

"SUPERPARAMAGNETOS", LAS NANOPARTÍCULAS APLICADAS EN LA MEDICINA

"SUPERPARAMAGNETICS," NANOPARTICLES APPLIED IN MEDICINE

F. Franyutti-Villegas (1)*
Nery M. Aguilar (2)
U. Salazar-Kuri (1)

Instituto de Física "Luis Rivera Terrazas" (IFUAP), Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. CP 72050, Puebla, Puebla, México.

Basque Center for MACROMOLECULAR DESIGN & ENGINEERING (POLYMAT), Universidad del País Vasco UPV/EHU, Donostia-San Sebastián, España.

*Autor de correspondencia: flaviofv@ifuap.buap.mx
nery.maguilar@polymat.eu
usalazar@ifuap.buap.mx

0009-0007-3411-518X
0000-0002-8463-2675
0000-0003-1748-3208

Resumen

El uso de nanopartículas magnéticas en el área médica promete revolucionar la forma en cómo se realizan ciertos tratamientos y procedimientos convencionales. La capacidad de sintetizar sistemas con diferentes propiedades abre un abanico de posibilidades para usos en distintos tratamientos que sean menos invasivos para los pacientes y que eliminen o disminuyan los efectos adversos de las técnicas más tradicionales. Este artículo de divulgación resume tan solo una pequeña parte de los estudios llevados a cabo por diversos grupos de científicos alrededor del mundo y más en concreto, las investigaciones realizadas en México en sistemas de nanopartículas superparamagnéticas.

Palabras clave: magnetismo, nanopartículas magnéticas, superparamagnetismo

Abstract

Using magnetic nanoparticles in the medical field promises to revolutionize certain conventional treatments and procedures. The ability to synthesize systems with different properties opens a range of possibilities for use in treatments that are less invasive for patients and that eliminate or reduce the adverse effects of more traditional techniques. This article summarizes only a tiny part of the studies conducted by various groups of scientists worldwide, specifically the research carried out in Mexico on superparamagnetic nanoparticle systems.

Keywords: magnetism, magnetic nanoparticles.

Actualmente, hemos escuchado el término “nanométrico” para hacer referencia a materiales u objetos con tamaños tan pequeños que son imperceptibles al ojo humano. Formalmente, los materiales nanométricos son aquellos donde alguna de sus dimensiones tiene un tamaño inferior o igual a 100 nm, que es el tamaño aproximado de algunos virus. Este particular tamaño, así como la naturaleza química del material, dotan a la nanoestructura de propiedades sobresalientes, tal y como mencionaron Gómez Muños y colaboradores en una de las ediciones anteriores de esta revista (Gómez-Muños, 2023). En esta ocasión, exploramos el comportamiento y aplicaciones de los materiales nanométricos que exhiben una de las propiedades físicas más interesantes. De hecho, esta propiedad es una de las más estudiadas y sobre todo aprovechadas. Se ha utilizado para diseñar dispositivos sofisticados como brújulas, sensores en tarjetas de crédito e incluso juguetes. Hablamos del magnetismo.

¿Qué es el magnetismo?

El magnetismo puede definirse como la fuerza de atracción o repulsión que ejerce un material sobre otro debido al movimiento de las cargas eléctricas microscópicas que se encuentran dentro de cada material (Lewis, R., & Lewis, R., 1981). Particularmente el magnetismo suele asociarse con los movimientos y propiedades intrínsecas de los electrones, como el espín. El espín del electrón es una de las propiedades más interesantes y complejas en la física cuántica, por lo que trataremos de describirlo utilizando la siguiente analogía.

Si imaginamos a esta partícula subatómica como una esfera, el espín sería similar, pero no igual, a representar el giro de la esfera sobre su propio eje. El espín produce una propiedad física conocida como momento angular, el cual, además de poseer una magnitud, también tiene una dirección. Es por ello por lo que la representación clásica de

un espín es una flecha apuntando a una dirección específica.

Debido a que se trata de una carga en movimiento, los electrones generan un campo magnético a su alrededor, de forma similar a lo que observó Oersted cuando descubrió que un circuito eléctrico induce un campo magnético. Por lo tanto, estas partículas subatómicas tienden a comportarse como pequeños imanes con dos polos, el norte y sur, opuestos entre sí, formando un dipolo magnético. Tanto la intensidad como la orientación de este dipolo magnético están dadas por un vector denominado momento magnético, el cual se anula cuando los electrones se encuentran apareados, es decir contiguos uno con otro, ya que existen dos pequeños imanes cercanos en direcciones opuestas, uno con vector hacia arriba y otro con vector hacia abajo.

En un material compuesto por átomos con electrones desapareados, los dipolos magnéticos con momentos magnéticos similares, o en la misma dirección, tienden a agruparse en regiones denominadas dominios magnéticos que se encuentran separadas unas de otras por barreras de dominio.

Sin la presencia de un campo magnético externo, los momentos magnéticos se encuentran distribuidos de forma aleatoria en todo el material. Sin embargo, cuando se aplica un campo magnético externo estos momentos se alinean, ya sea en la misma dirección del campo, o en contra, formando dominios magnéticos. Esta alineación es la que dotará de propiedades magnéticas a los materiales. Esto lo hemos observado todos al acercar un imán a tornillos o tuercas, materiales que por sí solos no atraen o repelen a los otros, pero al acercarlos un imán, estos se comportan como uno, es por ello que se les conoce como materiales paramagnéticos. Otros materiales ya cuentan con dominios magnéticos, aún sin la presencia de un campo magnético externo, a estos materiales se les conoce como ferro/ferrimagnetos.

El magnetismo a escala nanométrica

Cuando las dimensiones de un material

magnético comienzan a reducirse, los dominios magnéticos comienzan a agruparse, hasta llegar a un umbral donde forman un solo dominio. Si el tamaño decrece a tal punto de llegar a la escala nanométrica, los espines magnéticos se agrupan en un solo “macro espín” denominado monodominio. La existencia de este monodominio trae consigo la aparición del fenómeno llamado superparamagnetismo Figura 1.



Figura 1. Representación de diferentes propiedades magnéticas. En verde el lazo de histéresis típico de un material paramagnético; en este caso sus espines se encuentran completamente desorientados en ausencia de un campo magnético. En rojo, el ciclo de histéresis de un material ferromagnético. En estos materiales se observa la presencia de dominios. Por último, en azul, se observa el comportamiento de un material superparamagnético, debido este comportamiento a la existencia de monodominios.

El superparamagnetismo se distingue de otros fenómenos magnéticos por dos propiedades importantes: altas saturaciones y ausencia de coercitividad magnética. Esto implica que, por una parte, cuando el material está en presencia de un campo magnético externo, la mayoría de los dominios magnéticos presentes en el material se alinean en dirección a este campo, por lo que no es necesario utilizar campos magnéticos externos tan intensos para lograr la magnetización del material en comparación con otros materiales magnéticos. Por otra parte, la coercitividad hace referencia a la intensidad de campo magnético aplicado necesario para desordenar por completo los dominios magnéticos del material antes magnetizado, por lo que la ausencia de esta, indica que el material no queda imantado una vez retirado el campo externo. Debido a estas múltiples ventajas, actualmente se ha impulsado

el estudio de las nanopartículas que presentan superparamagnetismo con potenciales aplicaciones en diversos campos de investigación, particularmente en el área médica (Lindemann, A., Pries, R., et. al., 2015).

Nanopartículas magnéticas en la medicina

En la medicina, el magnetismo es comúnmente utilizado como herramienta para obtener imágenes médicas a través de técnicas no destructivas como la resonancia magnética. A esto se le conoce como imagenología de resonancia magnética (MRI por sus siglas en inglés). En esta técnica, los momentos magnéticos de los protones presentes en nuestro organismo, los cuales componen las moléculas de agua y algunos tejidos como los grasos, son orientados a favor de un fuerte campo magnético aplicado por el propio equipo. Posteriormente, el equipo aplica un pulso de radiofrecuencia que momentáneamente orienta a algunos vectores de momento magnético de forma contraria al campo. Al retirar dicho pulso, los espines liberan energía, es decir se “relajan” por medio de dos procesos que suceden al mismo tiempo. La relajación T1 es aquella en la que el protón vuelve a su estado original con la transferencia de energía del espín hacia la red, es decir se orienta completamente en la dirección previa al pulso de radiofrecuencia. En el caso de la relajación T2, la disipación de energía sucede entre los protones, es decir, se desorientan sin que implique una reorientación en otro plano, la liberación de energía es en todas direcciones donde haya protones como se observa en la figura 2, en la representación de las flechas rojas.

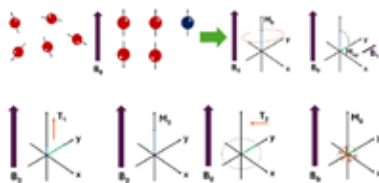


Figura 2. Representación esquemática de los principios básicos de MRI. Las esferas rojas repre-

sentan a los protones girando alrededor de su propio eje. Cuando se aplica un campo magnético externo (B0), los momentos magnéticos de los protones se alinean en dirección a este campo, en dos posibles posiciones, spin-up o spin-down. La suma de los protones se describe en un solo vector magnético M0 el cual puede moverse 90° al aplicarse un segundo campo magnético (B1).

Una vez eliminado este campo provoca que los protones vuelven a su anterior estado por medio de dos procesos de relajación: T1(espín-red) y T2 (espín-espín).

Los tiempos de relajación de los procesos T1 y T2 dependen principalmente del ambiente en el que se encuentran los protones. Por lo que los protones de las moléculas de agua y los de un tejido adiposo tendrán tiempos T1 y T2 diferentes. Esto genera que cada tipo de protón emita una señal característica que es traducida en diferentes “contrastes” dentro de la imagen. No obstante, cuando son necesarias imágenes médicas más a detalle, se suelen utilizar sustancias químicas denominadas “agentes de contraste”, las cuales, impactan en los tiempos de relajación de los protones modificando la intensidad de la señal obtenida. Comúnmente, estos agentes suelen ser compuestos basados en gadolinio (Gd). Sin embargo, estudios recientes han mostrado que la alta dosis, así como el uso frecuente de estos compuestos pueden generar la acumulación de Gd en tejidos óseos e incluso en el cerebro de los pacientes, ocasionando un daño severo en la salud. Una de las alternativas más atractivas para sustituir a estos agentes de contraste son las nanopartículas superparamagnéticas, que como se discutió en el apartado anterior, sus pequeñas dimensiones potencian su respuesta magnética, lo que se traduce en una disminución en la dosis y por lo tanto en menores efectos secundarios. En el Instituto de Física “Luis Rivera Terrazas” de la BUAP, nuestro grupo de investigación diseñó un sistema magnético-fluorescente con tamaño nanométrico que exhibe propiedades interesantes que podrían ser aprovechadas al ser utilizado como agente de contraste (Arteaga-Cardona, et. al., 2020). Las nanopartículas obtenidas, basadas en un núcleo magnético y una cubierta de tierras raras, pudieron ser rastreadas

dentro de células presentes en el sistema inmunológico de invertebrados (hemocitos), empleando dosis muy bajas (<40 ppm), sin causar alteraciones que pudieran inducir la muerte celular, Figura 3. Esto indica que el sistema presenta una baja toxicidad. Así mismo, el sistema nanométrico mostró tiempos de relajación T1 y T2 muy similares a los exhibidos por agentes de contraste comerciales, por lo que potencialmente podría ser utilizado para este fin.

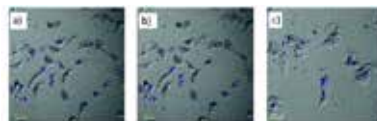


Figura 3. Emisión azul observada en las imágenes confocales de microscopio de; a) hemocitos con un material fluorescente de tierra raras, b) y c) hemocitos con el material magnético fluorescente preparado con 5 y 15 mL de solución de nanopartículas magnéticas, respectivamente. Imágenes obtenidas de Arteaga-Cardona, F., Estévez, J. O., Méndez-Rojas, M. A., Hidalgo-Tobón, S., Días-Suárez, P., Silva-González, N. R., ... & Salazar-Kuri, U., 2020.

Otra aplicación muy interesante de las nanopartículas magnéticas en la medicina es en el desarrollo de técnicas de detección oportuna de enfermedades. Por su naturaleza química, la superficie de estas nanoestructuras puede interactuar con ciertos grupos funcionales presentes en biomoléculas como proteínas e incluso segmentos de ADN. Esto permite que ciertas bacterias o virus presentes en fluidos fisiológicos de pacientes se adhieran superficialmente a las nanopartículas y puedan ser separados e identificados fácilmente.

Un ejemplo notable es el trabajo realizado por investigadores de la Universidad de las Américas Puebla (UDLAP) y la Universidad de Sonora (UNISON), en colaboración con los centros de investigación CIBIOR-IMSS, CIESA y el University of North Texas Health Science Center, quienes diseñaron un sistema de detección de la proteína NS1 del dengue utilizando nanopartículas magnéticas (Ramírez-Navarro, R., et. al., 2020). Estas nanoestructuras fueron recubiertas por un anticuerpo de la proteína NS1, que no es más que una proteína con las

características químicas necesarias para unirse específicamente a la proteína NS1 del virus del dengue. Por lo tanto cuando estas nanoestructuras funcionalizadas detectan la proteína se unen a esta formando un “conjugado”, el cual, reacciona con un tinte que detecta hierro en estado de oxidación 3+ (Fe^{3+}), ion que constituye la estructura química de las nanopartículas magnéticas, dando una coloración azul característica, Figura 4.

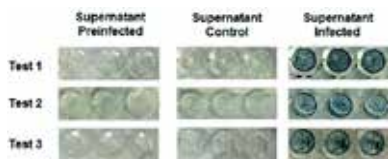


Figura 4. Prueba de detección de la proteína NS1 del virus del dengue, por triplicado. Se puede observar que la muestra control y la pre-infectada no muestran ninguna coloración, a diferencia de la muestra que contiene el virus. Imagen obtenida de la referencia Ramírez-Navarro, R., Polesnak, P., Reyes-Leyva, J., Haque, U., Vazquez-Chagoyán, J. C., Pedroza-Montero, M. R., ... & Angulo-Molina, A., 2020.

Con respecto a su uso en tratamientos contra el cáncer, las nanopartículas magnéticas han promovido al desarrollo de técnicas terapéuticas localizadas no invasivas que evitan el detrimento de la salud del paciente. Entre las técnicas más estudiadas se encuentra la hipertermia magnética. En la hipertermia magnética, un fluido biocompatible que contiene nanopartículas magnéticas (ferrofluido) se introduce al tumor del paciente. Posteriormente, un campo magnético alterno se aplica sobre el área del tumor generando la oscilación de las nanopartículas. Esto provocará un aumento en la temperatura capaz de eliminar a las células cancerosas y lo suficientemente localizado para evitar daño a tejidos sanos.

A lo largo de varias décadas se han realizado diversos estudios para conocer el potencial de esta técnica terapéutica. Los primeros usos de nanopartículas magnéticas para tratamientos de células cancerosas datan de 1951, siendo aplicadas en el tratamiento de ganglios linfáticos en perros (Gilchrist, R. K., et al., 1957). En el 2005, se llevaron a cabo estudios preclínicos en ratas para tratar

glioblastomas intracerebrales, donde se observaron mayores tasas de supervivencia en los ratones sometidos a este tipo de tratamientos (Jordan, A., et. al., 2006). En cuanto al estudio en humanos, las primeras pruebas clínicas de hipertermia magnética se realizaron en 2003, con un grupo de voluntarios que sufrían glioblastoma multiforme, una forma de tumor cerebral (Thiesen, B., & Jordan, A., 2008). Los resultados en estas pruebas clínicas fueron alentadores ya que los pacientes mostraron menos efectos secundarios y la reducción del tumor en un 90% en masa.

Gracias a todos estos resultados y a muchos más estudios previos realizados por diferentes grupos de investigación, fue posible el desarrollo del primer sistema comercial para hipertermia magnética conocido como MHF 300F. Este equipo, producido por MFH Hyperthermiesysteme GmbH Berlin, utiliza ferrofluidos basados en nanopartículas de óxido de hierro como agentes hipertérmicos (Gnevckow, U., et. al., 2004). Por lo tanto, una de las líneas de investigación más atractivas en este ámbito es en la obtención de ferrofluidos con baja concentración de nanopartículas magnéticas, excelente biocompatibilidad y una alta capacidad de calentamiento, con el objetivo de disminuir, aún más, los posibles efectos secundarios provocados por la presencia del ferrofluido en el cuerpo humano.

Recientemente investigadores del Centro de Química aplicada (CIQA), en Coahuila México, publicaron una novedosa investigación donde describen la obtención de nanopartículas superparamagnéticas con un tamaño inferior a 15 nm. Las nanoestructuras fueron probadas en una línea celular humana de fibroblastos mostrando una buena citocompatibilidad. Además, estas partículas calentaron a temperaturas (53 - 45 °C) que se encuentran dentro del rango aceptable para tratamiento médicos a bajas concentraciones (8-10 mg/mL), lo que las hace ideales para ser utilizadas en esta fascinante técnica (Rivera-Escobedo, et. al., 2024).

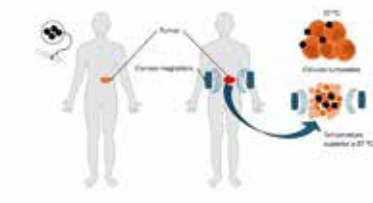


Figura 5. Representación del proceso terapéutico de hipertermia magnética. Un ferrofluido es inyectado en el paciente cerca de la zona donde se encuentra el tumor. La aplicación de un campo magnético alterno genera la oscilación de las nanopartículas, lo que provoca un aumento de temperatura localizado; este aumento genera la destrucción de las células tumorales.

Conclusiones

La investigación en torno al uso de nanomateriales magnéticos ha tenido, y seguirá teniendo, un impulso notable para

potenciales aplicaciones en diferentes áreas, siendo una de las más atractivas el área médica. La versatilidad química de estos materiales permite obtener sistemas nanométricos con interesantes características, además de las propiedades magnéticas, que pueden ser aprovechadas para diversos fines. Es un hecho que aún falta realizar más investigaciones para que la aplicación de materiales nanométricos magnéticos en la medicina sea una realidad. Sin embargo; hasta ahora, el trabajo realizado alrededor del mundo, y desde luego en México, por distintos grupos ha demostrado que el estudio de estos materiales brinda oportunidades únicas de tratamientos y estudios médicos menos invasivos y con menores o nulos efectos secundarios. En las manos de nuestra comunidad científica queda mantener el interés y continuar el estudio referente a estos fascinantes materiales.

Declaración de privacidad

Los datos de este artículo, así como los detalles técnicos para la realización del experimento, se pueden compartir a solicitud directa con el autor de correspondencia.

Los datos personales facilitados por los autores a RD-ICUAP se usarán exclusivamente para los fines declarados por la misma, no estando disponibles para ningún otro propósito ni proporcionados a terceros.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Agradecimientos

F. Franyutti-Villegas agradece al CONAHCYT por la beca de doctorado número 1075935.

Referencias

- Arteaga-Cardona, F., Estévez, J. O., Méndez-Rojas, M. A., Hidalgo-Tobón, S., Dies-Suarez, P., Silva-González, N. R., ... & Salazar-Kuri, U. (2020). Fabrication of a multifunctional magnetic-fluorescent material for medical applications. *Dalton Transactions*, 49(14), 4376-4389.
- Gilchrist, R. K., Medal, R., Shorey, W. D., Hanselman, R. C., Parrott, J. C., & Taylor, C. B. (1957). Selective inductive heating of lymph nodes. *Annals of surgery*, 146(4), 596-606.
- Gneveckow, U., Jordan, A., Scholz, R., Brüß, V., Waldöfner, N., Rieke, J., ... & Wust, P. (2004). Description and characterization of the novel hyperthermia-and thermoablation-system for clinical magnetic fluid hyperthermia. *Medical physics*, 31(6), 1444-1451.
- Gomez-Muñoz, C. L., Zaca-Morán, P., & Zaca-Moran, O. (2023). LOS NANOMATERIALES Y SU IMPORTANCIA EN LA SÍNTESIS AMIGABLE CON EL AMBIENTE. *RD-ICUAP*, 162-170.
- Jordan, A., Scholz, R., Maier-Hauff, K., van Landeghem, F. K., Waldoefner, N., Teichgraeber, U., ... & Felix, R. (2006). The effect of thermotherapy using magnetic nanoparticles on rat malignant glioma. *Journal of neuro-oncology*, 78, 7-14.
- Lewis, R., & Lewis, R. (1981). *Magnetism. Electronics Servicing: Part 1 Radio, Television and Electronics Theory City and Guilds of London Institute Course 224*, 55-76.
- Lindemann, A., Pries, R., Lüdtke-Buzug, K., & Wollenberg, B. (2015). Biological properties of superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *IEEE Transactions on Magnetism*, 51(2), 1-4.
- Ramírez-Navarro, R., Polesnak, P., Reyes-Leyva, J., Haque, U., Vazquez-Chagoyán, J. C., Pedroza-Montero, M. R., ... & Angulo-Molina, A. (2020). A magnetic immunoconjugate nanoplatfrom for easy colorimetric detection of the NS1 protein of dengue virus in infected serum. *Nanoscale Advances*, 2(7), 3017-3026.

Rivera-Escobedo, L. A., Sánchez-Orozco, J. L., Meléndez-Ortiz, H. I., Betancourt-Galindo, R., Cortés-Hernández, D. A., & García-Cerda, L. A. (2024). Non-toxic HfxFe₃-xO₄ nanoparticles for magnetic hyperthermia applications. *Materials Letters*, 373, 137141.

Thiesen, B., & Jordan, A. (2008). Clinical applications of magnetic nanoparticles for hyperthermia. *International journal of hyperthermia*, 24(6), 467-474