Avances recientes en nanopartículas para el tratamiento del cáncer de mama: métodos de obtención, métodos de caracterización y perspectivas a futuro.

Paula Camargo Ortiz[1] , Laura Juliana Gamboa Rodríguez[2] y María Angélica Velandia París[3]

[1] Universidad El Bosque; pcamargoo@unbosque.edu.co
[2] Universidad El Bosque; ljgamboa@unbosque.edu.co
[3] Universidad El Bosque; mvelandiap@unbosque.edu.co

Resumen: El cáncer de mama es una enfermedad con gran prevalencia a nivel mundial y se caracteriza por el crecimiento anormal y descontrolado de las células epiteliales y mioepiteliales de la mama. Tradicionalmente, el tratamiento ha estado basado en quimioterapias convencionales, las cuales carecen de selectividad para las células cancerosas, afectando también a células sanas y generando efectos adversos. En los últimos años, la investigación ha avanzado en el desarrollo de sistemas basados en nanopartículas para la administración de fármacos antineoplásicos, con el propósito de mejorar la selectividad y eficacia del tratamiento. El presente trabajo revisa los avances en nanopartículas para el tratamiento del cáncer de mama en los últimos cinco años, incluyendo sus métodos de obtención y métodos de caracterización, con el fin de establecer sus ventajas frente a terapias convencionales y perspectivas a futuro en este campo de investigación.

Palabras Clave: Cáncer de mama, nanopartículas, quimioterapia, terapia dirigida, liberación controlada.

1. Introducción

El cáncer de mama es una enfermedad compleja que se desarrolla en las células mamarias, específicamente en los lobulillos, que son las glándulas encargadas de producir leche, o en los conductos, que transportan la leche desde los lobulillos hasta el pezón [1]. Las células cancerosas pueden propagarse desde la mama a otras partes del cuerpo a través del sistema linfático o el torrente sanguíneo, y generar metástasis en los huesos, el hígado, los pulmones y el cerebro [2]. El hecho de que un tumor maligno de la mama o la glándula mamaria haga metástasis implica una amenaza para la salud y calidad de vida de las pacientes que lo padecen. Por esta razón, resultan alarmantes cifras como que en 2022, a nivel mundial, se diagnosticaron 2,3 millones de casos de cáncer de mama en mujeres y se registraron 670000 muertes por esta enfermedad [3].El diagnóstico temprano es clave para mejorar el pronóstico, pero en muchos países en desarrollo (como los de Sudamérica) el acceso es limitado, lo que deriva en diagnósticos tardíos y tratamientos menos efectivos. En 2020, Sudamérica registró 150 288 nuevos casos de cáncer de mama, con Brasil como el país con la mayor proporción de casos reportados (58,9%), seguido de Argentina (14,7%) y Colombia (10,3%) [4]. En los países en desarrollo, una de cada 27 mujeres es diagnosticada con cáncer de mama, y una de cada 48 fallece a causa de esta enfermedad [3].

Cuanto mayor sea la demora en el diagnóstico, mayor será la probabilidad de que el cáncer se detecte en estadios avanzados y menores serán las probabilidades de supervivencia [4]. Por ello, la quimioterapia es una de las principales opciones de

tratamiento para el cáncer de mama en estadios II, III y IV. Sin embargo, su uso suele estar asociado a diversos efectos adversos como consecuencia de su falta de selectividad, como la caída del cabello, úlceras bucales, debilitamiento de las uñas, náuseas, vómitos, diarrea, fatiga, neuropatía y el síndrome mano-pie (provocado por la capecitabina y la doxorrubicina liposomal, que pueden irritación las palmas de las manos y las plantas de los pies) [5]. Si bien existen medicamentos que pueden aliviar estos síntomas, no abordan la causa subyacente del problema. Esto resalta la necesidad de desarrollar terapias antineoplásicas dirigidas específicamente a las células tumorales, minimizando al máximo el impacto en las células sanas del paciente [6].

Con el paso de los años, la tecnología farmacéutica ha avanzado con el objetivo de mejorar la selectividad de los fármacos antineoplásicos hacia las células tumorales y preservar de las células sanas en pacientes con cáncer con la intención de reducir los múltiples efectos adversos asociados a estos esquemas terapéuticos [7]. Actualmente existen en el mercado dos medicamentos basados en nanotecnología aprobados por la FDA: Doxil® y Abraxane® para el tratamiento del cáncer de mama.

Abraxane® es un medicamento cuyo principio activo es el paclitaxel, el cual se encuentra unido a albúmina en una formulación de nanopartículas. Este se indica para el tratamiento del cáncer de mama metastásico en pacientes adultos en los que el tratamiento de primera línea haya fracasado [8]. En comparación con Taxol® (paclitaxel), Abraxane® ofrece una formulación mejorada que reduce la probabilidad de que el paciente experimente efectos adversos graves, como anemia severa (de 16% a 1%), leucopenia (de 86-90 % a 72%) y neutropenia severa (de 27-52% a 9%). Por otro lado, la doxorrubicina liposomal, emplea liposomas para mejorar la administración del fármaco, optimizando su distribución en el organismo y reduciendo la toxicidad en tejidos sanos [9]. En Colombia, el único fármaco de este tipo con registro sanitario del INVIMA es Caelyx®, el cual, gracias a su formulación en liposomas, reduce significativamente la probabilidad de efectos adversos como la alopecia (del 90% al 6%) y minimiza riesgos más graves, como la cardiotoxicidad, en comparación con la doxorrubicina convencional [10].

Las nanopartículas particularmente llaman la atención por la gran cantidad de publicaciones donde se incorporan principios activos a nanoesferas o nanocápsulas hechas de nanomateriales novedosos con el objetivo de mejorar su biodistribución, selectividad y eficacia en el tratamiento del cáncer, especialmente la evidencia que hay sobre el cáncer de mama. Sin embargo, resulta curioso el hecho de que muy pocos de estos nanofármacos hayan superado los estudios clínicos, lo que sugiere la existencia de múltiples limitaciones que obstaculizan su permeación en el mercado a pesar de que para 2019 más de 150 ensayos clínicos estaban en curso explorando la eficacia de los portadores de fármacos basados en nanotecnología en el ámbito oncológico [6]. En ese orden de ideas, surge la siguiente pregunta de investigación: ¿Qué avances en nanopartículas para el tratamiento del cáncer de mama se han desarrollado en los últimos cinco años, cuáles son sus métodos de obtención y caracterización, y qué perspectivas a futuro presentan? Este trabajo pretende responder a esta cuestión

.

1.1 Objetivos

Objetivo General:

Recopilar los avances en nanopartículas para el tratamiento del cáncer de mama más recientes mediante una revisión bibliográfica, resaltando sus principales ventajas en comparación con la quimioterapia convencional.

Objetivos Específicos:

1. Describir los tipos de sistemas nanoparticulados desarrollados para el tratamiento de cáncer de mama en los últimos cinco años por medio de una revisión bibliográfica.

2. Identificar y estudiar los diferentes métodos de obtención y caracterización de las nanopartículas desarrollados para el tratamiento del cáncer de mama.
3. Analizar las ventajas y perspectivas a futuro que tendrían las terapias basadas en nanopartículas para el tratamiento de cáncer de mama en comparación con las terapias convencionales.

2. Materiales y Métodos

Para alcanzar el primer objetivo específico, se inició el proceso de recopilación de información utilizando algunos elementos de la metodología PRISMA, la cual permite una revisión bibliográfica estructurada. Primero, se formuló una pregunta de investigación clara y específica. Luego, se realizó una búsqueda preliminar para identificar las palabras clave relevantes en el contexto del estudio. Estas fueron normalizadas mediante los tesauros MeSH y DeCS, y combinadas con operadores booleanos para optimizar la búsqueda y selección de información, facilitando así el desarrollo de la monografía.

Para la búsqueda de información, se utilizaron diversas ecuaciones de búsqueda con el fin de abarcar un rango más amplio de estudios relevantes. Las palabras clave principales incluyen *"cáncer de mama"* y *"nanopartículas"*, complementadas con términos como *"quimioterapia"*, *"eventos adversos"*, *"sistemas nanoparticulados"*, *"métodos de obtención"* y *"avances recientes en tratamiento de cáncer de seno"*. Estas palabras fueron combinadas estratégicamente mediante operadores booleanos para optimizar la búsqueda en bases de datos especializadas, garantizando así una selección más precisa y representativa de la literatura científica disponible.

Para garantizar la veracidad y confiabilidad de la información, se seleccionaron bases de datos especializadas como *ScienceDirect, PubMed* y *MDPI*. Adicionalmente, con el fin de ampliar el panorama sobre los desarrollos recientes en el área, se incluyó la consulta en bases de datos de patentes como *Google Patents* y *Latipat*.
Como se encuentra reflejado en el **Anexo D**, a partir de las palabras clave previamente definidas, se formularon diversas ecuaciones de búsqueda utilizando operadores booleanos, como *AND*, con el fin de optimizar los resultados y enfocarlos en el ámbito científico, médico y tecnológico. A continuación, en la **Tabla 1** se presentan las ecuaciones de búsqueda utilizadas en cada base de datos

Tabla 1. Ecuaciones de búsqueda utilizadas en cada base de datos consultada con los términos en inglés.

Base de datos	Ecuación de búsqueda
Science Direct	nanoparticles AND breast cancer
Pub med	nanoparticles AND Breast Neoplasms
MDPI	nanoparticles AND breast cancer
Google patents	nanoparticles AND Breast Neoplasms

Finalmente para la selección de artículos se tienen en cuenta los criterios de inclusión y exclusión que se pueden observar en la **Tabla 2** y una vez aplicados estos criterios se lleva a cabo la lectura completa para así lograr definir los tipos de sistemas nanoparticulados desarrollados para el tratamiento de cáncer de mama.

Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión de los artículos.

Criterios	Inclusión	Exclusión
Fecha de publicación	La Publicación de los artículos debe tener su fecha entre el año 2020 y el 2025	Artículos fuera del rango de publicación seleccionado
Idioma	La información seleccionada puede encontrarse en idiomas como español e inglés	Idiomas no especificados
Palabras clave	Documentos en los que en su título, resumen o palabras claves incluya alguna de las palabras (en inglés o español) : "Cáncer de mama ", "nanopartículas", "quimioterapia", "eventos adversos", sistemas nanoparticulados,"métodos de obtención","avances recientes en tratamiento de cáncer de seno".	Documentos en los que en su título, resumen o palabras claves no incluya alguna de las palabras (en inglés o español) : "Cáncer de mama ", "nanopartículas", "quimioterapia", "eventos adversos", sistemas nanoparticulados,"métodos de obtención","avances recientes en tratamiento de cáncer de seno".
Resumen	Se debe describir en general las nanopartículas o tratamiento convencionales para el cancer de seno	Estudios observacionales sin grupo control, estudios de revisión, estudios de casos
Operadores Booleanos	AND	No especificados
Tipo de acceso	Acceso libre o proporcionado por la universidad	Acceso pago*
Resultados	En los resultados se debe ver evidenciados los tratamientos tanto con nanopartículas y/o con el tratamiento convencional.	Otras terapias no farmacológicas aisladas (p. ej., fisioterapia, masaje, medicamentos fitoterapéuticos, terapia fototérmica sin quimioterapia, inmunoterapia sin quimioterapia, cirugía, radioterapia, etc.

**Se descartaran siempre y cuando se haya realizado la gestión en la biblioteca y no haya sido posible obtener el material.*

Para el desarrollo del segundo objetivo específico, se continúa con la metodología PRISMA utilizada en el primer objetivo. Inicialmente, se aplican los criterios de inclusión y exclusión para la selección de artículos relevantes. A partir de estos estudios, se identifican y clasifican los distintos métodos de síntesis y caracterización de nanopartículas empleadas en el tratamiento del cáncer de mama. Posteriormente, se realiza un análisis comparativo de las técnicas reportadas.

Para cumplir con el tercer objetivo específico, se utiliza la información recopilada en los objetivos 1 y 2 para analizar las ventajas y perspectivas futuras de las terapias basadas en nanopartículas. Este análisis incluye una evaluación crítica de los beneficios terapéuticos y los posibles desafíos para su implementación en la práctica clínica.

3. Resultados

3.1 Metodología de Búsqueda

En la **Figura 1**, se evidencia el esquema PRISMA adaptado a revisión narrativa, en la fase de identificación se recopilaron registros de diversas bases de datos como ScienceDirect, PubMed, MDPI y Google Patents, permitiendo abarcar una amplia gama de investigaciones. Se eliminaron 387 registros duplicados, 774 por título y se excluyeron bases de datos con escasos resultados como Scielo, Latipat y Scopus, asegurando que sólo se considerarán estudios con información pertinente.

En la fase de cribado, de los 1064 registros evaluados, 255 fueron seleccionados para su análisis, mientras que 809 publicaciones fueron descartadas por no cumplir con los criterios de inclusión y exclusión mostrados en la **Tabla 2**, los cuales consideraron aspectos como acceso abierto, relevancia temática y periodo de publicación entre 2020 y 2025. En la etapa de elegibilidad, se analizaron 153 publicaciones, de las cuales 59 fueron incluidas en la revisión final. La revisión priorizó estudios en inglés y español, con énfasis en áreas como medicina, farmacología y nanotecnología, permitiendo una perspectiva multidisciplinaria y a la vez acorde con el enfoque propuesto. La aplicación de criterios de selección y exclusión aseguró la inclusión de información de alta calidad y relevancia científica.

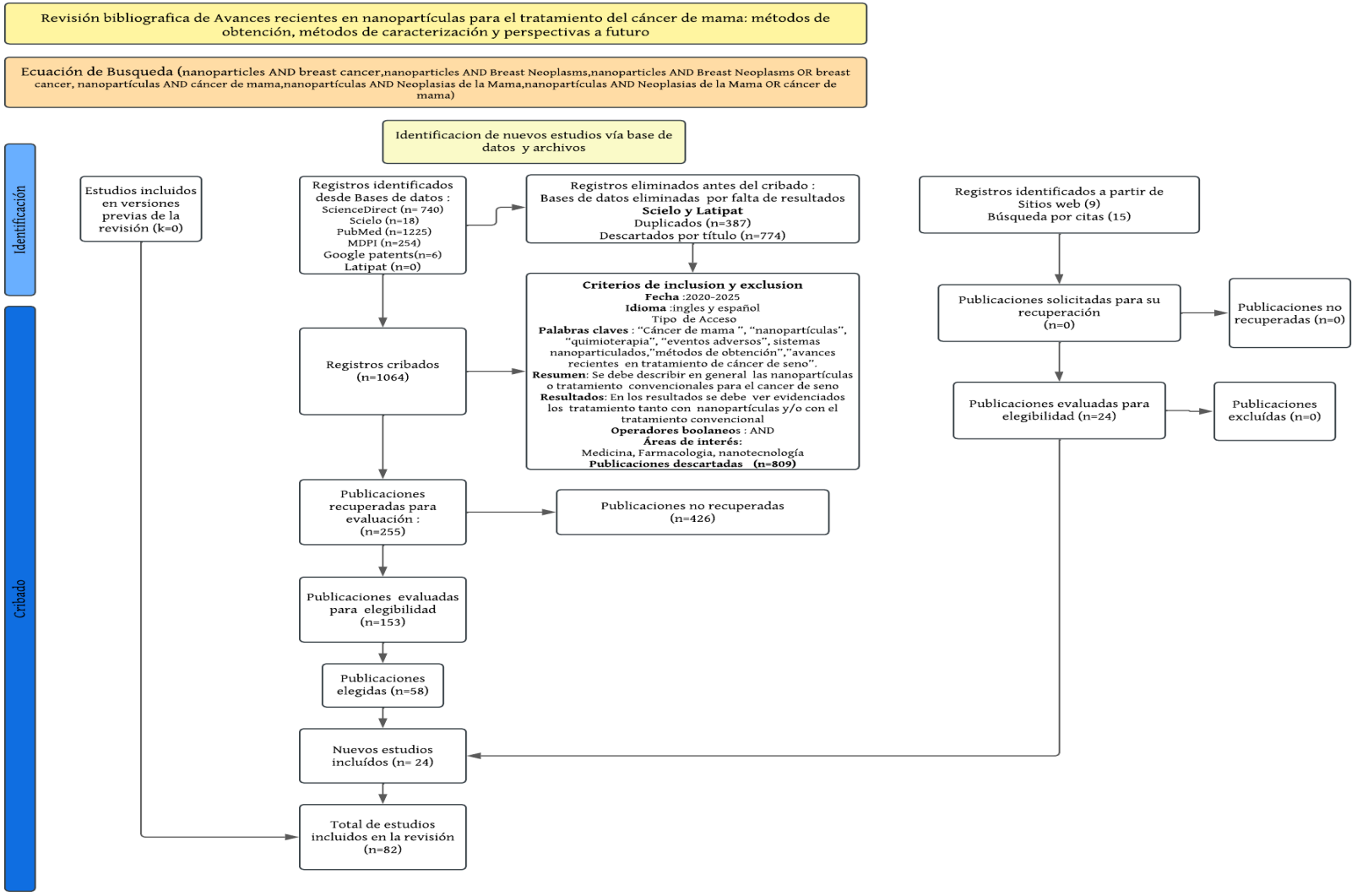
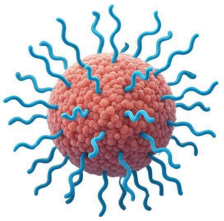
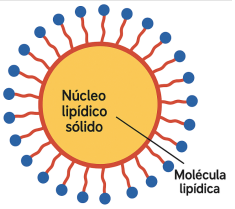


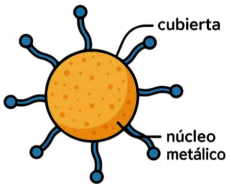
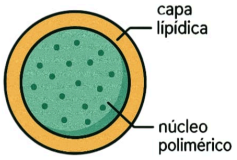
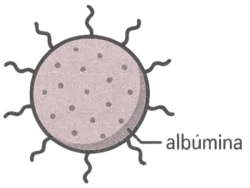
Figura 1. Hallazgos obtenidos mediante la aplicación de herramientas de la metodología PRISMA. Elaboración propia.

3.2 Tipos de Nanopartículas con potencial para el tratamiento del cáncer de mama

Las nanopartículas se caracterizan por su tamaño que oscila entre 1 y 100 nanómetros, son diseñadas para mejorar la biodistribución, la selectividad terapéutica y la liberación controlada de agentes terapéuticos [11]. Estas se elaboran a partir de nanomateriales ya sea de origen orgánico o inorgánico, principalmente se encuentran en forma de nanoesferas (donde el fármaco se encuentra inmerso en una matriz) o nanocápsulas (donde el fármaco se haya al interior de la nanopartícula). En el ámbito de la oncología, su aplicación se ha centrado en optimizar los tratamientos de quimioterapia convencionales, aumentando la selectividad hacia las células tumorales y reduciendo los efectos adversos en tejidos sanos [6]. A partir del análisis de la literatura científica revisada en el presente documento, se identificó que estas nanoestructuras han sido diseñadas con diversas composiciones y características fisicoquímicas que mejoran la estabilidad, solubilidad y eficacia de los agentes terapéuticos. En particular, los estudios consultados, como se evidencia en la **Tabla 3**, destacan la importancia de las nanopartículas poliméricas, sólidas lipídicas, proteicas, metálicas e híbridas en el tratamiento del cáncer de mama, debido a su capacidad para mejorar la administración de fármacos y optimizar su acción terapéutica. A continuación, se presenta un análisis comparativo basado en la evidencia disponible, resaltando las ventajas y limitaciones de cada tipo de nanopartículas en tratamientos para el cáncer de mama.

Tabla 3. Tipos de Nanopartículas con potencial para el tratamiento del cáncer de mama

Tipos de nanopartículas	***Descripción***	***Ventajas***	***Desventajas***	***Ilustración***	***Ref.***
Poliméricas	Formadas por polímeros biodegradables que permiten una liberación sostenida y controlada del fármaco. Pueden diseñarse para responder a estímulos como pH o temperatura.	-Liberación controlada y sostenida del fármaco. -Reducción de toxicidad en células sanas. -Alta biocompatibilidad.	-Posible acumulación en órganos. -Requieren procesos de síntesis complejos.	 **Elaboración propia*	[12]
Sólidas lipídicas	Compuestas por lípidos biocompatibles con alta capacidad de encapsulación de fármacos hidrofóbicos. Su estructura sólida mejora la estabilidad en comparación con emulsiones y liposomas.	-Alta estabilidad y biocompatibilidad. -Mejora la absorción del principio activo. -Reducción de efectos adversos.	-Puede presentar liberación prematura del fármaco. -Limitada capacidad de carga en algunos casos	 **Elaboración propia*	[13]

Metálicas	Formadas por metales como oro y plata. Se usan en terapia fototérmica y como transportadores de fármacos para liberación controlada.	-Uso en terapias combinadas (fototerapia + fármacos). -Capacidad de acumulación en el tumor. - Liberación dirigida mediante estímulos externos.	-Posible toxicidad y bioacumulación.	 *Elaboración propia	[14]
Híbridas	Combinan propiedades de varios tipos de nanopartículas para mejorar estabilidad, biocompatibilidad y funcionalidad. Pueden integrar polímeros, lípidos, metales y/o membranas celulares.	- Versatilidad en aplicaciones terapéuticas. - Mayor estabilidad y respuesta a estímulos. - Mejora la biocompatibilidad.	-Requieren procesos de síntesis complejos. -Requiere estudios adicionales para su implementación clínica.	 *Elaboración propia	[6]
Proteicas	Elaboradas a partir de proteínas como albúmina o péptidos. Mejoran la solubilidad de agentes hidrofóbicos y permiten la funcionalización con ligandos específicos.	-Alta biocompatibilidad. -Específicas para receptores sobreexpresados en células tumorales. -Son biodegradables en el organismo.	-Puede presentar estabilidad limitada en ciertos medios. -Costos de producción elevados.	 *Elaboración propia	[12]

Adicionalmente, como se observa en la **Figura 2**, en los últimos años la cantidad de publicaciones científicas sobre el desarrollo de nanopartículas metálicas, poliméricas e híbridas ha aumentado de manera significativa. Estos tres tipos de nanosistemas se han posicionado como enfoques predominantes en la nanotecnología aplicada al tratamiento del cáncer de mama, reflejando el creciente interés en su implementación clínica [11]. Además, se observaron tendencias recientes hacia el desarrollo de nanopartículas funcionalizadas para mejorar su especificidad frente a distintos subtipos de cáncer de mama según sea el objetivo de estudio (por ejemplo, luminal A, luminal B, positivo para sobreexpresión de receptores HER2, estrógenos y progesterona). En el caso del cáncer de mama triple negativo (TNBC por sus siglas en inglés), supone un gran desafío para los investigadores desarrollar opciones potenciales de tratamiento utilizando nanopartículas como sistema de liberación de la quimioterapia debido a la falta de sobreexpresión de receptores tumorales que sirvan de diana terapéutica. Por lo cual, supone una limitación importante a la hora de aumentar la eficacia de la quimioterapia convencional.

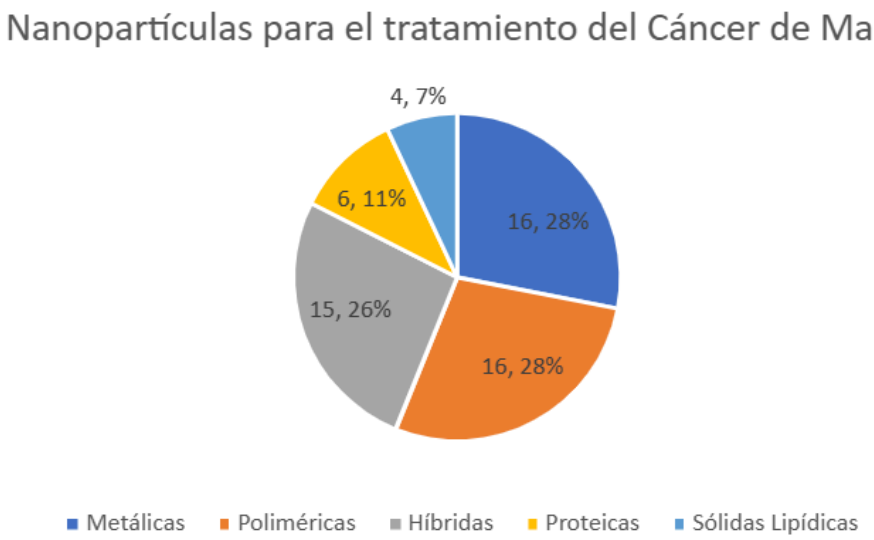


Figura 2. Tipos de sistemas basados en nanopartículas para el tratamiento del cáncer de mama encontrados desde julio de 2024 hasta febrero 2025 (n=58; 56 artículos; 2 patentes).

3.2.1 Nanopartículas Orgánicas

Los avances en nanopartículas de naturaleza orgánica como las poliméricas y las sólidas lipídicas no se quedan atrás como se observa en el **Anexo A.** Entre las más investigadas se encuentran las nanopartículas de poloxámero, quitosano y albúmina. Pruebas de inhibición realizadas con nanopartículas de poloxámero y de polipirrol cargadas de paclitaxel junto con terapia fototérmica arrojaron que estas fueron más sensibles a las células 4T1 y tuvieron un mejor efecto antitumoral que las inyecciones disponibles comercialmente. De igual forma se mostró que las nanopartículas de polipirrol poseen excelente biocompatibilidad con una tasa de supervivencia celular superior al 86 % a concentración alta de 20 mg/mL [15]. Las nanopartículas de albúmina se caracterizan por la capacidad de ser sintetizadas mediante diferentes métodos y por el hito en nanotecnología de ya contar con un medicamento existente en el mercado para tratar el cáncer de mama que cuenta con dicha tecnología. Con el fin de mejorar la selectividad, se desarrollaron nanopartículas de albúmina sérica bovina glicosilada acopladas a doxorubicina a través del método de desolvatación para apuntar a los transportadores GLUT 5 sobreexpresados en células de cáncer de mama [16]. La colocación de paclitaxel sobre un esqueleto de quitosano permite la liberación del principio activo en ambiente intracelular debido a que las altas concentraciones de glutatión generan ruptura de los enlaces –S–S– [17].

3.2.2 Nanopartículas Inorgánicas (Metálicas y de óxidos metálicos)

El uso de nanopartículas metálicas y de óxidos de diferentes metales como el cobre, oro, plata, hierro o zinc para tratar el cáncer de mama se basa principalmente en el aprovechamiento de las propiedades magnéticas, térmicas e incluso de imagenología diagnóstica. Estas destacan por su capacidad de ser activadas mediante estímulos externos (como la hipertermia o el uso de campos magnéticos), mejorando así la liberación localizada de fármacos. No obstante, dichos nanosistemas poseen ciertas desventajas en cuanto a la eficacia del tratamiento, la selectividad por las células tumorales y la excesiva citotoxicidad sobre las células sanas. Por esta razón, como se observa en el **Anexo A**, se han desarrollado nuevos sistemas con nanopartículas inorgánicas con el fin de superar estas limitaciones: Al formar complejos con el cobre se

mejora la estabilidad, la liberación lenta del mismo en el microambiente tumoral y también prevenir reacciones no deseadas con los componentes biológicos reduciendo la toxicidad [18]. Estudios sobre líneas celulares MDA-MD-231 demuestran una citotoxicidad superior, una mayor captación celular e inducción de apoptosis por las nanopartículas magnéticas de óxido de hierro cargadas con paclitaxel en comparación con el paclitaxel libre y las pruebas in vivo muestran una notable reducción del tumor [19]. Otra estrategia ampliamente implementada es inducir la muerte de las células cancerosas mediante múltiples mecanismos para aumentar la eficacia del tratamiento, por ejemplo, combinando la acción de quimioterapéuticos con el aumento de las especies reactivas de oxígeno (ROS) [20] [21] y la hipertermia local generada por terapia fototérmica [22] [23] [24] [25].

3.3. Métodos de obtención de nanopartículas para el tratamiento de cáncer de mama

Los nanosistemas que implementan nanopartículas se obtienen a partir de una gran diversidad de métodos o combinaciones de estos dependiendo de su naturaleza. Acorde a los resultados de la **Figura 3**, los métodos más utilizados vienen siendo la nanoprecipitación, la evaporación de solvente y las reacciones orgánicas de polimerización. La cantidad y complejidad de los métodos de obtención de las nanopartículas es directamente proporcional a qué tan sofisticadas sean en términos de funcionalización, el uso de más de un nanomaterial, el uso de múltiples capas y las características de acuerdo a lo que se evidencia en el **Anexo B.**

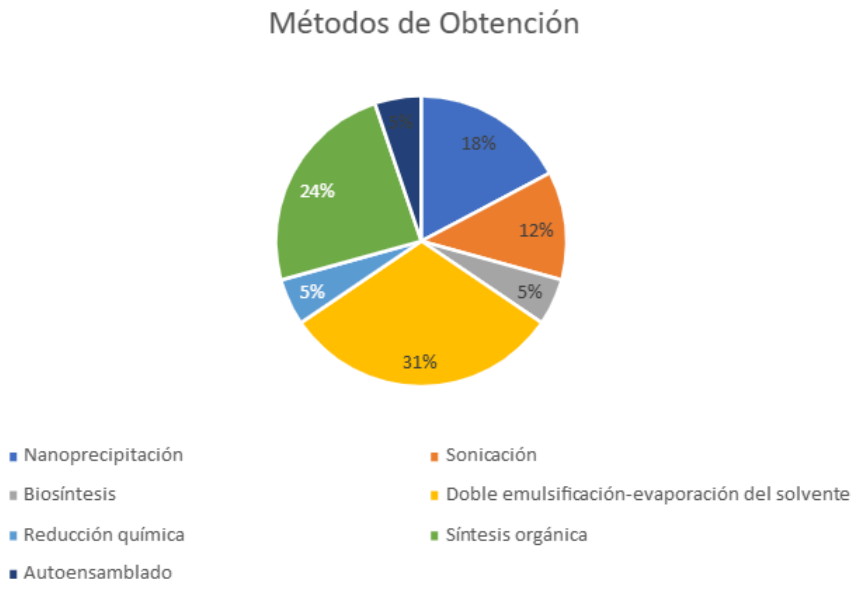


Figura 3. Métodos de obtención de nanopartículas utilizados por los autores en los artículos recopilados.

A continuación se hará una descripción de algunos métodos de obtención de nanopartículas orgánicas e inorgánicas ampliamente usados a nivel general y los más novedosos como la nanoprecipitación, la biosíntesis, la reducción química, el autoensamblado, la sonicación y la doble emulsión-evaporación del solvente:

3.3.1. Métodos para la obtención de partículas orgánicas

Doble emulsión-Evaporación del solvente: Como se observa en la **Figura 4**, es un sistema en el que primero se forma una emulsión primaria (W/O) y posteriormente una

emulsión secundaria (W/O/W) [18]. Luego de que el polímero disuelto en un disolvente orgánico se emulsifica en una fase acuosa, se prosigue con la separación controlada del disolvente mediante evaporación, lo que permite la formación de nanopartículas estables [24]. La eficiencia de este proceso depende de factores como la relación de fases, la volatilidad del solvente y las condiciones de agitación, que influyen en el tamaño y la uniformidad de las partículas obtenidas [25]. Este método permite la encapsulación de compuestos hidrofílicos y lipofílicos, proporcionando una formulación estable para la administración de fármacos. Su aplicación es especialmente relevante en terapias dirigidas, como en el tratamiento del cáncer de mama, donde contribuye a mejorar la liberación controlada del principio activo y su biodisponibilidad [19].

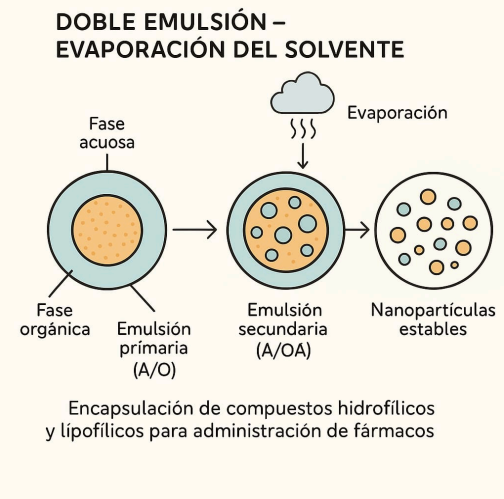


Figura 4. Ilustración obtención por medio de doble emulsión - evaporación de solvente. Elaboración propia.

Autoensamblado (Capa a Capa): Los sistemas nanoparticulados que emplean este método experimentan una adsorción de polielectrolitos cargados de forma opuesta sobre el material del núcleo [26]. Como se ve en la **Figura 5**, los fármacos vehiculizados en nanopartículas pueden incorporarse dentro o sobre estos conjuntos multicapa, ya sea directamente o dentro de un soporte. Se vale de la interacción carga-carga entre sustrato y monocapas de polielectrolitos para crear nanoestructuras de múltiples capas unidas por fuerzas electrostáticas. La formación de estos sistemas se atribuye a interacciones electrostáticas, enlaces de hidrógeno, interacciones hidrofóbicas y fuerzas de van der Waals [26].

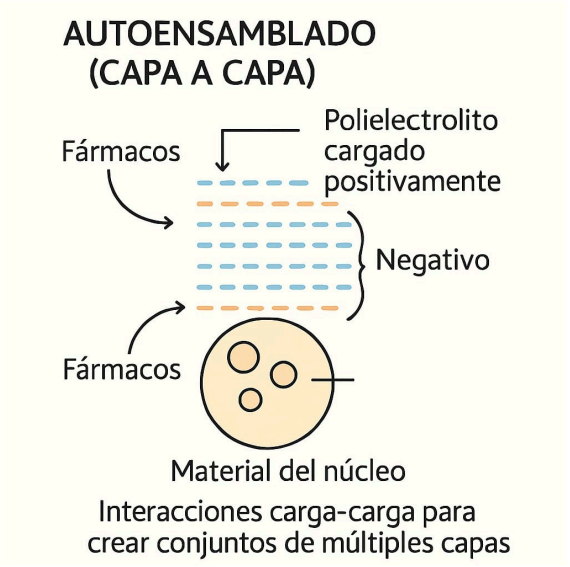


Figura 5. Ilustración de la obtención por Autoensamblado. Elaboración propia.

3.3.2. Métodos para la obtención de partículas inorgánicas

Biosíntesis: Es un método basado en la utilización de organismos vivos, como bacterias, hongos o plantas, para la producción de nanopartículas. Este proceso es una alternativa ecológica a los métodos químicos tradicionales, ya que emplea biomoléculas como proteínas y metabolitos secundarios para reducir y estabilizar las nanopartículas [18]. La biosíntesis ha demostrado ser una estrategia eficiente en la obtención de nanopartículas metálicas con propiedades antimicrobianas y anticancerígenas [19]. Como se observa en la **Figura 6,** el mecanismo de formación de las nanopartículas metálicas a día de hoy no se ha elucidado completamente, no obstante, la aproximación más acogida por la comunidad científica consta en que utilizando plantas y otras fuentes biológicas, como bacteria y extractos de algas, estás contienen sustancias y metabolitos secundarios que son capaces de reducir metales [18]. En primera instancia ocurre una fase de activación, en la que los iones del metal se unen al agente reductor y al agente estabilizador presentes en la planta u otra fuente biológica, y se produce la nucleación de los átomos metálicos reducidos. En segundo lugar, la fase de crecimiento donde las pequeñas nanopartículas adyacentes sufren un proceso de nucleación para formar partículas más grandes lo que posteriormente mejora la estabilidad termodinámica. Y por último la fase de terminación, donde las nanopartículas se terminan de estabilizar en cuanto al tamaño y la forma [19].

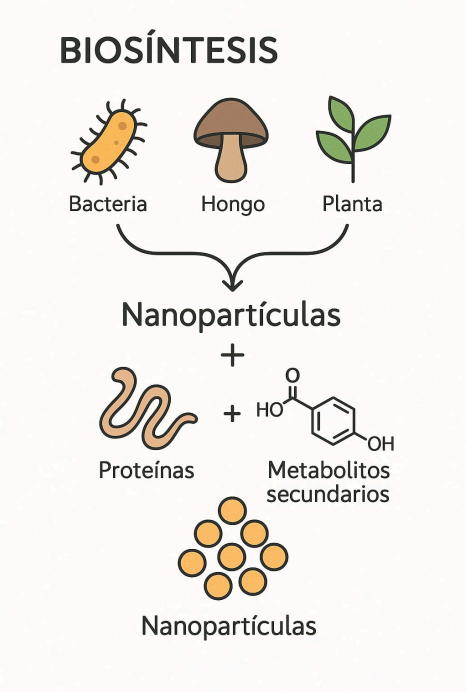


Figura 6. Ilustración de la obtención de nanopartículas por Biosíntesis. Elaboración propia.

Reducción química: Consiste en la transformación de iones metálicos en solución a su estado elemental mediante agentes reductores como el citrato de sodio o el borohidruro de sodio [18]. Este método permite un control preciso sobre el tamaño y la morfología de las partículas, ya que factores como la concentración del agente reductor, la relación molar entre el metal y el reductor, la temperatura de reacción y el tiempo de agitación influyen directamente en la nucleación y el crecimiento de las nanopartículas. Una alta concentración del agente reductor favorece la formación de un mayor número de núcleos, generando partículas más pequeñas, mientras que temperaturas elevadas pueden acelerar la coalescencia, dando lugar a morfologías específicas [19]. La **Figura 7** muestra cómo se vería el montaje de una reducción química a escala de laboratorio.

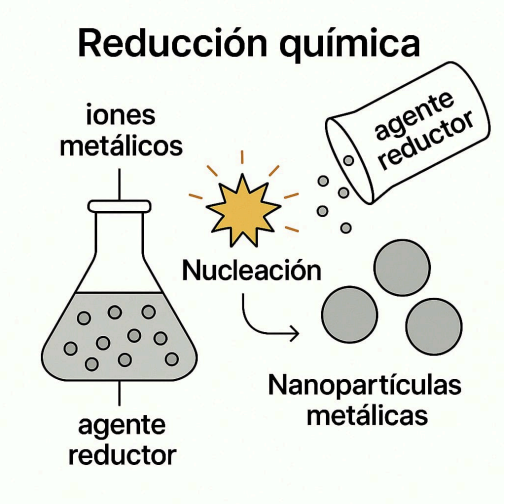


Figura 7. Ilustración de la síntesis por medio de reducción química.Elaboración propia.

Nanoprecipitación: La nanoprecipitación es un proceso que implica la formación de partículas sólidas a partir de una solución sobresaturada, lo que permite la obtención de

nanopartículas de óxidos metálicos y sales inorgánicas [22]. Como se observa en la **Figura 8**, este método se basa en la inducción de la nucleación y el crecimiento controlado de partículas debido a un fenómeno de precipitación mediante la variación de parámetros como la concentración de los precursores, el pH, la temperatura y la velocidad de adición de reactivos. Al ajustar estas condiciones, es posible controlar el tamaño y la morfología de las nanopartículas, optimizando sus propiedades para aplicaciones específicas. Debido a su bajo costo y escalabilidad, la precipitación es ampliamente utilizada en la producción de nanomateriales para aplicaciones biomédicas, como el desarrollo de transportadores de fármacos, mejorando su estabilidad y eficiencia en la liberación controlada del principio activo [23].

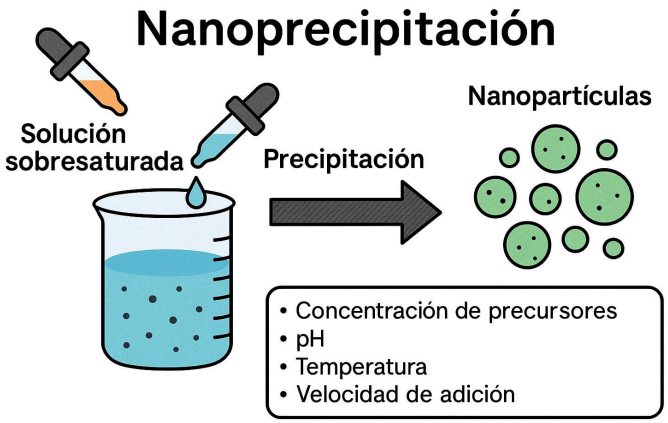


Figura 8. Ilustración de la obtención de nanopartículas por nanoprecipitación. Elaboración propia.

Sonicación: Es un método para la obtención de nanopartículas metálicas donde al introducir los insumos requeridos en un sonicador, las frecuencias de ultrasonido de alta intensidad, inducen procesos de cavitaciones, que implica el crecimiento y el colapso de burbujas formadas en un líquido [27]. Cabe aclarar que el éxito del proceso será garantizar la correcta dispersión de las nanopartículas en el medio verificando que estas no se asienten ni sedimenten. Esto también facilita el proceso de desaglomerar las partículas y dispersarse en un medio líquido en su totalidad, pudiéndose mejorar la homogeneidad de la muestra, logrando potencialmente una mejor distribución del tamaño de partícula [27]. La **Figura 9** muestra cómo se vería el montaje a escala laboratorio de un método de sonicación.

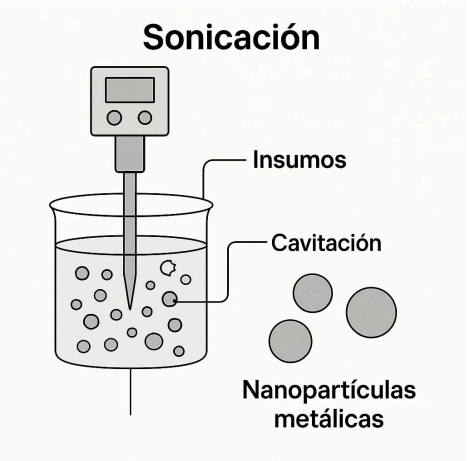


Figura 9. Ilustración de la obtención de nanopartículas por sonicación. Elaboración propia.

3.4. Métodos de caracterización

La caracterización de nanopartículas es un paso esencial en la investigación y desarrollo de nanomateriales, ya que permite comprender sus propiedades fisicoquímicas, estabilidad y comportamiento en distintos entornos biológicos o industriales. Dado que las nanopartículas pueden presentar variaciones en tamaño, morfología, carga superficial y composición, es fundamental a nivel general emplear técnicas de caracterización adecuadas que garanticen un análisis preciso de sus características [25].

Como se observa en la **Figura 10**, entre los parámetros más relevantes evaluados en la caracterización se incluyen el tamaño de partícula y su distribución, la morfología, la estabilidad coloidal, la eficiencia de encapsulación y el perfil de liberación. Como se evidencia en el **Anexo C**, se utilizan métodos avanzados como la dispersión dinámica de luz (DLS), la microscopía electrónica de transmisión (TEM) y de barrido (SEM), la espectroscopía UV-Vis, entre otros. Estas técnicas permiten garantizar que las nanopartículas mantengan sus propiedades durante el almacenamiento y liberen los principios activos de forma controlada en el entorno tumoral.

En las siguientes secciones, se detallan los principales métodos de caracterización utilizados para evaluar las nanopartículas.

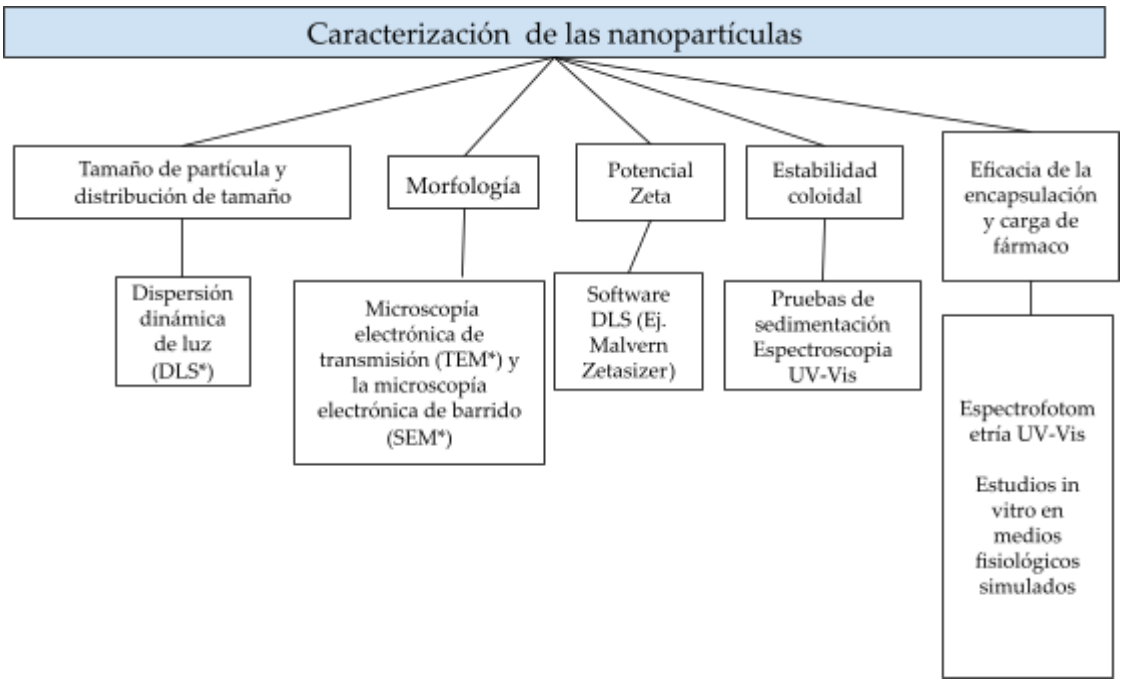


Figura 10. Esquemas de los métodos de caracterización de nanopartículas. Elaboración propia. **Siglas en inglés.*

Tamaño de Partícula y Distribución

El tamaño de las nanopartículas influye en su capacidad de permeación celular, biodistribución y eliminación del organismo. La técnica de dispersión dinámica de luz (DLS) es ampliamente utilizada para determinar el tamaño hidrodinámico y la polidispersidad de las nanopartículas [25]. Estudios han demostrado que nanopartículas

con un tamaño en el rango de 10-200 nm son ideales para la administración de fármacos en el tratamiento del cáncer de mama debido a su mejor permeabilidad y retención en los tejidos tumorales [15]. En un instrumento de dispersión dinámica de luz, cuando la luz láser incide sobre macromoléculas, la luz incidente se dispersa en todas direcciones y un detector registra la intensidad de la dispersión. El autocorrelador digital correlaciona las fluctuaciones de intensidad de la luz dispersa con respecto al tiempo para determinar la rapidez con la que fluctúa y lo cual está directamente relacionado con el comportamiento de difusión de las macromoléculas en solución [28]. Esto es lo que le permite al equipo calcular un valor de diámetro hidrodinámico de las nanopartículas.

Morfología

La morfología de las nanopartículas afecta su interacción con células y biomoléculas. La microscopía electrónica de transmisión (TEM) y la microscopía electrónica de barrido (SEM) son técnicas fundamentales para analizar su forma y estructura superficial [25]. Sus componentes principales son los mismos: una fuente de electrones, lentes para controlar la forma y la trayectoria del haz de electrones y una apertura de electrones. El principio de la microscopía electrónica de transmisión (TEM), consiste en utilizar los electrones transmitidos, es decir, los que atraviesan la muestra antes de ser recolectados [29]. Lo cual se traduce en que el TEM ofrece información sobre la estructura interna de la muestra, como la estructura cristalina, mientras que la SEM proporciona información solo sobre la superficie y su composición, puesto que crea una imagen detectando electrones reflejados [29]. La resolución del microscopio electrónico de barrido (SEM) está limitada a ~0,5 nm, mientras que, con el reciente desarrollo de los TEM se han reportado imágenes con una resolución incluso inferior a 50 pm [29]. Generalmente, las nanopartículas esféricas tienden a ser más estables en comparación con estructuras irregulares, optimizando su biodistribución y reduciendo su eliminación por el sistema reticuloendotelial [29].

Carga Superficial (Potencial Zeta)

La carga superficial de las nanopartículas, medida a través del Potencial Zeta, es crucial para evaluar su estabilidad coloidal y predecir su interacción con las membranas celulares. Cuando las nanopartículas se dispersan en un líquido, desarrollan una carga superficial que atrae iones de carga opuesta del líquido, formando una capa eléctrica alrededor de la partícula que se mueve junto con esta. El potencial eléctrico en ese plano de deslizamiento se denomina Potencial Zeta [30]. Mide la magnitud de la repulsión o atracción entre partículas en una dispersión y se expresa en milivoltios (mV). Un alto potencial zeta (positivo o negativo) indica una fuerte repulsión entre partículas, lo que conduce a una dispersión estable [30]. A nivel experimental se puede medir el Potencial Zeta con un equipo de DLS. Por ende, aquellas nanopartículas con un potencial zeta superior a ±30 mV presentan una mayor estabilidad debido a la repulsión electrostática entre partículas [30]. Un potencial zeta adecuado también contribuye a mejorar la internalización celular y minimizar la agregación en medios biológicos [25].

Estabilidad Coloidal

La estabilidad coloidal de las nanopartículas se evalúa mediante estudios de sedimentación, cambios en el tamaño y potencial zeta a lo largo del tiempo. La espectroscopia UV-Vis permite analizar la agregación y estabilidad estructural de las nanopartículas en diferentes condiciones de almacenamiento [25]. Una estabilidad óptima garantiza la funcionalidad de las nanopartículas en su aplicación terapéutica ya que estas permanecen dispersas en el medio y no deberían presentar la tendencia a la sedimentación o separación de fases [25].

Capacidad de Carga de Fármaco

El porcentaje de capacidad de carga de fármaco (%DL) se basa en una medición directa o indirecta. En el enfoque indirecto se prepara y mide una solución de carga del fármaco antes de añadir las nanopartículas, la suspensión se agita y, al final las partículas se separan de la solución de carga, normalmente mediante centrifugación o filtración, y se mide el fármaco restante en la solución sobrenadante [31]. Sin embargo, como normalmente se utilizan altas concentraciones de fármaco para la solución de carga, se necesitan grandes factores de dilución para mantener la señal del analito en el rango operativo del equipo. En cuanto al enfoque directo, el fármaco de las partículas cargadas se extrae primero con un disolvente, luego las partículas se sedimentan y se mide el fármaco en el sobrenadante [31]. Ambos métodos asumen que la absorción del fármaco se produce en el rango UV-visible y que no hay interferencia con las nanopartículas ni con sus componentes disociados que puedan permanecer dispersos tras el proceso de separación [31]. En la **Figura 11**, se evidencia la ecuación para calcular el porcentaje de capacidad de carga del fármaco.

$$\%DL = \frac{masa\ fármaco\ (mg)}{masa\ fármaco + nanopartícula\ \ (mg)} \times 100$$

Figura 11. Ecuación porcentaje de capacidad de carga del fármaco.

Eficiencia de Encapsulación

El porcentaje de eficiencia de encapsulación (%EE) se determina generalmente mediante espectrofotometría UV-Vis y se expresa como el porcentaje de fármaco cargado en las nanopartículas respecto al total agregado en la formulación [25]. Una eficiencia en la encapsulación del fármaco elevada es crucial para optimizar la dosis y mejorar la efectividad terapéutica [15]. La **Figura 12** evidencia la ecuación para calcular el porcentaje de eficiencia de encapsulación.

$$\%\ EE = \frac{masa\ experimental\ (mg)}{masa\ teórica\ (mg)} \times 100$$

Figura 12. Ecuación porcentaje de eficiencia de encapsulación.

El perfil de liberación del fármaco se analiza mediante estudios *in vitro* en medios fisiológicos simulados, evaluando la cinética de liberación con modelos de cinética de liberación como el de Higuchi o Korsmeyer-Peppas,de acuerdo al mecanismo mediante el cual el material presente en la nanopartícula va liberando el activo en función del tiempo [25]. Un sistema de liberación controlada permite mejorar la biodisponibilidad del fármaco y reducir efectos adversos [25].

3.5. Patentes Encontradas

En los últimos años, los avances en nanotecnología han permitido el desarrollo de estrategias terapéuticas innovadoras para el tratamiento del cáncer de mama, optimizando la selectividad y eficacia de los fármacos antineoplásicos. Entre estos avances, destacan las patentes US10682420B2 [32] y US11872205B2 [33], las cuales proponen el uso de nanopartículas como vehículos de administración para mejorar la efectividad de la terapia oncológica y reducir los efectos adversos. La primera patente US10682420B2 [32] introduce un enfoque basado en nanopartículas cargadas con taxanos, diseñadas para actuar específicamente en función del estado de los receptores hormonales del tumor, en particular, estrógeno y progesterona. Esta estrategia permite una mayor precisión terapéutica,

minimizando el daño a las células sanas y optimizando la respuesta del paciente al tratamiento [32]. Por otro lado, la patente US11872205B2 [33], registrada por la Mayo Foundation for Medical Education and Research, aborda una de las mayores dificultades en oncología: el tratamiento del cáncer de mama triple negativo. A través del uso de nanopartículas funcionalizadas, esta invención busca mejorar la administración de fármacos quimioterapéuticos.

4. Discusión

4.1. Tipos de Nanopartículas con potencial para el tratamiento del cáncer de mama

La revisión evidenció que las nanopartículas poliméricas, lipídicas, metálicas y proteicas han sido ampliamente exploradas para el tratamiento del cáncer de mama, así como sus mecanismos de acción (terapia dirigida, fototérmica, fotodinámica, inducción de estrés oxidativo, apoptosis y liberación controlada). El interés científico en el análisis de las nanopartículas se basa en la capacidad que estas poseen para dirigirse específicamente a las células tumorales, así como la capacidad para liberar ingredientes activos de forma controlada, lo cual promete mejorar la eficacia de los tratamientos y reducir los efectos secundarios asociados a la quimioterapia tradicional [34][35].

En el caso de las nanopartículas metálicas y los óxidos metálicos, tales como; el cobre, el oro, la plata, el hierro y el zinc, estos son utilizados por las propiedades térmicas, magnéticas y de imagenología diagnóstica que los caracteriza. Sin embargo, este tipo de nanopartículas evidencian ciertas desventajas relacionadas con la toxicidad excesiva sobre células sanas y el bajo grado de selectividad por las células tumorales. Los autores Rahimkhoei et al. y Tagde et al. discuten que, aunque las nanopartículas metálicas y los óxidos metálicos presentan limitaciones, la evidencia sustenta su eficacia, la cual está asociada a la solubilidad y absorción de ingredientes activos [34][35]. Lo cual sigue representando una limitación para este tipo de nanopartículas a menos que se realicen complejos con dichos metales.

Rajana et al., y Prosad Roy et al., indicaron que el cobre y los complejos de nanopartículas presentan mejora de la liberación controlada de fármacos en el microambiente tumoral, incrementando la estabilidad y mitigando la toxicidad [36]. La toxicidad generada por nanopartículas metálicas involucra la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), desencadenando el proceso de estrés oxidativo y contribuyendo a la apoptosis celular en pacientes con cáncer de mama [37]. Así mismo, se ha reportado que las nanopartículas de oro son inductoras de la cascada catalítica que genera ROS, la cual afecta directamente a las estructuras celulares tumorales, premisa que sustenta el potencial terapéutico que estas poseen [38].

Por otra parte, las nanopartículas poliméricas y sólidas-lipídicas brindan significativas ventajas referentes a la liberación controlada y la biocompatibilidad con la molécula de ingrediente activo, las cuales son diseñadas para dar respuesta a los estímulos específicos del microambiente tumoral, tales como: el pH, la temperatura o el estrés redox [36]. A su vez, autores como Yun et al., han indicado que las nanopartículas de quitosano y otros polímeros presentan evidencia en términos de efectividad sobre la liberación de fármacos, tal como: el paclitaxel, a partir de las condiciones redox que presentan las células tumorales para la liberación del ingrediente activo de forma dirigida [39].

Rajana et al., sugiere que los complejos de combinaciones de lípidos y polímeros son más efectivos en comparación con las nanopartículas no híbridas, en lo referente a la

carga de fármaco, la liberación controlada y la captación celular, donde la investigación reporta que las nanopartículas híbridas poseen una mayor capacidad para reducir la toxicidad in vivo, lo cual influye significativamente sobre la biocompatibilidad e incremento de la eficacia terapéutica [36]. Esto se debe a que la combinación de los dos tipos de sistemas maximiza las ventajas de ambos, por una parte las nanopartículas lipídicas poseen una excelente biocompatibilidad, lo que les permite almacenar grandes cantidades del ingrediente activo y por otra parte, los polímeros poseen la características de ser biodegradables, por lo que es más eficaz la liberación del fármaco en este tipo de molécula [36]. Las nanopartículas poliméricas y lipídicas en comparación a las metálicas, brindan ventajas significativas referentes a la biocompatibilidad y liberación controlada del ingrediente activo, debido a la capacidad que poseen para dar respuesta a estímulos específicos del microambiente tumoral, lo uses confiere las características de selectividad y reducción del daño a las células sanas [17] [39]. Adicionalmente, son más seguras que las nanopartículas metálicas al no presentar riesgos de toxicidad y bioacumulación. Sin embargo, respecto a la eficacia relacionada con el largo plazo al tratamiento, estas aún enfrentan desafíos asociados a la estabilidad y liberación sostenida del fármaco. Así mismo, el costo de fabricación y funcionalización de las nanopartículas poliméricas y lipídicas podría ser más elevado en comparación con las nanopartículas metálicas, lo cual establece una barrera para la aplicación clínica generalizada [17] [39].

Otros autores como Asadi et al., y Kunde y Wairkar, han reportado que las nanopartículas de albúmina suministran eficientemente la doxorrubicina para el tratamiento del cáncer de mama. Esto se debe a la captación selectiva de las células tumorales mediante la sobreexpresión de los transportadores GLUT5 [19][40]. Demostrando ser una estrategia efectiva de la terapia dirigida por la acumulación del fármaco en el tumor, reduciendo la exposición del mismo sobre las células sanas, mejorando la seguridad del tratamiento [40]. Otros autores como Rahimkhoei et al., Aljabali et al., y Nadaf et al. reportan que la funcionalización de las nanopartículas junto con moléculas de ácido fólico o el ácido siálico es otra estrategia efectiva en el mejoramiento de la selectividad, liberación del fármaco y en la mitigación de la toxicidad sistémica [13][16][35].

El cáncer de mama, siendo una enfermedad heterogénea, requiere de terapias adaptadas a subtipos específicos (Luminal A, Luminal B, HER2+, triple negativo). Sin embargo, muchas de las nanopartículas reportadas en la literatura todavía se enfocan en modelos generalizados y no en subtipos específicos, lo cual representa un área de oportunidad futura. Por esta razón la mayoría de investigaciones implementan la combinación de tratamientos, como es el caso de la quimioterapia con la inducción de ROS o la terapia fototérmica, debido a que las nanopartículas pueden incrementar significativamente la eficacia de procedimiento de quimioterapia al inducir estrés oxidativo y, en determinados casos, la hipertermia local [19][21]. Autores como Roy et al., y Liu et al., han utilizado de nanopartículas metálicas (cobre y oro), con el objetivo de la generación de mecanismos de acción simultáneos, lo que permite ofrecer tratamientos más eficientes y reducción de los efectos secundarios [15] [21].

4.2. Métodos de obtención y caracterización

Dentro de los métodos para la obtención de nanopartículas más utilizados se encuentran: la reducción química, la nanoprecipitación y la evaporación del solvente, los cuales confieren características específicas dependientes de los parámetros empleados, tales como: la concentración de los reactivos, la temperatura, el pH y la velocidad de adición de los reactivos [18] [20] [22].

Según Sanchita et al., el método de reducción química basado en la transformación de iones metálicos en solución a su estado elemental, mediante el uso de agentes reductores, tales como: el citrato de sodio o el borohidruro de sodio, brinda la ventaja sobre el control preciso de la morfología y tamaño de las partículas [18], lo cual es indispensable como propiedad de las nanopartículas sobre la capacidad de liberación del fármaco, por lo que la optimización del método influye directamente en la efectividad del complejo nanopartícula y fármaco durante el tratamiento. Niloofar et al., (2024) sugiere que factores como la concentración del agente reductor, la relación molar entre los reactivos, la temperatura y el tiempo de agitación influyen directamente en la nucleación y el crecimiento de las partículas, donde un incremento sobre la concentración del agente reductor favorece la formación de un mayor número de núcleos, confiriéndole como consecuencia la obtención de nanopartículas de tamaños más pequeños. Así mismo, los autores afirman que temperaturas elevadas pueden provocar la coalescencia, dando lugar a morfologías específicas [18] [19].

Por otro lado, los autores Pallavi et al. y Yan et al., indican que el método de nanoprecipitación, permite la obtención de partículas sólidas a partir de una solución sobresaturada, basados en la inducción de la nucleación y el crecimiento controlado de partículas, dependiente de los parámetros de la concentración de los precursores, pH, temperatura y velocidad de adición de reactivos. Este método es empleado con frecuencia debido a su bajo costo y escalabilidad del proceso, convirtiéndolo en una alternativa para la obtención de nanomateriales indispensables en aplicaciones biomédicas, donde la evidencia científica reporta la producción de nanopartículas que mejoran la estabilidad y la eficiencia del principio activo [21]. Debido a lo expuesto anteriormente, la nanoprecipitación fue un método frecuentemente reportado en los artículos revisados, aunque cabe aclarar que la elección del método depende de la naturaleza del material y del fármaco a encapsular. Por ejemplo, para fármacos hidrofílicos encapsulados en polímeros biodegradables, técnicas como la doble emulsión-evaporación de solvente resultan más apropiadas.

Andreia et al., y Lina et al. indican que el método de emulsión y evaporación del solvente, el cual implica disolver un polímero en un disolvente orgánico, seguido del proceso de emulsificación en una fase acuosa y la eliminación controlada del disolvente mediante evaporación, es considerado uno de los métodos eficaces en la fabricación de nanosistemas para la liberación controlada de fármacos, debido a que el proceso de obtención permite encapsular los compuestos hidrofóbicos, mejorando su biodisponibilidad, lo cual influye sobre el direccionamiento de la acción del ingrediente activo hacia células específica [22][23].

En lo que respecta a la caracterización de las nanopartículas, los estudios resaltan la importancia en la valoración de las propiedades fisicoquímicas, tales como el tamaño de partícula, la morfología, la estabilidad coloidal, la carga superficial, la eficiencia de encapsulación y el perfil de liberación de fármacos [24], debido a que esto permite asegurar la calidad y eficacia de las nanopartículas dependiente de la aplicación para la cual ha sido producida. Específicamente el tamaño de partícula, la carga superficial (Potencial Zeta) y la morfología son esenciales, ya que influyen directamente en la biodistribución, estabilidad y eficiencia de internalización celular de las nanopartículas. Para esto se emplean técnicas avanzadas tales como la dispersión dinámica de luz (DLS), la microscopía electrónica de transmisión (TEM), la microscopía electrónica de barrido (SEM) y la espectroscopía UV-Vis [24].

Shobhana et al., y Niloofar et al. concuerdan en que el tamaño y la distribución de las nanopartículas es el factor que influye directamente en la permeabilidad celular, la biodistribución y la eliminación de nanopartículas fuera del organismo, donde la técnica DLS es indispensable para la medición del tamaño hidrodinámico y la polidispersidad

de las nanopartículas [25]. Niloofar et al., caracteriza a las nanopartículas de tamaños entre 10-200 nm, como óptimas para las aplicaciones terapéuticas, como es el caso del tratamiento del cáncer, indicando que el presente rango de tamaño permite mejorar la permeabilidad y retención en los tejidos tumorales [19]. Otros autores, indican que la morfología también cumple una función indispensable en la interacción de las nanopartículas con células y biomoléculas, donde las técnicas de TEM y SEM permiten llevar a cabo el análisis de la forma y la estructura superficial de las nanopartículas. Las investigaciones recomiendan el uso de nanopartículas esféricas, debido a que suelen ser más estables que aquellas con estructuras irregulares, lo cual favorece la biodistribución y mitiga el proceso de eliminación por el sistema reticuloendotelial [39] [42].

Mariscal et al., y Mehta et al. indican que el Potencial Zeta, es otro de los parámetros claves para la valoración de la estabilidad coloidal e interacción con la membranas, los cuales sugieren que un valor superior a ±30 mV asegura una mayor estabilidad, debido a la repulsión electrostática entre partículas que mitiga el proceso de agregación y mejora la dispersión de estas en medios biológicos [43][44]. Los autores también reportan que la estabilidad coloidal evaluada mediante estudios de sedimentación y variaciones en el tamaño y el potencial zeta, es una de las características indispensables que garantizan la funcionalidad en aplicaciones terapéuticas [45] [46]. De forma similar, la eficiencia de encapsulación de fármacos valorada a partir de técnicas de permiten la optimización de la dosis terapéutica, lo que mejora la eficacia del tratamiento [47] [48]. Por último, el perfil de liberación de fármacos analizado a partir de estudios in vitro por simulación en medios fisiológicos, ha permitido ajustar la cinética de liberación del ingrediente activo dependiente de las necesidades terapéuticas, lo que influye en la especificidad del fármaco y tratamiento [49] [50].

4.3. Perspectivas a futuro

La aplicación de nanopartículas en el tratamiento del cáncer de mama presenta evidencia científica y perspectivas prometedoras, referentes al potencial de mejora de la eficacia de los complejos de nanopartículas e ingredientes activos utilizados, los cuales poseen la capacidad de selectividad y liberación controlada del fármaco hacia las células tumorales, brindando una alternativa más eficiente y con menos efectos adversos en comparación a las terapias convencionales. Según los autores Tagde et al., y Rahimkhoei et al., las nanopartículas metálicas, poliméricas y lipídicas presentan evidencia sobre la mejora de la biodisponibilidad de los fármacos y la reducción de los efectos secundarios, al minimizar la exposición del ingrediente activo en las células sanas, los cuales representan avances que permiten desarrollar tratamientos más personalizados y menos invasivos [34][35].

No obstante, a pesar de los avances, la investigación futura debe centrarse en el abordaje de ciertos desafíos críticos, tales como: la biocompatibilidad y seguridad a largo plazo de las nanopartículas. Aunque las nanopartículas metálicas muestran un gran potencial terapéutico, también presentan riesgos asociados a la toxicidad en células no tumorales, por lo que se considera esencial el desarrollo de métodos que mejoren la selectividad y minimicen los efectos adversos, lo cual podría alcanzarse a partir de la funcionalización de las nanopartículas con moléculas específicas, como es el caso del ácido fólico [13][51]. Así mismo, los costos de producción y la complejidad de los métodos de obtención siguen siendo barreras significativas, especialmente en el escalado de la producción de nanopartículas poliméricas y lipídicas, donde debe ser considerado el establecimiento de métodos más sostenibles y rentables, que permitan una producción y accesible para su implementación clínica generalizada [17] [39]. Respecto a la línea de investigación sobre la obtención de nanopartículas, la evidencia sugiere la adopción de

procesos estandarizados para la caracterización [17] y el análisis de la optimización del proceso de producción en referencia a costos y liberación controlada de los nanosistemas, lo cual permitiría que las nanopartículas se conviertan en una opción terapéutica viable y accesible para una mayor cantidad de pacientes [17] [39].

5. Conclusiones

- Entre los tipos de nanopartículas, las poliméricas, sólidas lipídicas, proteicas e híbridas han demostrado ser las más prometedoras para aplicaciones clínicas, gracias a su biocompatibilidad, alta capacidad de funcionalización y potencial de generar estrategias más efectivas de localización a partir del microambiente tumoral.
- Aunque la nanoprecipitación como método de obtención de nanopartículas, es bastante usado y una buena alternativa en términos de costos y escalabilidad. No obstante, no existe un único método ideal, ya que la elección depende de las propiedades del fármaco y el diseño terapéutico específico. Adicionalmente, la caracterización de estos nanosistemas es indispensable ya que permite asegurar la calidad y eficacia de las nanopartículas dependiendo de la aplicación para la cual han sido producidas.
- La implementación de nanopartículas para el tratamiento del cáncer de mama sigue teniendo desafíos importantes como garantizar eficacia y seguridad suficiente en todas las fases clínicas, el escalamiento para la producción masiva y la estandarización en los métodos de caracterización para garantizar su calidad.

Financiación: Los costos y recursos usados para esta investigación fueron cubiertos por la Universidad El Bosque.

Agradecimientos:

Paula: A mi familia y amigos por su apoyo incondicional, y a mi tutora por su guía y valiosos conocimientos. Gracias a todos por contribuir a la realización de este trabajo.

Juliana: A mi familia por su constante respaldo y a mi tutora por su orientación y valiosos aportes. Mi gratitud para todos los que hicieron posible este trabajo.

Conflictos de Interés: Las autoras declaran no tener conflictos de intereses.

Anexo A (Tabla Sistemas nanoparticulados encontrados)

https://docs.google.com/document/d/131GqrKLfgyCEqX7TWN44ALn6sW-mIUcj/edit?usp=sharing&ouid=114530319611895524890&rtpof=true&sd=true

Anexo B (Tabla métodos de obtención de cada sistema de nanopartículas utilizados en los artículos seleccionados)

https://docs.google.com/document/d/1NuVux-X_ygtpkZ5PfoL3Dxp4pkQyVCLE8gRHGZXqwVI/edit?usp=sharing

Anexo C (Tabla métodos de caracterización utilizados en los artículos seleccionados)

https://docs.google.com/document/d/1b2qkovW1GEuDZO-uDPBZnBHF6oQMvnpmxLCoOsI90Mo/edit?usp=sharing

Anexo D (Matriz Excel)

https://1drv.ms/x/c/3cc52b9ec7709559/EfZQRQV7QC1EvGkGiCWxvXEBYG3Ub2YBXD4-Z4KN8ITT8A?e=fcZRzK

Referencias

1. Choi, L. Cáncer de mama. MSD Manual. Recuperado el 19 de abril de 2024, de Cáncer de mama - Ginecología y obstetricia - Manual MSD versión para profesionales (msdmanuals.com)
2. Sanchez, Catherine. Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: Fisiopatología del cáncer. Revista Médica Clínica Las Condes. 24. 553-562. 10.1016/S0716-8640(13)70659-X.
3. Organización Mundial de la Salud (OMS). Cáncer de mama. Recuperado el 29 de febrero de 2024, de https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer
4. CAC & Gobierno de Colombia. Día mundial de la lucha contra el cáncer de mama 2023. Recuperado el 29 de febrero de 2024, de https://cuentadealtocosto.org/cancer/dia-mundial-de-la-lucha-contra-el-cancer-de-mama-2023/
5. American Cancer Society. Quimioterapia contra el cáncer de seno. Recuperado el 29 de febrero de 2024, de https://cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-seno/tratamiento/quimioterapia-para-elcancer-de-seno.html#:~:text=Diarrea,a%20los%20nervios%20a%20continuaci%C3%B3n
6. Mirza, Z., & Karim, S. Nanoparticles-based drug delivery and gene therapy for breast cancer: recent advancements and future challenges. *Seminars in Cancer Biology*. doi:10.1016/j.semcancer.2019.10.020
7. Bahrami, B., Hojjat-Farsangi, M., Mohammadi, H., Anvari, E., Ghalamfarsa, G., Yousefi, M., & Jadidi-Niaragh, F. Nanoparticles and targeted drug delivery in cancer therapy. *Immunology Letters*, 190, 64–83. doi:10.1016/j.imlet.2017.07.015
8. EMA. Abraxane, INN-paclitaxel. Ficha Técnica. Recuperado el 8 de marzo de 2024, de https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2014/20141027130005/anx_130005_es.pdf
9. BC Cancer Drug Manual. Paclitaxel, nanoparticle, albumin-bound (NAB) monograph. Recuperado el 8 de marzo de 2024, de http://www.bccancer.bc.ca/drug-databasesite/Drug%20Index/Paclitaxel%20NAB_monograph.pdf
10. BC Cancer Agency. Doxorubicin pegylated liposomal. Bccancer.bc.ca. Recuperado el 8 de marzo de 2025, de http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Doxorubicin%20pegylated%20liposomal_monograph.pdf
11. Boix-Montesinos, P., Soriano-Teruel, P. M., Armiñán, A., Orzáez, M., & Vicent, M. J. The past, present, and future of breast cancer models for nanomedicine development. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 173, 306–330. https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.03.018
12. Oliveira, C., Gonçalves, C. S., Martins, E. P., Neves, N. M., Reis, R. L., Costa, B. M., Silva, T. H., & Martins, A. Fucoidan/chitosan nanoparticles functionalized with anti-ErbB-2 target breast cancer cells and impair tumor growth in vivo. *International Journal of Pharmaceutics, 2021, 600*(120548), 120548. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120548
13. Aljabali, A. A. A., Obeid, M. A., Bakshi, H. A., Alshaer, W., Ennab, R. M., Al-Trad, B., Al Khateeb, W., Al-Batayneh, K. M., Al-Kadash, A., Alsotari, S., Nsairat, H., & Tambuwala, M. M. Synthesis, characterization, and assessment of anti-cancer potential of ZnO nanoparticles in an in vitro model of breast cancer. *Molecules* (Basel, Switzerland), 2022, 27(6), 1827. https://doi.org/10.3390/molecules27061827
14. Selvam Sathiyavimal, Esteban F Durán-Lara, Seerangaraj Vasantharaj, Mythili Saravanan, Amal Sabour, Maha Alshiekheid, Nguyen Thuy Lan Chi, Kathirvel Brindhadevi, Arivalagan Pugazhendhi. Green synthesis of copper oxide nanoparticles using Abutilon indicum leaves extract and their evaluation of antibacterial, anticancer in human A549 lung and MDA-MB-231 breast cancer cells. *Food and Chemical Toxicology*, Volume 168, 2022, 113330, ISSN 0278-6915, https://doi.org/10.1016/j.fct.2022.113330.
15. Roy, Arijit & Mitra, Sanchita & Sarkar, Sucheta & Sahu, Ranabir & Nandi, Gouranga & Karunakaran, Gauthaman & Dua, Tarun & Paul, Paramita. Biofabrication of ecofriendly copper oxide nanoparticles and their applications in breast cancer therapy. *Inorganic Chemistry Communications*. 2023, 160. 111917. 10.1016/j.inoche.2023.111917.
16. Arif Nadaf, Nazeer Hasan, Fauziya, Shadaan Ahmad, Akash Gupta, Dhara Jain, Khalid Imtiyaz, M. Moshahid Alam Rizvi, Gaurav Kumar Jain, Prashant Kesharwani, Farhan J. Ahmad. Leucocyte membrane camouflaged poly-lactic-co-glycolic acid (PLGA) nanoparticles containing cannabidiol and paclitaxel against breast cancer therapy. *Process Biochemistry*, Volume 142, July 2024, Pages 88-103. https://doi.org/10.1016/j.procbio.2024.04.007
17. Naveen Rajana, Padakanti Sandeep Chary, Valamla Bhavana, Rajeshwari Deshmukh, Komalatha Dukka, Anamika Sharma, Neelesh Kumar Mehra. Targeted delivery and apoptosis induction of CDK-4/6 inhibitor loaded folic acid decorated lipid-polymer hybrid nanoparticles in breast cancer cells. *Int J Pharm.* 2024 Feb 15;651:123787. doi: 10.1016/j.ijpharm.2024.123787. Epub 2024 Jan 4. PMID: 38184023.
18. Sanchita Tripathy, Shagufta Haque, Swapnali Londhe, Sourav Das, Caroline Celine Norbert, Yogesh Chandra, Bojja Sreedhar, Chitta Ranjan Patra. ROS mediated Cu[Fe(CN)5NO] nanoparticles for triple negative breast cancer: A detailed study in preclinical mouse model. *Biomaterials Advances*, Volume 160, June 2024, 213832. https://doi.org/10.1016/j.bioadv.2024.213832
19. Niloofar Asadi, Mahmoud Gharbavi, Hamed Rezaeejam, Alireza Farajollahi, Behrooz Johari. Zinc nanoparticles coated with doxorubicin-conjugated alginate as a radiation sensitizer in triple-negative breast cancer cells. *International Journal of Pharmaceutics*, Volume 659, 25 June 2024, 124285. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.124285

20. Pallavi C. Choudante, Jhansi Mamilla, Lalithya Kongari, Diana Díaz-García, Sanjiv Prashar, Santiago Gómez-Ruiz, Sunil Misra. Functionalized tin-loaded mesoporous silica nanoparticles for targeted therapy of triple-negative breast cancer: Evaluation of cytogenetic toxicity. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, Volume 94, April 2024, 105502. https://doi.org/10.1016/j.jddst.2024.105502
21. Yan Liu, Dan Zhang, Zongquan Zhang, Xiaoya Liang, Xi Yang, Nianhui Ding, Yu Nie, Chunhong Li. Multifunctional nanoparticles inhibit tumor and tumor-associated macrophages for triple-negative breast cancer therapy. *Journal of Colloid and Interface Science*, Volume 657, March 2024, Pages 598-610. https://doi.org/10.1016/j.jcis.2023.11.156
22. Andreia Granja, Rita Lima-Sousa, Cátia G. Alves, Duarte de Melo-Diogo, Cláudia Nunes, Célia T. Sousa, Ilídio J. Correia, Salette Reis. Multifunctional targeted solid lipid nanoparticles for combined photothermal therapy and chemotherapy of breast cancer. *Biomaterials Advances*, Volume 151, August 2023, 213443. https://doi.org/10.1016/j.bioadv.2023.213443
23. Lina Sun , Cuiling Zuo, Baonan Ma, Xinxin Liu, Yifei Guo, Xiangtao Wang, Meihua Han. Intratumoral injection of two dosage forms of paclitaxel nanoparticles combined with photothermal therapy for breast cancer. *Chinese Herbal Medicines*, Available online 20 June 2024. https://doi.org/10.1016/j.chmed.2024.06.001
24. Ramkrishna Sen, Julekha Kazi, Alankar Mukherjee, Biswajit Mukherjee. Folic acid-tripeptide-conjugated synthetic biodegradable nanoparticle-loaded with Ormeloxifene potentially inhibited breast cancer xenograft tumor. *Journal of Drug Delivery Science and Technology,* Volume 97, August 2024, 105750. https://doi.org/10.1016/j.jddst.2024.105750
25. N. Shobhana, N. Raghavendra Naveen, Prakash Goudanavar. Magnetic precision: Unleashing the therapeutic potential of paclitaxel-loaded nanoparticles in breast cancer treatment. *Oral Oncology Reports*, Volume 10, June 2024, 100283. https://doi.org/10.1016/j.oor.2024.100283
26. Urrejola, Madelein C, Soto, Liliam V, Zumarán, Consuelo C, Peñaloza, Juan Pablo, Álvarez, Beatriz, Fuentevilla, Ignacio, & Haidar, Ziyad S. Sistemas de Nanopartículas Poliméricas II: Estructura, Métodos de Elaboración, Características, Propiedades, Biofuncionalización y Tecnologías de Auto-Ensamblaje Capa por Capa (Layer-by-Layer Self-Assembly). *International Journal of Morphology*, 2016, 36(4), 1463-1471. https://dx.doi.org/10.4067/S0717-95022018000401463
27. Kaur I, Ellis LJ, Romer I, Tantra R, Carriere M, Allard S, Mayne-L'Hermite M, Minelli C, Unger W, Potthoff A, Rades S, Valsami-Jones E. Dispersion of Nanomaterials in Aqueous Media: Towards Protocol Optimization. J Vis Exp. 2017 Dec 25;(130):56074. doi: 10.3791/56074. PMID: 29364209; PMCID: PMC5908381.
28. Stetefeld J, McKenna SA, Patel TR. Dynamic light scattering: a practical guide and applications in biomedical sciences. Biophys Rev. 2016 Dec;8(4):409-427. doi: 10.1007/s12551-016-0218-6. Epub 2016 Oct 6. PMID: 28510011; PMCID: PMC5425802.
29. Thermo Fisher Scientific Inc. Microscopios electrónicos. [Online]. Recuperado el 3 de abril de 2024, de https://www.thermofisher.com/co/en/home/materials-science/learning-center/applications/sem-tem-difference.html
30. Betancur C., Bibiana, Jiménez G., David M., & Linares, Balmes g. Potencial zeta (zeta) como criterio de optimización de dosificación de coagulante en planta de tratamiento de agua potable. *Dyna*, 2022, 79(175), 166-172. Retrieved April 03, 2025, from http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0012-73532012000500020&lng=en&tlng=es.
31. Carissimi G, Montalbán MG, Víllora G, Barth A. Direct Quantification of Drug Loading Content in Polymeric Nanoparticles by Infrared Spectroscopy. Pharmaceutics. 2020 Sep 23;12(10):912. doi: 10.3390/pharmaceutics12100912. PMID: 32977658; PMCID: PMC7598274.
32. Neil P. Desai & Patrick Soon-Shiong. (2020). Breast cancer therapy based on hormone receptor status with nanoparticles comprising taxane. US10682420B2. Abraxis Bioscience LLC. https://patentimages.storage.googleapis.com/50/2a/c8/be534d8f401b76/US10682420.pdf
33. Gerald F. Swiss, Jesse vetomir, N. Markovic & Wendy K. Nevala. Methods of treating triple-negative breast cancer using compositions of antibodies and carrier proteins. US11872205B2. Research Mayo Foundation For Medical Education And Vavotar Life Sciences LLC Mayo Foundation for Medical Education and Research. https://patentimages.storage.googleapis.com/66/24/62/97d658d00b1c69/US11872205.pdf
34. Tagde, P., Najda, A., Nagpal, K., Kulkarni, G. T., Shah, M., Ullah, O., Balant, S., & Rahman, M. H. Nanomedicine-Based Delivery Strategies for Breast Cancer Treatment and Management. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(5), 2856. https://doi.org/10.3390/ijms23052856
35. V. Rahimkhoei, A.H. Alzaidy, M.J. Abed, S. Rashki, M. Salavati-Niasari, Advances in inorganic nanoparticles-based drug delivery in targeted breast cancer theranostics, *Adv. Colloid Interface Sci.* 329 (2024) 103204.
36. N. Rajana, A. Mounika, P.S. Chary, V. Bhavana, A. Urati, D. Khatri, S.B. Singh, N. K. Mehra, Multifunctional hybrid nanoparticles in diagnosis and therapy of breast cancer, *J. Control. Release* 352 (2022) 1024–1047.
37. Arijit Prosad Roy, Sanchita Mitra, Sucheta Sarkar, Ranabir Sahu, Gouranga Nandi, Gauthaman Karunakaran, Tarun Kumar Dua, Paramita Paul. Biofabrication of ecofriendly copper oxide nanoparticles and their applications in breast cancer therapy, *Inorganic Chemistry Communications,* Volume 160, 2024, 111917, ISSN 1387-7003, https://doi.org/10.1016/j.inoche.2023.111917
38. Suvadeep Mal, Subhasis Chakraborty, Monalisa Mahapatra, Kakarla Pakeeraiah, Suvadra Das,Sudhir Kumar Paidesetty and Partha Roy. Tackling breast cancer with gold nanoparticles: twinning synthesis and particle engineering with efficacy. *Nanoscale Advances* Volume 6, Issue 11, 29 May 2024, Pages 2766-2812. https://doi.org/10.1039/d3na00988b
39. Yun Lu, Lan Chen, Zhouxue Wu, Ping Zhou, Jie Dai, Jianmei Li, Qian Wen, Yu Fan, Fancai Zeng, Yue Chen, Shaozhi Fu. Self-driven bioactive hybrids co-deliver doxorubicin and indocyanine green nanoparticles for chemo/photothermal

therapy of breast cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, Volume 169, 31 December 2023, 115846. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115846

40. S.S. Kunde, S. Wairkar, Targeted delivery of albumin nanoparticles for breast cancer: a review, Colloids Surf. B Biointerfaces 213 (2022), 112422.

41. Yeruva Sri Pooja, Naveen Rajana, Rati Yadav, Lakshmi Tulasi Naraharisetti, Chandraiah Godugu, Neelesh Kumar Mehra. 5(2024). Design, development, and evaluation of CDK-4/6 inhibitor loaded 4-carboxy phenyl boronic acid conjugated pH-sensitive chitosan lecithin nanoparticles in the management of breast cancer. International Journal of Biological *Macromolecules,* Volume 258, Part 1, February 2024, 128821. https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.128821

42. Weiwei Ma, Qiufeng Zhao, Shilong Zhu, Xinyue Wang, Chuangchuang Zhang, Daming Ma, Na Li and Yanyan Yin. Construction of glutathione-responsive paclitaxel prodrug nanoparticles for image-guided targeted delivery and breast cancer therapy. *RSC Advances*, Volume 14, Issue 18, 16 April 2024, Pages 12796-12806. https://doi.org/10.1039/d4ra00610k

43. Mariscal Suphalak KhamruangPavimol AngsantikulPang ZhiqingNasongkla noruegoRusnah Syahila Duali HussenSoracha D. Thamphiwatana. Biomimetic Targeted Theranostic Nanoparticles for Breast Cancer Treatment. *Molecules,* volumen 27 número 19 (2022) págs: 6473. https://doi.org/10.3390/molecules27196473

44. M. Mehta, T.A. Bui, A. Care, W. Deng, Targeted polymer lipid hybrid nanoparticles for in-vitro siRNA therapy in triple-negative breast cancer, *Journal of Drug Delivery, Science and Technology, 2024,* https://doi.org/10.1016/j.jddst.2024.105911.

45. ATCC. MCF7-HTB-22. [Online]. Recuperado el 10 de marzo de 2025 de https://www.atcc.org/products/htb-22#detailed-product-information

46. Sadremomtaz, A., & Dalili, N. Investigating the effects of gold and titania nanoparticles in the treatment of breast cancer using a compressed breast phantom in the presence of high intensity low mono-energetic x-ray radiation. *Biomedical Physics & Engineering Express*, 9(4). https://doi.org/10.1088/2057-1976/acd386

47. Moin, A., Wani, S. U. D., Osmani, R. A., Abu Lila, A. S., Khafagy, E.-S., Arab, H. H., Gangadharappa, H. V., & Allam, A. N. Formulation, characterization, and cellular toxicity assessment of tamoxifen-loaded silk fibroin nanoparticles in breast cancer. *Drug Delivery*, 2021, 28(1), 1626–1636. https://doi.org/10.1080/10717544.2021.1958106

48. Passos, J. S., Lopes, L. B., & Panitch, A. Collagen-binding nanoparticles for paclitaxel encapsulation and breast cancer treatment. *ACS Biomaterials Science & Engineering,* 2023, 9(12), 6805–6820. https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.3c01332

49. Escareño, N., Hassan, N., Kogan, M. J., Juárez, J., Topete, A., & Daneri-Navarro, A. Microfluidics-assisted conjugation of chitosan-coated polymeric nanoparticles with antibodies: Significance in drug release, uptake, and cytotoxicity in breast cancer cells. *Journal of Colloid and Interface Science*, 2021, 591, 440–450. https://doi.org/10.1016/j.jcis.2021.02.031

50. Song, Y., Bugada, L., Li, R., Hu, H., Zhang, L., Li, C., Yuan, H., Rajanayake, K. K., Truchan, N. A., Wen, F., Gao, W., & Sun, D. Albumin nanoparticle containing a PI3Kγ inhibitor and paclitaxel in combination with α-PD1 induces tumor remission of breast cancer in mice. *Science Translational Medicine,* 2022, 14(643), eabl3649. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abl3649

51. V. Rahimkhoei, A.H. Alzaidy, M.J. Abed, S. Rashki, M. Salavati-Niasari, Advances in inorganic nanoparticles-based drug delivery in targeted breast cancer theranostics, *Adv. Colloid Interface* Sci. 329 (2024) 103204.