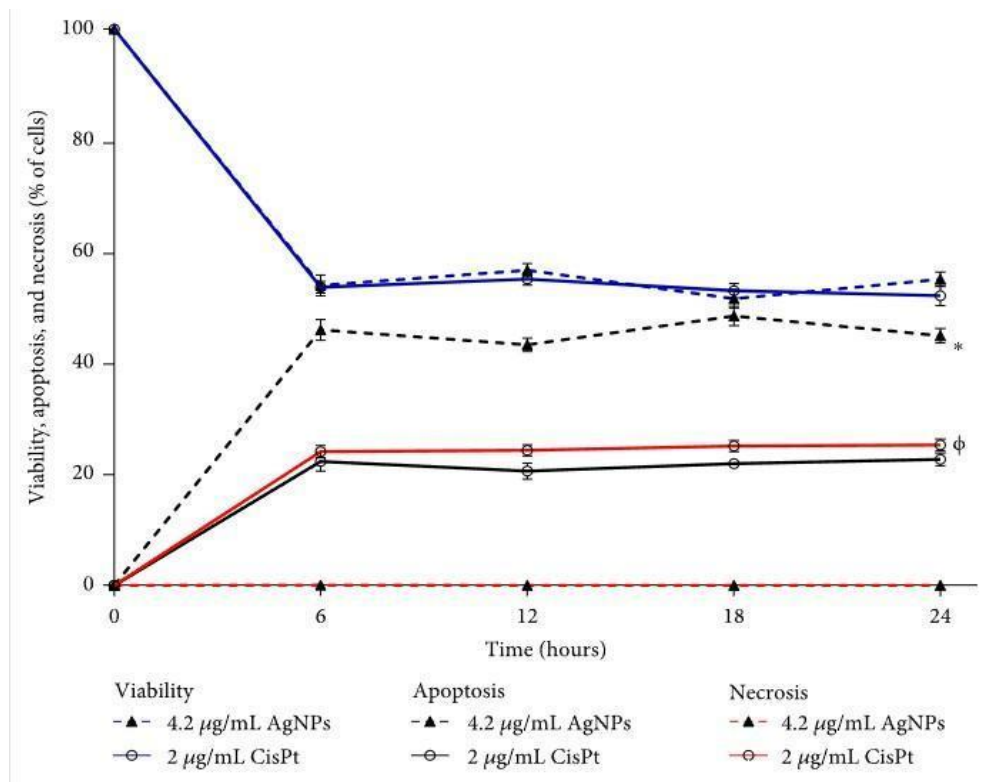


Fig. 12 Se muestra la viabilidad, apoptosis y necrosis en la línea celular tumoral B16-F10 expuestas a AgNPs y cisplatino. Tomado de: Valenzuela, L.; et al. (2019). [84]

Además, las nanopartículas Argovit también fueron evaluadas en líneas celulares HeLa, MDA-MB-231 y MCF-7, con el objetivo de comparar los efectos genotóxicos y citotóxicos de estas nanopartículas. Los resultados de estos efectos en las líneas celulares después de ser expuestas a concentraciones de 1.25, 2.5 y 3.5 µg/ml de AgNPs fue muy similar a las células que no estuvieron expuestas al estímulo. Sin embargo, también fueron expuestas a concentraciones más altas de AgNPs las tres líneas celulares y mostraron mayor daño en el ADN en comparación con las células no tratadas [84].

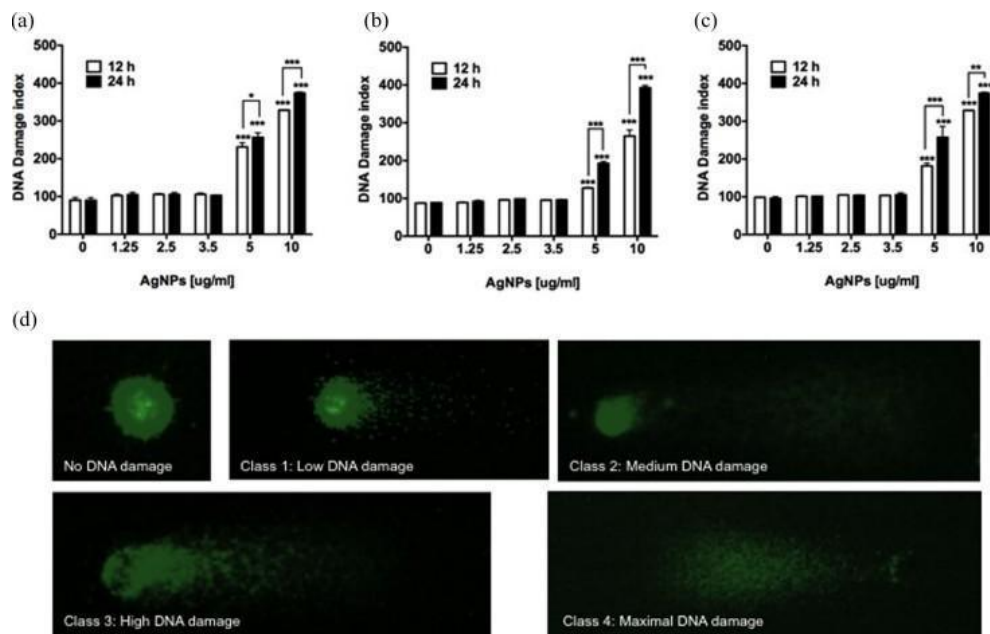


Fig. 13 Se muestra la genotoxicidad en las líneas celulares HeLa, MDA-MB-231 y MCF-7 expuestas a diferentes concentraciones de AgNPs. Tomado de: Juárez, K.; et al. (2016) [84].

3.3 BAJA TOXICIDAD REPORTADA

Debido a las propiedades antitumorales que se han reportado para Argovit en diferentes modelos y a la baja toxicidad que presentan, se espera que estas nanopartículas permitan el desarrollo de una alternativa eficaz, eficiente y biosegura contra el cáncer de mama.

4. HIPÓTESIS

Las nanopartículas de plata presentarán un efecto citotóxico contra células de cáncer de mama triple negativo MDA-MB-231.

5. OBJETIVO

Evaluar la actividad citotóxica de las AgNPs Argovit contra la línea celular MDA-MB-231.

6. METODOLOGÍA

Para el mantenimiento, proliferación y ensayo celular se trabaja siempre bajo condiciones de esterilidad en una campana de flujo laminar.

6.1 DESCONGELAMIENTO DE CÉLULAS

Las células fueron adquiridas en la ATCC (American Type Culture Collection). Una vez en el laboratorio, se descongelaron a 37°C y se sembraron en una caja Petri de 10 ml con 9 ml de medio RPMI 1640 suplementado con 10% de suero bovino fetal inactivado por calor (900 µl), junto con 1 µl de antibiótico antimicótico 1X. Se homogeneizó el contenido y se incubó a una temperatura de 37 °C bajo una atmósfera al 5% de CO₂.

6.2 CAMBIO DE MEDIO

Debido al descongelamiento aproximadamente el 20% de las células mueren. Para eliminar los restos celulares se realiza un cambio de medio. Se extrae el medio de cultivo con la ayuda de una micropipeta, se reemplaza con medio fresco RPMI 1640 suplementado con 10% de suero bovino fetal inactivado con calor y 1ul de antibiótico/antimicótico 1X.

6.3 PASE DE CAJA PETRI A FRASCO PARA CULTIVO CELULAR

Una vez que se alcanza el 50% de proliferación en la caja Petri, se resuspende todo el medio, se despegan las células con ayuda de un raspador o utilizando tripsina (se describe el procedimiento en el punto 6.5). Se toma la mitad (5ml) de la suspensión celular, se pasa a un frasco para cultivo con filtro, se le añade la cantidad de medio

de cultivo suplementado restante (5ml) hasta tener un volumen de 10 ml. Se agrega 1µl de antibiótico/antimicótico y se coloca el frasco en la incubadora a una temperatura de 37°C con una atmósfera del 5% de CO₂. Posteriormente se realiza un pase cada vez que se alcanza el 80% de confluencia. Para esto se despegan las células del frasco con ayuda de un raspador y se coloca el 20% del volumen total en una nueva caja, llevando el volumen a 10 ml con medio RPMI 1640 suplementado con 10% de suero bovino fetal y 0.1% de antibiótico/antimicótico.

6.4 CONGELAR CÉLULAS

Para mantener la reserva de células se congela el 80% restante de cada pase. Antes de congelar, es importante asegurarse de que el cultivo está libre de bacterias. Se despegan las células con ayuda de un raspado o utilizando tripsina (se describe el procedimiento en el punto 6.5). Se resuspende el contenido celular en el medio de cultivo. Se trasvasa a un tubo falcon de 15 ml con tapa, se centrifuga por 10 minutos a 1800 rpm. Una vez obtenido el paquete celular se retira el sobrenadante por decantación, se añaden 1.5 ml de medio suplementado al 10%, se resuspende y se incorporan 2 µl de antibiótico/antimicótico se resuspende por última vez. Se coloca el volumen total en un criovial de 2ml y se agregan 160 µl de DMSO. Inmediatamente después se coloca el criovial en un congelador a una temperatura de -20°C por 1 h. Finalmente se coloca el criovial en un congelador a -86°C.

6.5 DESPEGAR CÉLULAS ADHERIDAS A LA CAJA

Las MDA-MB-231 son células adherentes, lo que quiere decir que se quedan pegadas a la caja gracias a su recubrimiento de polilisina. Estas deben despegarse utilizando tripsina a 1X, incubar por 5 min, al terminar la incubación se agregan 10 ml de medio suplementado al 10% con suero fetal bovino inactivado, agitar ligeramente el frasco. El contenido se pasa a tubos falcon de 15 ml para centrifugar

a 2500 rpm por 5 min, incorporar 5 ml de solución fisiológica y resuspender. Se vuelve a centrifugar y se resuspenden en 1 ml de medio suplementado, posteriormente se cuenta el número de células en una cámara de Neubauer.

6.6 PREPARACIÓN DE SOLUCIONES MADRE DE AgNPs

Para preparar las soluciones madre se utilizaron las formulaciones 4 y 5 de las AgNPs Argovit, se homogeneizó el contenido por agitación, se tomaron 1.1 ml en un tubo eppendorf. A partir de esta suspensión se tomaron 100ul a un nuevo tubo eppendorf y se le añadieron 900 µl de agua destilada. Se repitió este procedimiento pasando cada vez 100ul de la suspensión diluida a un tubo eppendorf limpio y añadiendo 900 µl de agua destilada. El mismo procedimiento se realizó para ambas formulaciones, de esta forma se tienen suspensiones con concentraciones en un orden logarítmico que serán utilizadas para el ensayo de citotoxicidad.

6.7 CONTAR Y MONTAR EN CÁMARA NEUBAUER

Para la realización del ensayo se montarán 20,000 células por pozo en una placa de 96 pozos. Para cada ensayo se utilizarán 36 pozos, por lo tanto, se necesitarán 720,000 células en total. Para el conteo de las células se utiliza una cámara de Neubauer, se carga con 10 µl de suspensión celular y se procede a contar la cantidad de células que se tiene en cada cuadrante, se suman las cantidades y se saca un promedio, se multiplica por 10,000 para obtener el número de células por cada ml de medio de cultivo. Se hace una regla de tres para calcular cuántos microlitros se necesitan de suspensión celular si se necesitan 20,000 células que será la cantidad que se agregue en cada pozo.

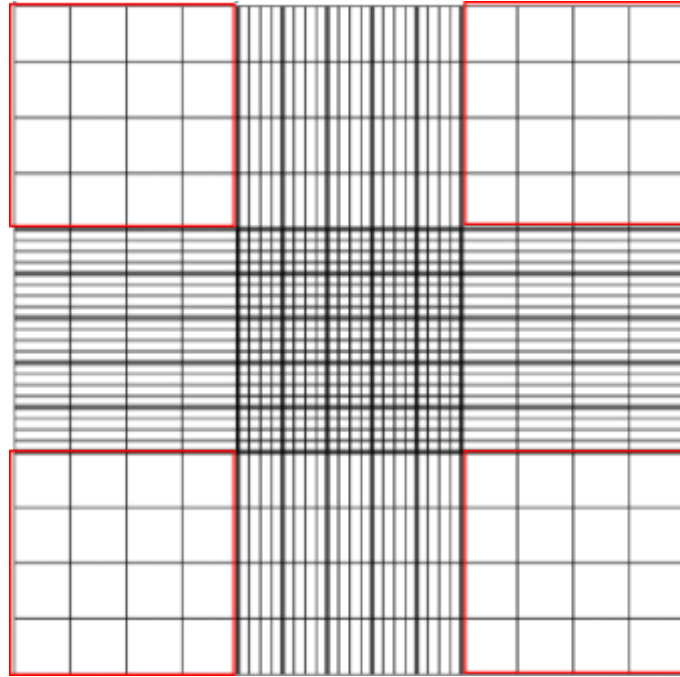


Fig. 14 Se muestra un esquema de la cámara Neubauer. La cámara de Neubauer o hemocitómetro, es un instrumento elaborado con vidrio óptico, utilizado para el conteo de células o partículas en suspensión. Es un portaobjetos robusto, dividido en tres secciones, en la sección del centro se localiza un rayado muy fino. La vista en el microscopio de este rayado se muestra en 3 mm X 3 mm, el cual es fácil de visualizar a través de un microscopio [86]. Para realizar el conteo celular se tomaron en cuenta los cuadrantes marcados en rojo y se utilizaron las líneas externas.

6.8 MONTAR EN PLACA DE 96 POZOS

Ya que se realizaron los cálculos, se añade el medio necesario para montar 36 pozos con 190 μ l de medio con 20,000 células. Una vez sembradas las células en los pozos se agregan 10ul del estímulo (de cada dilución preparada como se describe en el punto 6.6), adicionalmente se utiliza dimetilsulfóxido (DMSO) como control positivo y células sin ningún tratamiento como control negativo. Se incuban por 24

h a una temperatura de 37 °C con 5% de CO₂ para después cuantificar la viabilidad celular

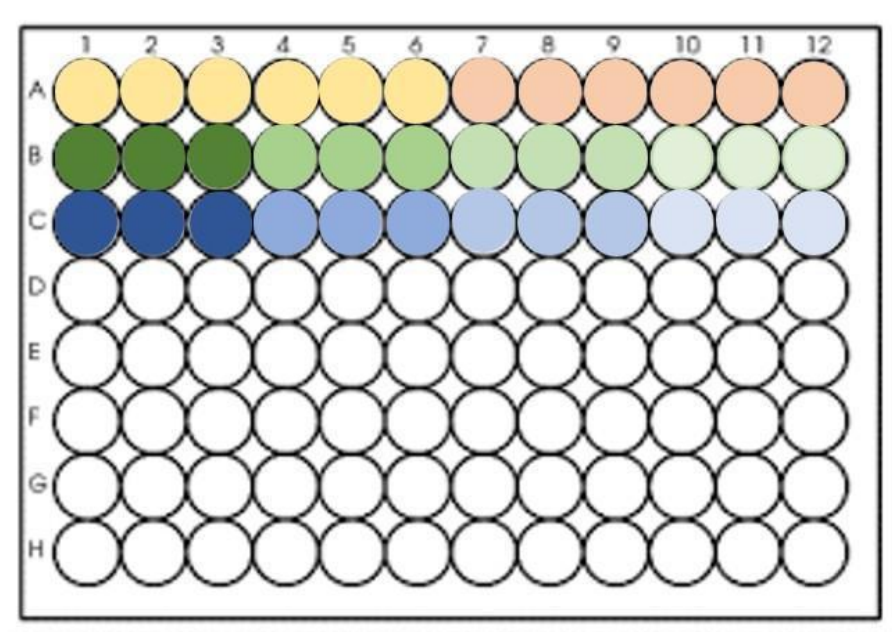


Fig. 15 Se muestra cómo se montaron los estímulos en la caja de 96 pocillos. En la fila A se montaron los controles. El color amarillo corresponde al control negativo. Los pozos color carne corresponden al control positivo. Los pozos verdes, corresponden a la formulación 4 de las AgNPs Argovit de menor a mayor concentración de izquierda a derecha siguiendo la intensidad del color. De la misma forma se montaron los pozos correspondientes a la formulación 5 de las AgNPs Argovit representados en azul.

6.9 TINCIÓN Y FIJACIÓN DE CÉLULAS

Una vez transcurridas 24 h de incubación, se agregaron 10 µl de azul tripano (colorante de exclusión vital) a cada pozo, se dejó actuar por 3 min y se agregaron 40 µl de formaldehído a cada pozo con el fin de fijar las células y evitar que los resultados se alteren por el tiempo de conteo. Cada pozo se cuenta con la ayuda de una cámara de Neubauer.

6.10 CONTAR CÉLULAS CON CÁMARA DE NEUBAUER

De cada pozo se tomaron 10 μ l para montar en la cámara de Neubauer y se contó cada pozo por duplicado.

7. RESULTADOS

7.1 VIABILIDAD CELULAR DE MDA-MB-231

En cuanto al efecto de la formulación 4 de Argovit se observó un efecto significativamente diferente en comparación con el control negativo en todas las concentraciones evaluadas (Figura 16). Sin embargo, no se observan diferencias entre las concentraciones de AgNPs (1, 10, 100 y 1000 μ M). Esto nos indica que la concentración inhibitoria media es menor a 1 μ M.

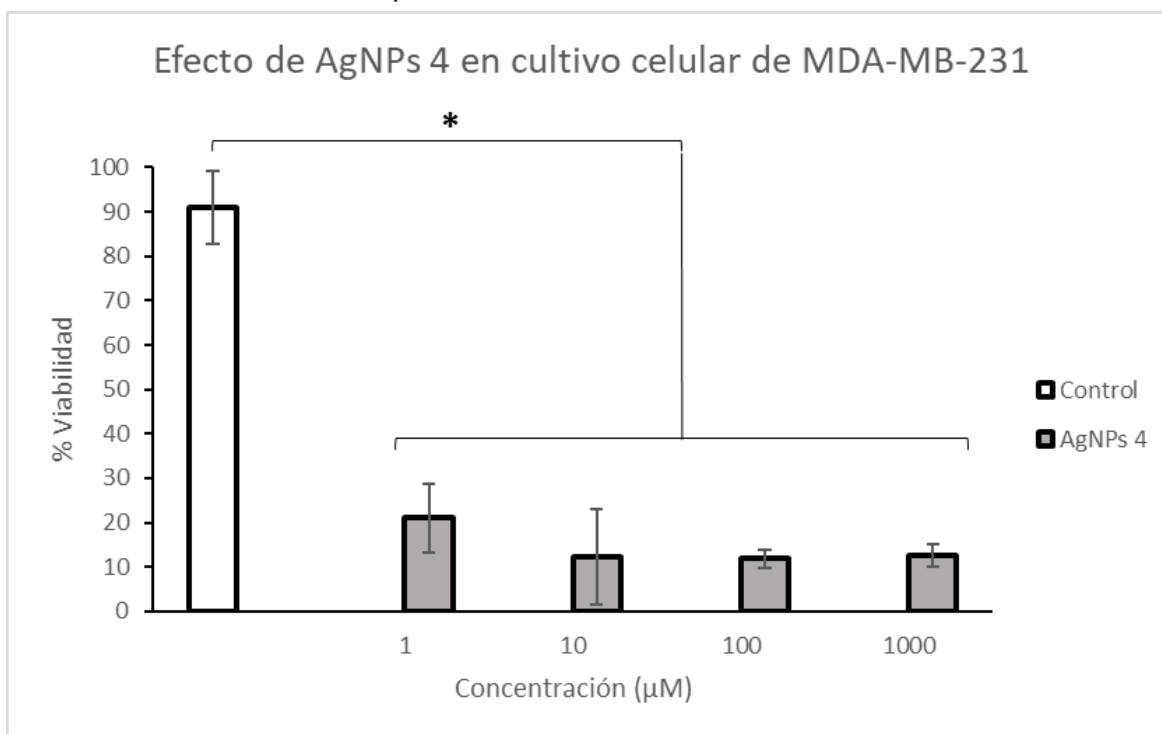


Fig. 16 Se muestra la viabilidad celular de MDA-MB-231 tratadas con la formulación 4 de las nanopartículas de plata (barras grises) en comparación con el control sin tratamiento (barra blanca).

Por otro lado, las células tratadas con la formulación 5 de AgNPs Argovit mostraron diferencias significativas con respecto al control negativo en las 3 concentraciones más elevadas (10, 100 y 1000 μM) mientras que con la concentración de 1 μM no se observan diferencias significativas con respecto al control negativo (Figura 17).

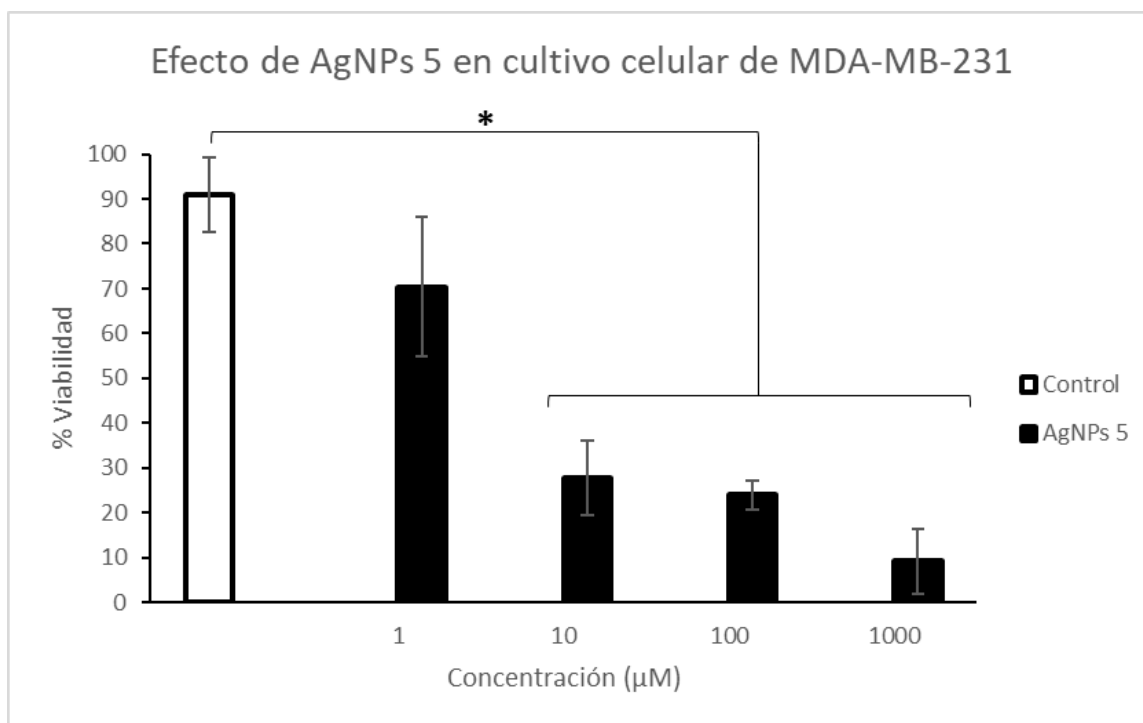


Fig. 17 Se muestra la viabilidad celular de MDA-MB-231 utilizando la formulación 5 de las nanopartículas de plata.

Comparando el efecto de ambas formulaciones podemos observar que existen diferencias significativas entre la formulación 4 y 5 para la concentración de 1 μM , siendo la formulación 4 tres veces más efectiva contra células MDA-MB-231 que la formulación 5. También se observaron diferencias significativas con la concentración de 100 μM , siendo la formulación 4 dos veces más efectiva que la 5. Por otra parte, las 3 concentraciones más elevadas de ambas formulaciones mostraron diferencias significativas con respecto al control sin tratamiento.

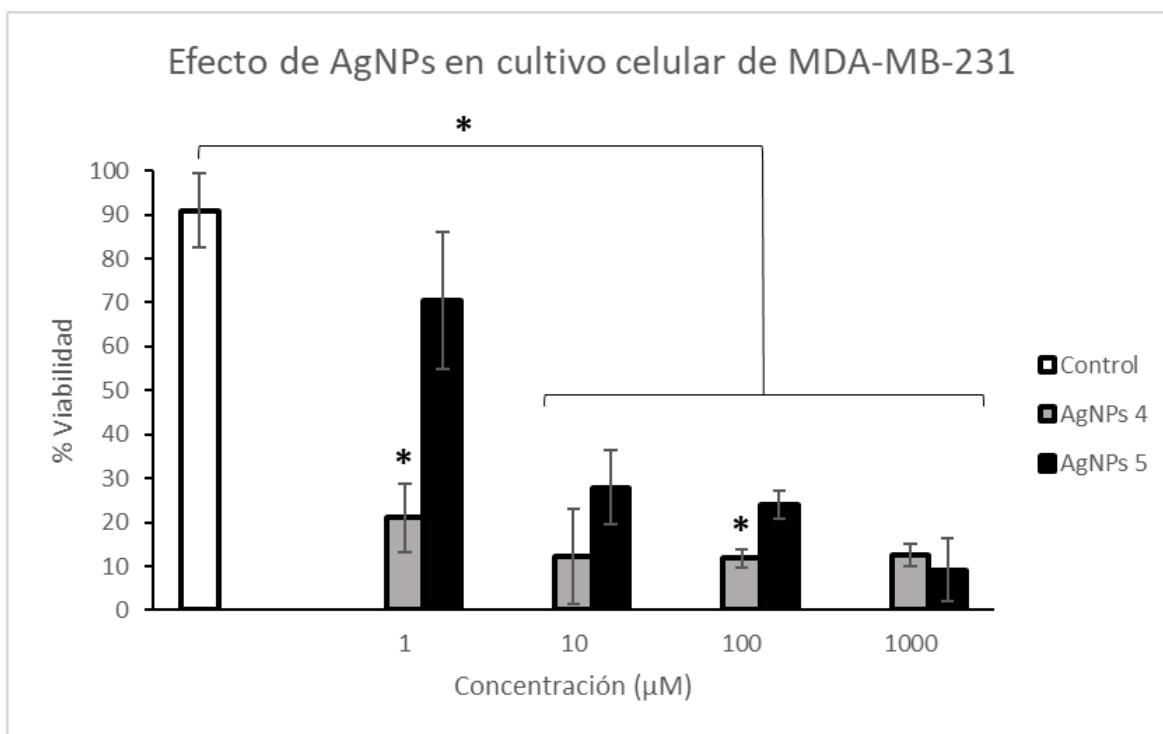


Fig. 18 Se muestra el efecto de las formulaciones de AgNPs en la línea celular MDA-MB-231.

8. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El presente trabajo muestra el efecto de 2 formulaciones de AgNPs Argovit identificadas como 4 y 5 contra la línea tumoral MDA-MB-231. La formulación 4 presentó una diferencia significativa con respecto al control sin tratamiento en todas las concentraciones evaluadas (1, 10, 100 y 1000μM). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre las diferentes concentraciones. Esto se puede atribuir a la desviación estándar para el caso de la concentración de 10μM a pesar de haber realizado tres ensayos independientes por triplicado. Por otro lado, la formulación 4 presentó un efecto dependiente de la concentración causando más del 50% de la muerte celular con concentraciones de 10, 100 y 1000μM.

Estudios previos mostraron que otra formulación de Argovit tuvo un efecto dependiente de la concentración a 12 y 24h de exposición. En ese caso evaluaron concentraciones desde 0.625 hasta 20μg/ml equivalentes a 5.8 y 185.35μM respectivamente, determinando que solamente las concentraciones mayores a 2.5μg/ml (23.2μM) tuvieron un efecto de 50% o más sobre la viabilidad del cultivo (Figura 19) [84]. Esto nos muestra que

las formulaciones evaluadas en este trabajo son más citotóxicas para la línea tumoral MDA-MB-231 a concentraciones comparables.

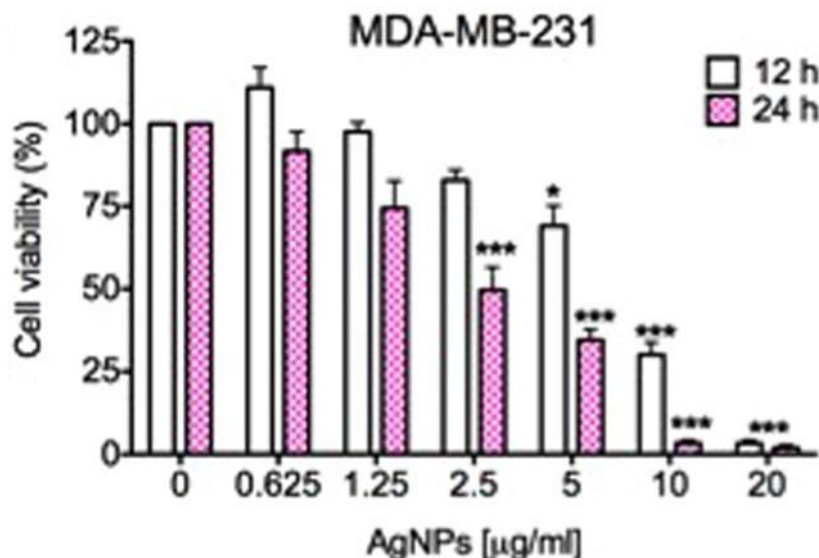


Fig. 19 Se muestra la viabilidad de la línea celular de cáncer de mama triple negativo.

Tomado de: Juárez, K.; et al. (2016) [84].

Las diferencias observadas se pueden atribuir a las propiedades fisicoquímicas de las distintas formulaciones [79,84]. Aunque las tres corresponden a AgNPs con alrededor de 1.2% de plata metálica y 18.8% de polivinilpirrolidona; la formulación 4 tiene un diámetro del núcleo metálico que corresponde aproximadamente a la mitad en comparación con la formulación 5 y Argovit. Por otro lado, el potencial Z es 36 y 12 veces mayor en comparación con las formulaciones 4 y 5 respectivamente (Tabla 3). Esto nos lleva a sugerir que la longitud del polímero es un factor circunstancial que define la actividad citotóxica de las AgNPs.

Tabla 3. Propiedades fisicoquímicas de formulaciones de AgNPs Argovit (Cruz-Ramirez; et al. (2021)).

Propiedades	AgNP4	AgNP5	Argovit
Diámetro medio de núcleos metálicos ØAg (nm)	16.4 ± 8.1	30.6 ± 23.2	35 ± 15
Distribución de tamaño de TEM (nm)	5–40	5–80	1-90
PVP	45-58 kDa	12.6 kDa	ND

Diámetro hidrodinámico Øhidro (nm)	483.2	121.1	70
Índice de polidispersidad (PDI)	0.555	0.280	ND
Potencial zeta ζ (mV)	-0.464	-1.46	-17
Resonancia de plasmón superficial (λ)	406, 549	429	420
Plata metálica (% p/p)	1.19 ± 0.01	1.31 ± 0.01	1.2
PVP (% p/p)	20.92 ± 0.42	21.67 ± 0.50	18.8
H ₂ O (% p/p)	77.89 ± 0.80	77.02 ± 0.40	80
Morfología	Principalmente esférica	Esférica	Esférica

Por otro lado, J. Roszak; et al. (2020) utilizaron nanopartículas de plata en combinación con compuestos de aluminio, parabenos y ftalatos seleccionados en esta misma línea celular de cáncer de mama triple negativo, evaluaron la viabilidad y obtuvieron alrededor del 100% de inhibición con un tiempo de exposición de 72 horas.

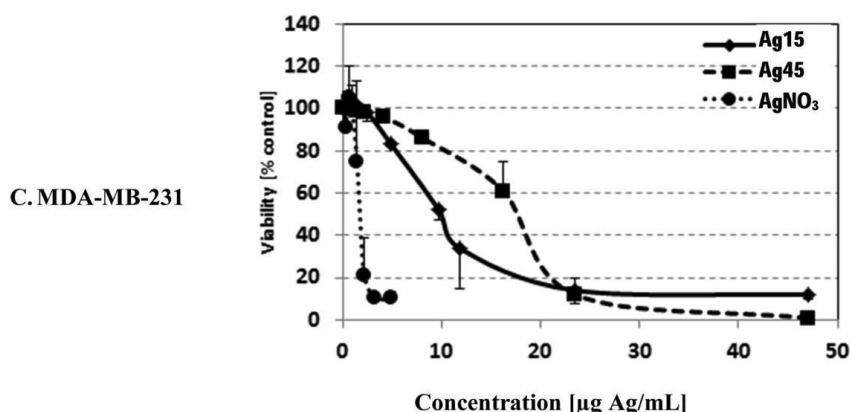
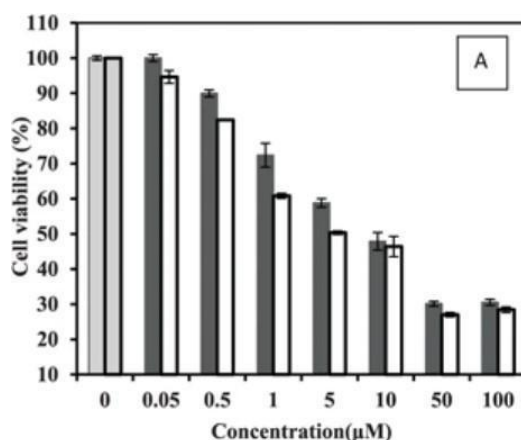


Fig. 20 Se muestra la citotoxicidad de las AgNPs Ag15, Ag45 y AgNO₃. El tamaño es de 15 y 45 nm respectivamente.

Se aprecia como a una concentración de 10 µg Ag/ml con Ag45 obtuvieron un resultado bastante similar al que se reporta en esta tesis para la formulación 5 de AgNPs Argovit con 38% y 30% de viabilidad respectivamente. Se le puede atribuir al tamaño de las nanopartículas, las Ag45 tienen 58 ± 10 nm y para la formulación 5 de AgNPs Argovit 30,6 ± 23,2 [86]. Otros autores reportan, que con una concentración de 5 y 10 µg / ml de AgNPs hay una disminución del 20-30% en la viabilidad de la línea celular MDA-MB-23 Thompson, E.; et al (2014), lo que se puede atribuir al método de síntesis. Los autores

reportan una síntesis mediada por semillas, lo que hace probable que las AgNPs sean menos estables. Además, al momento de iniciar con los experimentos se utilizó un láser de diodo de onda continua de 800 nm [87]. Por otro lado, nanopartículas de plata cubiertas de albúmina (ASNPs) disminuyen en un 30% la viabilidad de células MDA-MB-231 tratando con una concentración 1 μ M (Azizi, M.; et al (2017)), estos resultados son congruentes con lo reportado en este trabajo para la formulación 5 a la misma concentración. Sin embargo, en las otras concentraciones de 10, 100 μ M los valores no son comparables. Una vez más, esta diferencia se puede deber al recubrimiento, en este trabajo se utiliza polivinilpirrolidona mientras que en el artículo reportado es albúmina

Fig. 21 Se muestran los resultados obtenidos para la línea celular MDA-MB-231 tratados con SNPs (*Single Nucleotides Polymorphism*) de color negro y ASNPs (nanopartículas de plata recubiertas de albumina) de color blanco. Recuperado de: Azizi, M.; et al (2017) [89].



Todo lo anterior nos muestra que los ensayos de cernimiento primario son fundamentales para determinar la capacidad de diferentes formulaciones de AgNPs lo que genera más información para poder discernir cuáles son las propiedades fisicoquímicas más relevantes y óptimas para plantear alternativas al tratamiento de cáncer de mama.

9. CONCLUSIÓN

En este trabajo se evaluó el efecto citotóxico de 2 formulaciones de AgNPs Argovit contra la línea celular de cáncer de mama triple negativo MDA-MB-231. La concentración más baja evaluada ($1\mu\text{M}$) fue significativamente más citotóxica en el caso de la formulación 4 en comparación con la formulación 5, siendo las diferencias más importantes el tamaño $16,4 \pm 8,1 \text{ nm}$ para la formulación 4 y $30,6 \pm 23,2 \text{ nm}$ para la formulación 5, y la longitud para la polivinilpirrolidona ($45\text{-}58 \text{ kDa}$ y $12,6 \text{ kDa}$ respectivamente). Además, comparando con la literatura podemos sugerir que el recubrimiento es el factor que contribuye más al efecto citotóxico de las AgNPs contra las células de cáncer de mama. Sin embargo, también se observó que las nanopartículas de menor tamaño se muestran más citotóxicas, esto debido a que tiene mayor superficie de contacto. Según lo que reporta Juarez, K.; et al. (2016) [84], el tamaño de las AgNPs que se utilizaron es de $35 \pm 15 \text{ nm}$ y los resultados que obtuvieron comparados con los reportados en este trabajo, muestran más citotoxicidad que las AgNPs de $35 \pm 15 \text{ nm}$. Además se ha reportado que las AgNPs inducen la apoptosis, esto se debe a la interacción de la AgNPs con la célula, el fosfolípido llamado fosfatidilserina que se encuentra dentro de la célula sale a la superficie y el colorante anexina V se une con este fosfolípido, lo que hace que sea visible a través de la microscopía de fluorescencia (Azizi, M.; et al (2017)) [89] .

Estos resultados muestran la factibilidad de continuar realizando ensayos que permitan determinar el mecanismo de acción de las AgNPs Argovit contra la línea celular MDA-MB-231 y sobre todo para evaluar el efecto en las células sanas. Esto último es vital para poder predecir posibles efectos adversos en modelos *in vivo* que sería la siguiente fase una vez terminadas las pruebas en cultivos celulares.

10. REFERENCIAS

- [1] Alonso, B. López, A. Rodríguez, C. Lázaro, D. (2015). La nanotecnología a 40 años de su aparición: logros y tendencias. Recuperado: 28 de agosto de 2021. URL: [66 Parte II.indd \(uanl.mx\)](#)
- [2] Universidad de Burgos. (S/A). Historia de los nanomateriales. Recuperado: 14 de agosto de 2021. URL: [Historia y evolución de los nanomateriales | Historia de los materiales \(ubuinvestiga.es\)](#)
- [3] Díaz, E. (2020). Nanopartículas de plata: síntesis y funcionalización. Una breve revisión. Recuperado: 14 de agosto de 2021. URL: [Nanopartículas de plata: síntesis y funcionalización. Una breve revisión \(scielo.org.mx\)](#)
- [4] Flores, H. et al; (2016). Desarrollo de nuevos nanomateriales para su aplicación en la tecnología de celdas de combustibles tipo PEM. Recuperado: 29 de agosto de 2021. URL: <https://docplayer.es/70263353-Desarrollo-de-nuevos-nanomateriales-para-su-aplicacion-en-la-tecnologia-de-celdas-de-combustibles-tipo-pem.html>
- [5] ESTIIC. (S/A). Aplicaciones industriales de la nanotecnología. Recuperado: 29 de agosto de 2021. URL: [6c110c65-76ef-fdfb-15dd-38c072d6e2ee \(idepa.es\)](#)
- [6] Rojas, Y. Aguado, K. Gonzalez, I. (2016). La nanomedicina y los sistemas de liberación de fármacos: ¿La (r)evolución de la terapia contra el cáncer? Recuperado: 9 de octubre de 2021. URL: [La nanomedicina y los sistemas de](#)

[liberación de fármacos: ¿la \(r\)evolución de la terapia contra el cáncer? \(scielo.org.mx\)](#)

[7] Padilla-Vaca,; et al. (2020). El mundo micro en el mundo nano: importancia y desarrollo de nanomateriales para el combate de las enfermedades causadas por bacterias, protozoarios y hongos. Recuperado: 10 de octubre de 2021. URL: [El mundo micro en el mundo nano: importancia y desarrollo de nanomateriales para el combate de las enfermedades causadas por bacterias, protozoarios y hongos \(scielo.org.mx\)](#)

[8] Singh, A.; et al. (2020). Terapia dirigida en enfermedades crónicas utilizando vehículos de administración de fármacos basados en nanomateriales. Recuperado: 10 de octubre de 2021. URL: [Terapia dirigida en enfermedades crónicas utilizando vehículos de administración de medicamentos basados en nanomateriales | Transducción de señales y terapia dirigida \(nature.com\)](#)

[9] Gomez, M. (2019). Usos terapéuticos de nanomateriales y nanomateriales. Recuperado: 4 de septiembre de 2021. URL: [Usos terapéuticos de nanomateriales y nanopartículas | Revista Repertorio de Medicina y Cirugía \(fucsalud.edu.co\)](#)

[10] Ramos, M. Castillo, C. (2011). Aplicaciones biomédicas de las nanopartículas magnéticas. Recuperado: 29 de agosto de 2021. URL: [Microsoft Word - 1 RAMOS Y CASTILLO \(upm.es\)](#)

[11] Mendoza, L. et al; (2015). Nanomateriales poliméricos: Quitosan / nanoestructuras de carbono. Recuperado: 29 de agosto de 2021. URL: [Microsoft Word - 1 RAMOS Y CASTILLO \(upm.es\)](#)

[12] Cadena, D. Garcia, M. Uberman, P. (S/F). Nanomateriales híbridos para aplicaciones biomédicas. Recuperado: 29 de agosto de 2021. URL: [Nanomateriales híbridos para aplicaciones biomédicas \(Hybrid nanomaterials for biomedical applications\) | Bitácora Digital \(unc.edu.ar\)](#)

[13] Perez, M. (S/F). Nanomateriales peptídicos para aplicaciones biomédicas. Recuperado: 29 de agosto de 2021. URL: [TFM_2016_PerezCorchero_Mirella.pdf \(uji.es\)](#)

[14] Gao, X. at el; (2020). The Application of Prussian Blue Nanoparticles in Tumor Diagnosis and Treatment. Recuperado: 1 de septiembre de 2021. URL:

[Sensores || gratuita de texto completo La aplicación de nanopartículas de azul de Prusia en el diagnóstico y tratamiento de tumores | HTML \(mdpi.com\)](#)

[15] Abbasi, E. et al; (2014). Nanopartículas de plata: métodos de síntesis, bio-aplicaciones y propiedades. Recuperado: 29 de agosto de 2021. URL: [Nanopartículas de plata: métodos de síntesis, bio-aplicaciones y propiedades - PubMed \(nih.gov\)](#)

[16] Cardoso, P. (2016). Nanopartículas de plata: obtención, utilización como antimicrobiano e impacto en el área de la salud. Recuperado: 29 de agosto de 2021. URL: <http://revistapediatria.com.ar/wp-content/uploads/2016/04/260-Nanoparti%CC%81culas-de-plata.pdf>

[17] Díaz, E. (2019). Nanopartículas de plata: síntesis y funcionalización. Una breve revisión. Recuperado: 29 de agosto de 2021. URL: [Nanopartículas de plata: síntesis y funcionalización. Una breve revisión \(scielo.org.mx\)](#)

[18] Gomez, G. (2013). Nanopartículas de plata: tecnología para su obtención, caracterización y actividad biológica. Recuperado: 4 de septiembre de 2021. URL: [Nanopartículas de plata: tecnología para su obtención, caracterización y actividad biológica \(medigraphic.com\)](#)

[19] Sanchez, M. (2017). Nanopartículas de plata: preparación, caracterización y propiedades con aplicación en inocuidad de los alimentos. Recuperado: 5 de septiembre de 2021. URL: http://e-spacio.uned.es/fez/eserv/bibliuned:master-Ciencias-CyTO-Msanchez/Sanchez_Moreno_Minerva_TFM.pdf

[20] Fernandez, T. (2017). Estudio de las aplicaciones biomédicas de las nanopartículas de plata. Recuperado: 5 de septiembre de 2021. URL: [Fernández Bueno, Teresa.pdf \(us.es\)](#)

[21] Gholizadeh-Ghaleh Aziz, et al. (2017). Advances in Silver Nanotechnology: An Update on Biomedical Applications and Future Perspectives. Recuperado: 6 de septiembre de 2021. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28208189/>

[22] Zucker, R, et al. (2020). Detección de plata y TiO₂ nanopartículas en células por citometría de flujo. Recuperado: 7 de noviembre de 2021. URL: [Detección de nanopartículas de plata y TiO2 en células mediante citometría de flujo | SpringerLink](#)

[23] Zivik, F.; et al. (2017). Características y aplicaciones de las nanopartículas de plata. Recuperado: 7 de noviembre de 2021. URL: [Características y aplicaciones de las nanopartículas de plata | SpringerLink](#)

[24] Salleh, A.; et al. (2020). El potencial de las nanopartículas de plata para aplicaciones antivirales y antimicrobianas: un mecanismo de acción. Recuperado: 7

de noviembre de 2021. URL: [| de nanomateriales | gratuita de texto completo El potencial de las nanopartículas de plata para aplicaciones antivirales y antibacterianas: un mecanismo de acción | HTML \(mdpi.com\)](#)

[25] Instituto Nacional del Cáncer. (2015). ¿Qué es el cáncer? Recuperado: 7 de noviembre de 2021. URL: [¿Qué es el cáncer? - Instituto Nacional del Cáncer \(cancer.gov\)](#)

[26] Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. (2021). Tipos de cáncer. Recuperado: 12 de septiembre de 2021. URL: [Tipos de cáncer | CDC](#)

[27] Instituto Nacional del Cáncer. (2017). Cánceres de cabeza y cuello. Recuperado: 12 de septiembre de 2021. URL: [Cánceres de cabeza y cuello - Instituto Nacional del Cáncer \(cancer.gov\)](#)

[28] Sociedad Americana del Cáncer. (2018). ¿Qué es el cáncer colorrectal? Recuperado: 12 de septiembre de 2021. URL: [¿Qué es el cáncer colorrectal? \(cancer.org\)](#)

[29] Mayo Clinic. (2021). Cáncer de cuello uterino. Recuperado: 12 de septiembre de 2021. URL: [Cáncer de cuello uterino - Síntomas y causas - Mayo Clinic](#)

[30] Sociedad Americana del Cáncer. (2019). ¿Qué es el cáncer de hígado? Recuperado: 12 de septiembre de 2021. URL: [¿Qué es el cáncer de hígado? \(cancer.org\)](#)

[31] aeal. (2017). ¿Qué son los linfomas? Recuperado: 12 de septiembre de 2021. URL: [1. ¿Qué son los linfomas? | AEAL](#)

[32] Sociedad Americana del Cáncer. (2018). ¿Qué es el mieloma múltiple? Recuperado: 12 de septiembre de 2021. URL: [¿Qué es el mieloma múltiple? \(cancer.org\)](#)

[33] Sociedad Americana del Cáncer. (2018). ¿Qué es el cáncer de ovario? Recuperado: 12 de septiembre de 2021. URL: [¿Qué es el cáncer de ovario? \(cancer.org\)](#)

[34] Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. (2021). ¿Qué es el cáncer de piel? Recuperado: 12 de septiembre de 2021. URL: [¿Qué es el cáncer de piel? | CDC](#)

- [35] Sociedad Americana del Cáncer. (2019). ¿Qué es el cáncer de próstata? Recuperado: 12 de septiembre de 2021. URL: [¿Qué es el cáncer de próstata? \(cancer.org\)](https://www.cancer.org/es/quer-saber/que-es-el-cancer/que-es-el-cancer-de-prostata/)
- [36] Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. (2020). ¿Qué es el cáncer de pulmón? Recuperado: 12 de septiembre de 2021.. URL: [¿Qué es el cáncer de pulmón? | CDC](https://www.cdc.es/es/informacion-salud/que-es-el-cancer-de-pulmon/)
- [37] Organización Mundial de la Salud. (2021). Cáncer. Recuperado: 5 de septiembre de 2021. URL: [Cáncer \(who.int\)](https://www.who.int/es/cancer)
- [38] Fernandez, P. Diaz, P. (2005). Diagnóstico precoz. Recuperado: 11 de septiembre de 2021. URL: [09 Investigación \(agamfec.com\)](https://www.agamfec.com/investigacion)
- [39] Organización de las Naciones Unidas. (2021). El cáncer mató a diez millones de personas en 2020, la mayoría en países de renta baja y media. Recuperado: 11 de septiembre de 2021. URL: [El cáncer mató a diez millones de personas en 2020, la mayoría en países de renta baja y media El cáncer de mama se ha convertido en el más común a nivel mundial, sobrepasando al de pulmón | Noticias ONU](https://www.un.org/es/news/story/2021/09/09-01-cancer)
- [40] Organización Mundial de la Salud. International Agency for Research on Cancer. (2020). All cancers. Recuperado: 12 de septiembre de 2021. URL: [39-All-cancers-fact-sheet.pdf \(iarc.fr\)](https://www.iarc.fr/es/publications/new-publications/all-cancers-2020)
- [41] Sociedad Americana del Cáncer. (2019). ¿Qué es el cáncer de seno? Recuperado: 12 de septiembre de 2021. URL: [¿Qué es el cáncer de seno? \(cancer.org\)](https://www.cancer.org/es/quer-saber/que-es-el-cancer/que-es-el-cancer-de-seno/)
- [42] Organización Mundial de la Salud. International Agency for Researching on Cancer. (2020). Breast. Recuperado: 12 de septiembre de 2021. URL: [20-Breast-fact-sheet.pdf \(iarc.fr\)](https://www.iarc.fr/es/publications/new-publications/breast-2020)
- [43] (S/A). (2020). Estadísticas a propósito del día mundial de la lucha contra el cáncer de mama (19 de octubre). Recuperado: 18 de septiembre de 2021. URL: [Cancermama20.pdf \(inegi.org.mx\)](https://inegi.org.mx/estadisticas/tema/cancer/cancermama20.pdf)
- [44] Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. (2020). ¿Cómo se diagnostica el cáncer de mama? Recuperado: 18 de septiembre de 2021. URL: [¿Cómo se diagnostica el cáncer de mama? | CDC](https://www.cdc.es/es/informacion-salud/como-se-diagnostica-el-cancer-de-mama/)

- [45] Gonzalez. (2018). ¿Qué es el ultrasonido mamario? Recuperado: 18 de septiembre de 2021. URL: [¿Qué es el ultrasonido mamario? \(hospitalsanangelinn.mx\)](http://¿Qué es el ultrasonido mamario? (hospitalsanangelinn.mx))
- [46] Mayo Clinic. (2019). Mamografía. Recuperado: 18 de septiembre de 2021. URL: Mamografía – Mayo Clinic
- [47] Sociedad Americana del Cáncer. (2019). Imágenes por resonancia magnética (MRI) de los senos. Recuperado: 18 de septiembre de 2021. URL: [Imágenes por resonancia magnética \(MRI\) de los senos \(cancer.org\)](http://Imágenes por resonancia magnética (MRI) de los senos (cancer.org))
- [48] Mayo Clinic. (2019). Biopsia mamaria. Recuperado: 18 de septiembre de 2021. URL: Biopsia mamaria – Mayo Clinic
- [49] Instituto Nacional del Cáncer. (2019). ¿Cómo se diagnostica el cáncer? Recuperado: 18 de septiembre de 2021. URL: [Cómo se diagnostica el cáncer – Instituto Nacional del Cáncer \(cancer.gov\)](http://Cómo se diagnostica el cáncer – Instituto Nacional del Cáncer (cancer.gov))
- [50] Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. (2020). ¿Cómo se trata el cáncer de mama? Recuperado: 19 de septiembre de 2021. URL: ¿Cómo se trata el cáncer de mama? | CDC
- [51] Instituto Nacional del Cáncer. (2021). Terapia hormonal para el cáncer de seno. Recuperado: 19 de septiembre de 2021. URL: [Terapia hormonal para el cáncer de seno – Instituto Nacional del Cáncer \(cancer.gov\)](http://Terapia hormonal para el cáncer de seno – Instituto Nacional del Cáncer (cancer.gov))
- [52] Instituto Nacional del Cáncer. (S/A). Terapia biológica. Recuperado: 18 de septiembre del 2021. URL: [Definición de terapia biológica – Diccionario de cáncer del NCI – Instituto Nacional del Cáncer \(cancer.gov\)](http://Definición de terapia biológica – Diccionario de cáncer del NCI – Instituto Nacional del Cáncer (cancer.gov))
- [53] Sociedad Americana del Cáncer. (2019). Radiación para el cáncer de seno. Recuperado: 19 de septiembre de 2021. URL: [Radiación para el cáncer de seno \(cancer.org\)](http://Radiación para el cáncer de seno (cancer.org))
- [54] Sociedad Americana del Cáncer. (2019). Quimioterapia para el cáncer de seno. Recuperado: 19 de septiembre de 2021. URL: [Quimioterapia para el cáncer de seno \(cancer.org\)](http://Quimioterapia para el cáncer de seno (cancer.org))
- [55] Medline Plus. (2021). Interacciones y efectos secundarios de los medicamentos. Recuperado: 19 de septiembre de 2021. URL: Interacciones y efectos secundarios de los medicamentos: MedlinePlus en español

- [56] Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. (2021). Efectos secundarios del tratamiento contra el cáncer. Recuperado: 3 de abril de 2022. URL: [Efectos secundarios del tratamiento contra el cáncer | CDC](#)
- [57] Sociedad Americana del Cáncer. (2019). Cirugía con conservación del seno (tumorectomía). Recuperado: 19 de septiembre de 2021. URL: [Cirugía con conservación del seno \(tumorectomía\) \(cancer.org\)](#)
- [58] Sociedad Americana del Cáncer. (2019). Cirugía para el cáncer de seno. Recuperado: 19 de septiembre de 2021. URL: [Cirugía para el cáncer de seno \(cancer.org\)](#)
- [59] Sociedad Americana de Oncología Clínica. (2018). Efectos secundarios de la inmunoterapia. Recuperado: 20 de septiembre de 2021. URL: [Efectos secundarios de la inmunoterapia | Cancer.Net](#)
- [60] Sociedad Americana del Cáncer. (2019). Efectos secundarios de la radioterapia. Recuperado: 20 de septiembre de 2021. URL: [Efectos secundarios de la radioterapia \(cancer.org\)](#)
- [61] Sociedad Americana del Cáncer. (2019). Quimioterapia para el cáncer de seno. Recuperado: 20 de septiembre de 2021. URL: [Quimioterapia para el cáncer de seno \(cancer.org\)](#)
- [62] EcuRed. (S/A). Polivinil pirrolidona. Recuperado: 4 de octubre de 2021. URL: [Polivinilpirrolidona – EcuRed](#)
- [63] J. Roszak,; et al. (2020). Cytotoxic effects in transformed and non-transformed human breast cell lines after exposure to silver nanoparticles in combination with selected aluminium compounds, parabens or phthalates. Recuperado: 4 de octubre de 2021. URL: [Cytotoxic effects in transformed and non-transformed human breast cell lines after exposure to silver nanoparticles in combination with selected aluminium compounds, parabens or phthalates – ScienceDirect](#)
- [64] Swanner, J.; et al. (2015). Efectos citotóxicos y radiosensibilizantes diferenciales de las nanopartículas de plata sobre el cáncer de mama triple negativo y las células mamarias no negativas. Recuperado: 21 de noviembre de 2021. URL: [Efectos citotóxicos diferenciales y radiosensibilizantes de la nanoparte de plata | IJN \(dove press.com\)](#)

- [65] Revista de Ciencias Farmacéuticas y Biomedicina. (2020). MTT Vs WST-1, efficiency, cost, time, and waste generation: evaluating the silver nanoparticles cytotoxicity. Recuperado: 26 de septiembre de 2021. URL: [MTT Vs WST-1, efficiency, cost, time, and waste generation: evaluating the silver nanoparticles cytotoxicity | Revista de Ciencias Farmacéuticas y Biomedicina \(ISSN:2448-8380\) \(uanl.mx\)](#)
- [66] Oliveira, A.; et al. (S/A). Estudio de viabilidad celular en un modelo experimental de fibroblastos gingivales humanos cultivados en ausencia de suero bovino fetal. Recuperado: 26 de septiembre de 2021. URL: [Estudio de viabilidad celular en un modelo experimental de fibroblastos gingivales humanos cultivados en ausencia de suero bovino fetal – Dialnet \(unirioja.es\)](#)
- [67] Universidad de Burgos. (2020). Espectrometría de Masas de Plasma (ICP-MS). Recuperado: 26 de septiembre de 2021. URL: [Espectrometría de Masas de Plasma \(ICP-MS\) | Universidad de Burgos \(ubu.es\)](#)
- [68] Instituto Nacional del Cáncer. (S/A). Citometría de flujo. Recuperado: 26 de septiembre de 2021. URL: [Definición de citometría de flujo – Diccionario de cáncer del NCI – Instituto Nacional del Cáncer \(cancer.gov\)](#)
- [69] Carvajal, C. (2019). Especies reactivas de oxígeno: formación, función y estrés oxidativo. Recuperado: 26 de septiembre de 2021. URL: [Especies reactivas del oxígeno: formación, funcion y estrés oxidativo \(scielo.sa.cr\)](#)
- [70] Jawerth, N. (2020). Detección del virus de la covid 19 mediante la RT PCR en tiempo real. Recuperado: 26 de septiembre de 2021. URL: [Detección del virus de la COVID 19 mediante la RT PCR en tiempo real | OIEA \(iaea.org\)](#)
- [71] Al-Nuairi, A.; et al. (2019). Biosynthesis, Characterization, and Evaluation of the Cytotoxic Effects of Biologically Synthesized Silver Nanoparticles from Cyperus conglomeratus Root Extracts on Breast Cancer Cell Line MCF-7. Recuperado: 26 de septiembre de 2021. URL: [Biosíntesis, caracterización y evaluación de los efectos citotóxicos de las nanopartículas de plata sintetizadas biológicamente a partir de extractos de raíz de Cyperus conglomeratus en la línea celular de cáncer de mama MCF-7 – PubMed \(nih.gov\)](#)
- [72] Lopez, M. (2019). Métodos para determinar la viabilidad celular con aplicación en odontología. Recuperado: 26 de septiembre de 2021. URL: [lopez_aem.pdf \(usmp.edu.pe\)](#)

- [73] Laica Microsystems. (2015). Microscopía de fluorescencia. Recuperado: 26 de septiembre de 2021. URL: [Microscopía de fluorescencia | Aplicaciones | Leica Microsystems \(leica-microsystems.com\)](https://www.leica-microsystems.com/)
- [74] Alternative Methods to Animal Testing. (S/A). Ensayo de captación de rojo neutro. Recuperado: 3 de octubre de 2021. URL: [ensayo de captación rojo neutro | RE-Colocar \(re-place.be\)](https://re-place.be/)
- [75] Hepokur, C.; et al. (2019). Silver nanoparticle/capecitabine for breast cancer cell treatment. Recuperado: 3 de octubre de 2021. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0887233318306179#:~:text=The%20effect%20of%20the%20nano,Treatment%20with%20Capecitabine%20was%20investigated.&text=We%20observed%20that%20silver%20nanoparticles,apoptosis%20C%20necrosis%20and%20cytotoxicity%20results.&text=IC%2D50%20value%20of%20the,41%2C25%20CE%BCg%2FmL.>
- [76] Malvern Panalytical. (S/A). Dispersión de la luz dinámica (DLS). Recuperado: 3 de octubre de 2021. URL: [Dispersión de luz dinámica DLS | Malvern Panalytical](https://www.malvernpanalytical.com/)
- [77] Alcantara, L. Bonilla, C. Fernando, L. (2015). Cultivos clonogenicos: historia y uso actual como control de calidad pre-trasplante. Recuperado: 3 de octubre de 2021. URL: [muv151a.pdf \(medigraphic.com\)](https://www.medicigraphic.com/muv151a.pdf)
- [78] Al-Nuairi, A.; et al. (2019). Biosynthesis, Characterization, and Evaluation of the Cytotoxic Effects of Biologically Synthesized Silver Nanoparticles from Cyperus conglomeratus Root Extracts on Breast Cancer Cell Line MCF-7. Recuperado: 3 de octubre de 2021. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31267442/>
- [79] Antitumor Activity Against Human Colorectal Adenocarcinoma of Silver Nanoparticles: Influence of [Ag]/[PVP] Ratio. Recuperado: 6 de octubre de 2021. URL: [Antitumor Activity against Human Colorectal Adenocarcinoma of Silver Nanoparticles: Influence of \[Ag\]/\[PVP\] Ratio - PubMed \(nih.gov\)](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31267442/)
- [80] Bogdanchikova, N.; et al. (2016). Composición de nanopartículas de plata para el tratamiento de moquillo en perros. Recuperado: 12 de diciembre de 2021. URL: [\(PDF\) Composición de nanopartículas de plata para el tratamiento del moquillo en perros \(researchgate.net\)](https://www.researchgate.net/publication/31267442)

- [81] Almanza, R.; et al. (2021). Evaluación de nanopartículas de plata para la prevención de la infección por SARS-CoV-2 en trabajadores de la salud: in vitro e in vivo. Recuperado: 12 de diciembre de 2021. URL: [Evaluación de nanopartículas de plata para la prevención de la infección por SARS-CoV-2 en trabajadores de la salud: in vitro e in vivo \(plos.org\)](#)
- [82] Vazquez, R. (2017). Evaluación de las interacciones entre las nanopartículas de plata y microorganismos patógenos. Recuperado: 25 de enero de 2022. URL: [tesis Vázquez Muñoz Roberto 08 dic 2017.pdf \(repositorioinstitucional.mx\)](#)
- [83] ¿Qué es el cáncer de piel tipo melanoma? Recuperado: 7 de febrero de 2022. URL: [¿Qué es el cáncer de piel tipo melanoma? \(cancer.org\)](#)
- [84] Juarez, K.; et al. (2016). Comparación de los efectos de citotoxicidad y genotoxicidad de las nanopartículas de plata en líneas celulares de cáncer de mama y cuello uterino. Recuperado: 16 de febrero de 2022. URL: [Comparación de los efectos de citotoxicidad y genotoxicidad de las nanopartículas de plata en líneas celulares de cáncer de mama y cuello uterino humano – K Juarez-Moreno, EB Gonzalez, N Girón-Vazquez, RA Chávez-Santoscoy, JD Mota-Morales, LL Perez-Mozqueda, MR Garcia-Garcia, A Pestryakov, N Bogdanchikova, 2017 \(sagepub.com\)](#)
- [85] Valenzuela, L.; et al. (2019). Efecto antiproliferativo y antitumoral de las nanopartículas de plata no genotóxicas en modelos de melanoma. Recuperado: 13 de febrero de 2022. URL: [Antiproliferative and Antitumour Effect of Nongenotoxic Silver Nanoparticles on Melanoma Models \(hindawi.com\)](#)
- [86] Manual de bioquímica celular y de los tejidos II. (2018). Cámara de Neubauer. Recuperado: 25 de mayo de 2022. URL: [Anexo 2: Cámara de Neubauer – Blog del Manual del Laboratorio \(unam.mx\)](#)
- [87] J. Roszak.; et al. (2020). efectos genotóxicos en líneas celulares mamarias humanas transformadas y no transformadas después de la exposición a nanopartículas de plata en combinación con cloruro de aluminio, butilparabeno o di-n-butilftalato. Recuperado: 26 de agosto de 2022. URL: [Efectos genotóxicos en líneas celulares mamarias humanas transformadas y no transformadas después de la exposición a nanopartículas de plata en combinación con cloruro de aluminio, butilparabeno o di-n-butilftalato - ScienceDirect](#)
- [88] Thompson, E.; et al. (2014). Respuesta diferencial de las células MCF-7,

MDA-MB-231 y MCF-10A a la hipertermia, las nanopartículas de plata y la terapia fototérmica inducida por nanopartículas de plata. Recuperado: 27 de agosto de 2022. URL: [Artículo completo: Respuesta diferencial de las células MCF7, MDA-MB-231 y MCF 10A a la hipertermia, las nanopartículas de plata y la terapia fototérmica inducida por nanopartículas de plata \(tandfonline.com\)](#)

[89] Azizi, M.; et al. (2017). Efecto anticancerígeno de las nanopartículas de plata recubiertas de albúmina en la línea celular de cáncer de mama humano MDA-MB-231. Recuperado: 27 de agosto de 2022. URL: [Efecto anticancerígeno de las nanopartículas de plata recubiertas de albúmina en la línea celular de cáncer de mama humano MDA-MB 231 | Informes científicos \(nature.com\)](#)

