



Universidad Autónoma del Estado de México

**“APLICACIONES CONTEMPORÁNEAS DE
NANOMATERIALES EN CIENCIAS
ODONTOLÓGICAS”**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
CIRUJANO DENTISTA**

PRESENTA

P.C.D. LEONARDO DÍAZ CASTRO

DIRECTOR DE TESIS

DR. EN O. ROGELIO JOSÉ SCOUGALL VILCHIS

REVISORES DE TESIS

DRA. EN C.S. LAURA EMMA RODRÍGUEZ VILCHIS

DRA. EN E.P. JUDITH ARJONA SERRANO



2022-2026

Toluca, México

Agosto 2023

ÍNDICE

Introducción	1
Objetivos	2
Material y Métodos	3
1. Historia de la Nanotecnología	4
2. Evolución Científica de la Nanotecnología	6
3. Unidades de Medición	9
4. Clasificación de las Nanoestructuras	12
Materiales de Dimensión Cero (0D).....	13
Materiales de Una Dimensión (1D).....	13
Materiales de Dos Dimensiones (2D)	13
Materiales de Tres Dimensiones (3D).....	13
Nanomateriales Metálicos.....	14
Nanomateriales de Óxidos Metálicos.....	14
Nanomateriales Compuestos.....	15
Nanomateriales Basados en Carbono	15
Nanomateriales Cerámicos.....	15
Nanomateriales Basados en Lípidos	16
Nanomateriales Basados en Polímeros.....	16
Nanomateriales Core-shell	16
5. Propiedades de los Nanomateriales	17
Propiedades Ópticas.....	17
Propiedades Magnéticas	18
Propiedades Electrónicas	19
Efectos de Confinamiento Cuántico.....	19
Efectos en la Superficie	20
Reactividad Catalítica	20
6. Síntesis de las Nanoestructuras	20

Molido Mecánico.....	21
Electrohilado	21
Litografía.....	21
Pulverización Catódica	22
Arco de Descarga.....	22
Ablación Láser	23
Deposición de Vapor Químico	23
Métodos Solvotermales e Hidrotermales	24
Método Sol-gel.....	24
Métodos de Plantillas Blandas y Duras.....	25
7. Aplicaciones de la Nanotecnología en Ciencias de la Salud.....	27
Nanotecnología en el Diagnóstico de Enfermedades	30
Avances recientes en el Campo de Diagnóstico Molecular Basado en Nanomateriales.....	31
Nanopartículas de Oro.....	31
Puntos Cuánticos.....	34
Nanopartículas Basadas en Grafenos	35
Avances de la Nanotecnología en el Campo de la Terapéutica	36
Nanopartículas Antimicrobianas	37
Nanoteragnóstica.....	37
Nanopartículas Liposomales.....	39
Nanopartículas Poliméricas	41
Nanopartículas Basadas en Dendrímeros	43
8. Usos de la Nanotecnología en Ciencias Odontológicas	43
Nanobiomateriales en Odontología Restauradora.....	44
Composites Antibacterianos	46
Nanopartículas de Plata	46
Nanopartículas de Óxido de Zinc	50
Nanopartículas de Dióxido de Titanio.....	51
Composites con Capacidad Remineralizante	53
Nanopartículas de Fosfato de Calcio.....	53

Nanopartículas de Fluoruro de Calcio	55
Composites con Nanopartículas de Relleno	56
Nanobiomateriales en Endodoncia	61
Estrategias de irrigación	61
Nanopartículas de plata.....	62
Nanopartículas de Quitosano	64
Medicamentos Intra-Conducto.....	65
Nanopartículas de Hidróxido de Calcio	65
Nanopartículas Antimicrobianas	66
Nanopartículas Silicato de Calcio porosas	67
Materiales de Obturación y Selladores de Canales	68
Nanopartículas de Plata	68
Nanopartículas de Óxido de Zinc	68
Nanopartículas de Quitosano	69
Nanobiomateriales en Ortodoncia	70
Nanopartículas como Agentes Antimicrobianos	70
Nanomateriales como Lubricantes para Reducir la Fricción	71
Nanobiomateriales en Periodoncia	74
Nanoestructuras de Soporte para la Regeneración Alveolar.....	74
Manejo de la Hipersensibilidad.....	77
Conclusiones	78
Referencias Bibliográficas	79

Resumen:

Introducción: En el área de la salud, los nanomateriales han sido objeto de estudio con la finalidad de lograr diversas innovaciones en diferentes áreas, las cuales con el avance de la tecnología y la ciencia pueden mejorar la calidad de vida de los millones de pacientes alrededor del mundo. En el campo de las Ciencias Odontológicas, la nanotecnología ha cobrado un gran interés, por su potencial de aplicaciones en varios materiales dentales. Gracias a estos avances, se ha logrado mejorar algunas características de los materiales, a la fecha, se han logrado grandes resultados en el uso de la nanotecnología en las Ciencias Odontológicas.

Objetivo: El propósito del presente trabajo de tesis fue dar a conocer entre los cirujanos dentistas del área general, las aplicaciones de los nanomateriales en las ciencias odontológicas y crear un material para consulta de la comunidad odontológica.

Metodología: Se realizó una revisión bibliográfica sobre conocimientos generales de las aplicaciones de los nanomateriales en ciencias odontológicas. La búsqueda se realizó a través de Google Scholar, Scopus, NIH, Science Direct, MDPI, Dove Press para los artículos de revisión. Se seleccionaron 59 artículos científicos, 13 capítulos de libros y 3 páginas de internet.

Resultados: Se encontró información suficiente para presentar de manera clara y concisa las aplicaciones de los nanomateriales en ciencias odontológicas, la selección de la literatura actual puede acercar más a la comunidad odontológica a conocer más sobre este tema.

Conclusiones: A lo largo de este estudio, se ha demostrado que los nanomateriales ofrecen un amplio rango de posibilidades para mejorar y revolucionar los enfoques tradicionales en odontología. La capacidad de los nanomateriales para mejorar la resistencia de los materiales dentales, proporcionar propiedades antimicrobianas, promover la regeneración tisular y permitir una liberación controlada de medicamentos abre un horizonte emocionante en la búsqueda de soluciones más efectivas en el tratamiento y cuidado de la salud bucal.

Introducción

En nuestros tiempos el uso de nuevas tecnologías ha sido de gran interés para la comunidad científica, tal como el uso de nano materiales en ciencias odontológicas, esto para probar los cambios físicos y químicos producidos por la modificación a nivel molecular de los materiales.

Si bien la nanotecnología ha estado presente en nuestro entorno desde hace ya varios siglos, en las últimas décadas ha estado bajo el interés de distintos investigadores que buscan explotar en mayor medida las posibilidades en el uso de los nanomateriales, para poner a prueba sus propiedades y a partir de esto, lograr mejoras en varios aspectos en la naturaleza de los materiales ya sea dentales o médicos, así buscar mejoras en las cualidades físicas y químicas para obtener materiales de mejor calidad.

En el área de la salud, los nanomateriales han sido objeto de estudio con la finalidad de lograr innovaciones en diversas áreas, las cuales con el avance de la tecnología y la ciencia pueden mejorar la calidad de vida de los millones de pacientes alrededor del mundo.

En el campo de las Ciencias Odontológicas, la nanotecnología ha cobrado un gran interés, debido a su potencial de aplicaciones en varios materiales dentales; principalmente. Gracias a los grandes avances en este campo, se ha logrado mejorar algunas características de los materiales, si bien aún falta camino por recorrer en el área de la innovación; a la fecha, se han logrado grandes avances en el uso de la nanotecnología en las Ciencias Odontológicas.

Por lo anterior, el objetivo del presente trabajo de tesis será elaborar un documento de utilidad para el odontólogo de práctica general acerca de las diversas aplicaciones que tienen los nanomateriales en ciencias odontológicas, además de dar difusión a aquellos odontólogos que tengan interés en esta área de la odontología.

Objetivos

Objetivo general:

Elaborar un documento de utilidad dirigido al odontólogo de práctica general que permita conocer las diversas aplicaciones de los nanomateriales en ciencias odontológicas.

Objetivos específicos:

1. Realizar una revisión sobre la bibliografía existente acerca de las diversas aplicaciones que presentan los nanomateriales en ciencias odontológicas.
2. Dar una mayor difusión acerca de los nanomateriales en ciencias odontológicas para el cirujano dentista de práctica general, mediante la elaboración de un documento práctico y de fácil acceso que contenga información relacionada a las aplicaciones de los nanomateriales.

Material y Métodos

Se realizó un estudio referencial de la bibliografía sobre el tema, en publicaciones de internet, libros y artículos científicos disponibles sobre la aplicación de nanomateriales en ciencias odontológicas.

La búsqueda en Google del término “Aplicaciones de nanomateriales en ciencias odontológicas” tiene alrededor de 23,300 resultados, lo cual es un indicativo de la amplia cantidad de información que se puede encontrar en Internet; de igual manera al introducir este término en buscadores académicos como PubMed, Elsevier, Google Scholar, se pueden encontrar alrededor de 356 libros, 151 revistas y 169 páginas web que contienen información acerca del tema.

Se seleccionaron 59 artículos científicos, 13 capítulos de libros y 3 páginas de Internet, considerando la actualidad y relevancia de la información contenida en relación con el objetivo de la investigación.

Tipo de estudio: Se realizó un estudio observacional, descriptivo, que consistió en la revisión bibliográfica del tema.

Ámbito de estudio: Literatura científica actual (2015 – 2022).

Análisis de datos: Se realizó la observación y clasificación de la información.

1. Historia de la Nanotecnología

Si bien la nanotecnología como una ciencia es relativamente reciente, desde hace siglos ya tenía una presencia en nuestro entorno, aunque no como una ciencia, sino como una práctica que varias culturas tenían para elaborar diversos instrumentos que contaban con diversas características que, de no haber sido modificadas a escala nanométrica, no serían posibles.

Los primeros usos conocidos de la nanotecnología, o el uso de nanomateriales, se remonta al siglo IX A.C., uno de los primeros registros conocidos de las nanopartículas fue hecho por artesanos en Mesopotamia. El propósito fue para generar un efecto brillante en la superficie de piezas cerámicas, incluso se han encontrado cerámicas de la Edad Media y el renacimiento, que con frecuencia contienen este distintivo brillo metálico.

Este efecto brillante se obtiene mediante la presencia de nanopartículas de plata y cobre dispersas homogéneamente en la matriz vítrea (Figura 1).^{1,2}

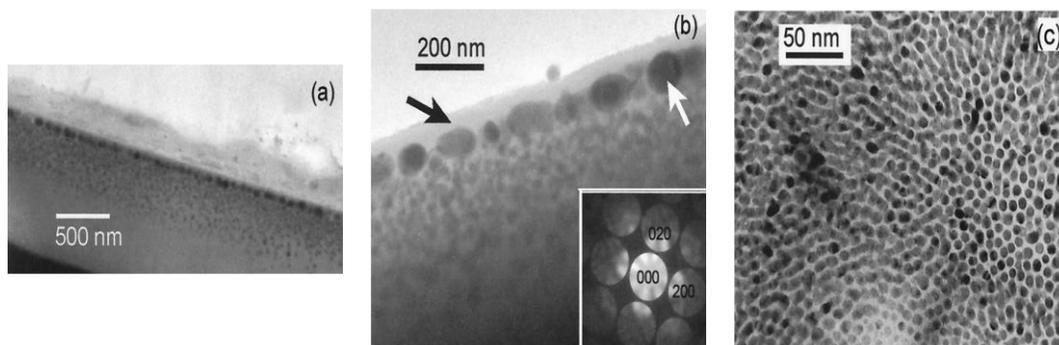


Figura 1. Imágenes de microscopía de transmisión de electrones de un brillo cobrizo de Paterna, de alrededor del siglo XIV ((a) estructura completa de la capa lustrosa y (b) aumento de la capa externa; el recuadro corresponde al patrón de la difracción de haz convergente de una partícula de cobre). (c) imagen de microscopía de transmisión de electrones de la parte interna de un brillo dorado de Deruta, de alrededor del siglo XV.

En: Pérez J, Molera J, Larrea A, Pradell T, Vendrell-Saz M. Luster Pottery from the Thirteenth Century to the Sixteenth Century: A Nanostructured Thin Metallic Film. *J. Am. Ceram. Soc.* 2001; 84 (2): 442 - 446.

Durante el siglo IV A.C. vidrieros romanos fabricaban piezas que contenían metales a escala nanométrica inmersos dentro del material vitreo empleado para su fabricación.

Un artefacto de este periodo llamado Copa de Licurgo está fabricado de vidrio que contiene nanopartículas de oro y plata, la presencia de estas nanopartículas le aporta la característica de que su color cambie de un tono verde a rojo oscuro cuando una fuente de luz brilla a través de ella (Figura 2).³



Figura 2. Fotografías de La Copa de Licurgo, donde se aprecian distintas tonalidades de color debido a las condiciones de iluminación de la copa.

En:

https://www.britishmuseum.org/collection/object/H_1958-1202-1

En el año 1990, empleando el uso de un Microscopio de Transmisión de Electrones se logró explicar dicho efecto de dichroísmo. Se llegó a la conclusión de que la copa cambia su tonalidad debido a la presencia de nanopartículas con diámetros de 50-100nm. Análisis realizados por medio de rayos X mostraron que estas nanopartículas son de aleación de plata y oro, con una proporción de 7:3, conteniendo en adición 10% de partículas de cobre dispersas en la matriz del vidrio. Las nanopartículas de oro producen la tonalidad roja debido a la absorción de la luz con longitudes de onda aproximadamente de 520nm, mientras que la tonalidad verde está asociada con la dispersión de la luz ocasionada por nanopartículas de plata de tamaños mayores a 40nm.⁴

Otro uso de las nanopartículas empleado por civilizaciones fue el pigmento Azul Maya, el cual fue ampliamente utilizado en áreas como alfarería, escultura y murales durante periodo Preclásico al Colonial (Figura 3); con una distribución en su uso que abarca desde el norte de Yucatán, las tierras altas de Guatemala y el centro de México.^{5,6}



Figura 3. Fotografía de una pintura mural en la Zona Arqueológica de Cacaxtla, Tlaxcala, México, donde se aprecian los pigmentos azul maya claro y oscuro. Foto: Giacomo Chiari

En: Chiari G, Giusteto R, Carson D. Azul maya: una maravillosa nanotecnología precolombina. *Boletín de monumentos históricos*. 2008; 3 (12): 39-48.

Este pigmento es el resultado de una compleja combinación de materiales que incluye una cerámica mineral llamada Palygorskita; la cual presenta una superficie nanoporosa, con los cuales se mezcla químicamente un tinte índigo, con el cual se crea un pigmento estable y resistente al ambiente.⁵

2. Evolución Científica de la Nanotecnología

Los eventos que marcaron el surgimiento de este campo de estudio, como lo conocemos el día de hoy, fueron de gran importancia para consolidar esta práctica como una ciencia que nos ayuda a comprender de mejor manera el comportamiento de la materia a nivel microscópico, pudiendo así dar varios usos que benefician no sólo al campo de la salud, sino a múltiples áreas del conocimiento donde se existen

múltiples posibilidades para introducir al ámbito global tecnologías novedosas mediante enfoques diversos.

Desde los Siglos XVIII y XIX se comenzó a desarrollar una nueva tecnología, avanzada para la época, la cual dependía de la fabricación de nanopartículas de plata fotosensibles, así es como surgió la fotografía. La película fotográfica es una emulsión, una fina capa de gelatina que contiene haluros de plata, como bromuro de plata y una base de acetato de celulosa transparente, la luz descompone los haluros de plata produciendo nanopartículas de plata, que corresponden a los píxeles de la imagen, de esta forma podemos concluir que la tecnología basada en nanomateriales existía desde hace ya bastantes años.⁷

La historia de la nanotecnología moderna comienza en el año de 1960, con el físico americano y ganador del premio Nobel, Richard Feynmann que durante la reunión anual de la Sociedad Americana de Física, presentó una lectura llamada “There’s Plenty of Room at the Bottom”, o “Hay Bastante Espacio en el Fondo”, en el Instituto de Tecnología de California (Caltech), donde describe la visión de emplear máquinas, para fabricar máquinas aún más pequeñas hasta un nivel molecular.^{8,9}

En el año de 1974, alrededor de 15 años después de la lectura realizada por el físico Richard Feynmann, un científico japonés, profesor de la Universidad de Ciencias de Tokio, Norio Taniguchi, fue el primero en usar la palabra “nanotecnología”, definiéndolo como “El procedimiento de separación, consolidación y deformación de materiales átomo por átomo, o molécula por molécula”.¹⁰

En el año 1981 se realizó un gran progreso en el campo de la nanotecnología desde las ideas de Richard Feynman, cuando los físicos Gerd Binnig y Heinrich Rohrer inventaron un nuevo tipo de microscopio en los laboratorios de investigación de International Business Machines (“IBM” por sus siglas en inglés) en Zúrich, trayendo por primera vez el Microscopio de Efecto Túnel (“STM” por sus siglas en inglés). Gracias a su invención, en el año 1986, se les otorgó el Premio Nobel en Física; además de que su invento condujo al desarrollo del Microscopio de Fuerza Atómica y de los Microscopios de Sonda de Barrido, los cuales son los instrumentos de elección hoy en día de los investigadores de la nanotecnología.¹¹

Durante los años 80' se dio el periodo que podremos nombrar la época dorada de la nanotecnología, ya que fue en esta década donde se dio uno de los descubrimientos más importantes por parte de Richard Smalley, Harold Kroto y Robert Curl, quienes hallaron una nueva forma de cristalización geométrica del carbono llamada "Fullereno"; estas esferas de Carbono con fórmula C60 o C70 fueron formadas mediante la evaporación de grafito dentro de una atmósfera inerte, desarrollando así una nueva química del carbono, creando la posibilidad de desarrollar nuevos componentes orgánicos (Figura 4). Algunos años después, en 1991, el Profesor Sumio Iijima, con la ayuda de un Microscopio de Transmisión de Electrones observó tubos de carbono que presentaban gran fuerza y flexibilidad, que hoy en día se emplearían como fibras en polímeros para mejorar propiedades mecánicas, térmicas y eléctricas de ciertos materiales.^{12,13}

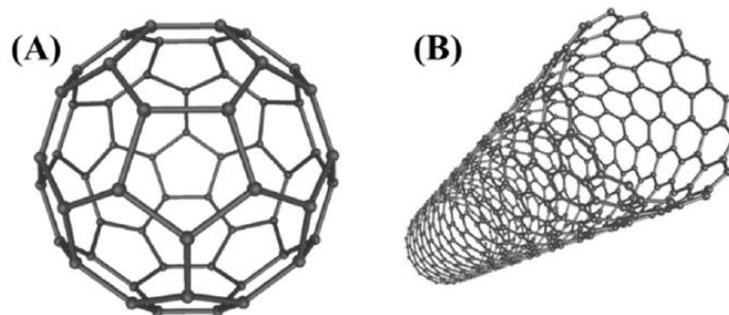


Figura 4. Esquema de un Fullereno C60 (A), y de un Nanotubo de carbono (B).⁴

En: Bayda S, Adeel M, Tuccirdani T, Cordani M, Rizzolio F. *The History of Nanoscience and Nanotechnology: From Chemical - Physical Applications to Nanomedicine*. MDPI. 2020; 25(1): 112.

Además de este descubrimiento, se dio un avance en el establecimiento de la nanotecnología como una ciencia, cuando el profesor Eric Drexler del Instituto de Tecnología de Massachusetts, en su libro publicado en 1986 "Engines of Creation: The Coming Era of Nanotechnology" utilizó ideas de Richard Feynman y Taniguchi.¹⁰

Años después, en 1990, Don Eigler y su equipo de trabajo en IBM emplearon un microscopio de efecto túnel, esto para manipular 35 átomos individuales de xenón sobre una superficie de Níquel, con el objetivo de formar las letras del logo de "IBM" (Figura 5); este microscopio fue inventado para visualizar superficies a una escala

atómica; sin embargo, la corriente eléctrica de este microscopio permite selectivamente inducir o romper enlaces químicos, fue de esta manera que se utilizó como una herramienta para manipular los átomos de xenón y crear una estructura a voluntad del humano.^{11, 14}

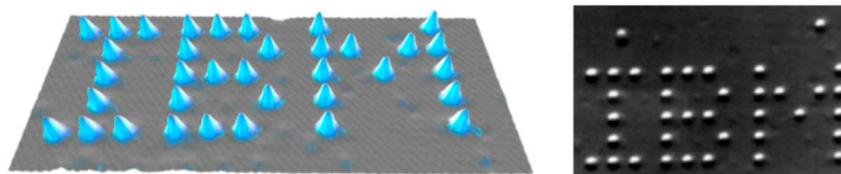


Figura 5. Átomos de Xenón posicionados sobre una superficie de Nickel usando un Microscopio de Efecto Túnel para formar el logo de "IBM".¹¹

En: Bayda S, Adeel M, Tuccirdani T, Cordani M, Rizzolio F. The History of Nanoscience and Nanotechnology: From Chemical - Physical Applications to Nanomedicine. MDPI. 2020; 25(1): 112.

Con la llegada del siglo XXI, el interés en el campo emergente de las nanociencias y nanotecnología tuvo un gran incremento. En los Estados Unidos de Norteamérica, el discurso de Richard Feynman y su concepto de la manipulación de la materia a un nivel atómico, jugaron un papel importante en la formación de prioridades dentro de los intereses de la ciencia. El presidente Bill Clinton abogó por la financiación de la investigación en estas tecnologías emergentes, durante un discurso en Caltech, el 21 de enero del 2000; 3 años después, el presidente George W. Bush promulgó la ley de investigación y desarrollo de la nanotecnología del siglo XXI. Esta legislación hizo la investigación en nanotecnología una prioridad nacional, y creó la Iniciativa Nacional de Nanotecnología (NNI). De esta manera los Estados Unidos, fue la primera nación en tener una iniciativa financiada por el gobierno, seguida por la Unión Europea, Japón y Corea del Sur, quienes realizaron inversiones en sus programas nacionales de nanotecnología.¹⁰

3. Unidades de Medición

De acuerdo con el Sistema Internacional de Unidades (SI por su abreviatura), existen 20 múltiplos y submúltiplos decimales en forma de prefijo que se pueden

aplicar a cada unidad para expresar cantidades ya sea muy grandes, o muy pequeñas.¹⁵

El prefijo “nano” se deriva de una palabra griega que significa “enano” y se refiere a una reducción de tamaño de 10^{-9} veces sobre una unidad determinada (Tabla 1).¹⁵

Tabla 1. Prefijos del SI donde se observan los prefijos y sus múltiplos correspondientes.

Nombre del Prefijo	Símbolo	Factor de Multiplicación
Deci	d	10^{-1}
Centi	c	10^{-2}
Mili	m	10^{-3}
Micro	μ	10^{-6}
Nano	n	10^{-9}
Pico	p	10^{-12}
Femto	f	10^{-15}
Atto	a	10^{-18}
Zepto	z	10^{-21}
Yocto	y	10^{-24}

Fuente: <https://www.bipm.org/en/measurement-units/si-prefixes>

De esta forma un nanómetro representa una mil millonésima parte de un metro, así como la millonésima parte de un milímetro. A manera de comparación, el diámetro de un cabello humano es de aproximadamente $50\mu\text{m}$, lo que quiere decir que un objeto de 50nm es de un tamaño de $1/1000$ parte del grosor de un cabello. Un nanómetro cúbico es apenas 20 veces el tamaño de un átomo individual.

En la nano escala, los materiales demuestran distintas propiedades diferentes a las moléculas y a los materiales macroscópicos, con todas las propiedades físicas y químicas asociadas. Así, por cada material de la misma composición química, pero de distinto tamaño, una multitud de diferencias físicas y químicas se esperan siempre que el tamaño sea distinto. Estas diferencias se relacionan con la estructura espacial y las formas, con los cambios de fase, las energías, la estructura electrónica y la reactividad química. En la figura 6 se puede observar una escala de diferentes nanoestructuras y componentes biológicos de relevancia.¹⁶

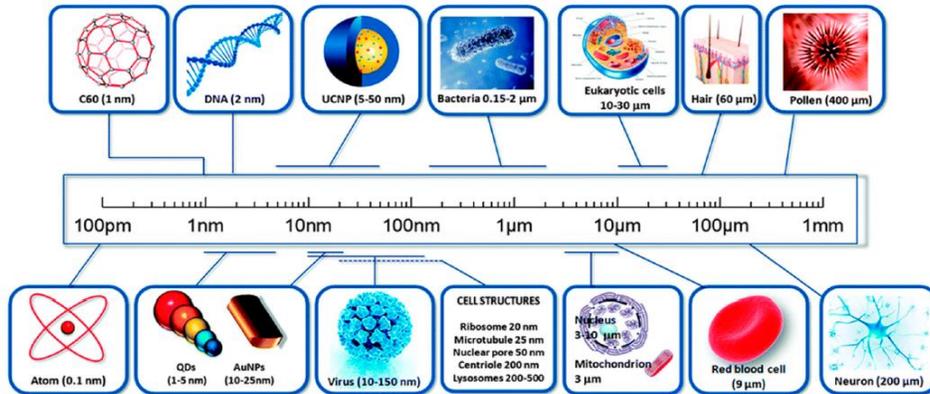


Figura 6. Escala de comparación de los tamaños de diversos nanomateriales y nanoestructuras.¹⁶

En: Mansoori G, Fauzi Soelaiman T. *Nanotechnology - An Introduction for the Standards Community*. JASTM Int. 2005; 2: 1 - 22.

La nanotecnología representa la apoteosis del hombre en la búsqueda de comprender el mundo y usar esa comprensión para propósitos prácticos. Una definición corta de la nanotecnología podría ser “tecnología atómicamente precisa”, y gira en torno a la visión de construir átomo por átomo, controlando la arquitectura, composición y, por lo tanto, las propiedades físicas de los materiales con una resolución atómica.¹⁷

Debemos realizar una distinción entre aquello que es la Nanociencia y la Nanotecnología. La nanociencia se refiere al estudio de estructuras y moléculas en escala nanométrica dentro de un rango de 1 a 100 nm; y es considerada una convergencia de la física, ciencia de materiales y tecnología, la cual estudia la manipulación de los materiales a una escala atómica y molecular; en cambio la nanotecnología es la habilidad de observar, medir, manipular, unir, controlar y manufacturar la materia a una escala nanométrica, y la tecnología que utiliza en sus aplicaciones prácticas a la nanociencia, tal como dispositivos, etc.^{11,17}

4. Clasificación de las Nanoestructuras

Los nanomateriales pueden ser clasificados en distintos grupos basándose en diferentes criterios. De manera general se pueden categorizar por sus dimensiones, morfología, estado y composición química. De acuerdo con diversos criterios, los nanomateriales pueden ser clasificados por su dimensionalidad o por su morfología (Figura 7).^{18,19}

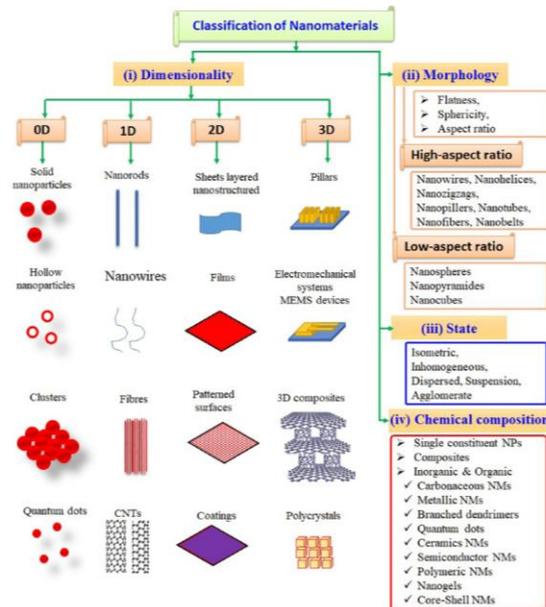


Figura 7. Representación esquemática de la clasificación de los nanomateriales basada en distintos criterios.

En: Saleh T. *Nanomaterials: Classification, properties, and environmental toxicities. Journal of Environmental Technology & Innovation. 2020; 20. 2-11.*

Las nanoestructuras constituyen un puente entre las moléculas y los sistemas macroscópicos individuales; son una nueva clase de materiales en los que por lo menos una de sus dimensiones es menor a 100nm. En estas nanoestructuras individuales se incluyen 6 grandes grupos: clústeres, puntos cuánticos, nanocristales, nanoalambres y nanotubos; mientras que el conjunto de nanoestructuras involucra arreglos, ensambles y superredes de nanoestructuras individuales.¹⁸

De acuerdo con el número de dimensiones que presentan los nanomateriales que se encuentran en el régimen nanométrico, estos pueden clasificarse en 4 tipos básicos, los cuales se mencionan a continuación:

Materiales de Dimensión Cero (0D)

En donde sus tres dimensiones se ubican en el régimen nanométrico. A esta corresponden las nanopartículas <10 nm, conocidas como “puntos cuánticos” además de nanorods, nanopartículas cúbicas, esféricas huecas y núcleo-caparazón.

Materiales de Una Dimensión (1D)

Tienen una longitud variable, conservan una sola dimensión en el régimen de los nanómetros, como es el caso de los nanoalambres, nanotubos y nanofibras.

Materiales de Dos Dimensiones (2D)

Tienen áreas de tamaño indefinido, pero manteniendo su espesor <100 nm, como en el caso de las películas delgadas de una o varias capas, cristalinas o amorfas, nano placas y nano revestimientos.

Materiales de Tres Dimensiones (3D)

En la que los sólidos tridimensionales están formados por unidades nanométricas, como en el caso de los fullerenos.¹⁸

Cada nanoestructura individual dependiendo de su tipo, presenta características típicas, como lo es su dimensión (Tabla 2).

Tabla 2: Nanoestructuras y sus combinaciones.

Nanoestructura	Tamaño	Material
Clusters, nanopartículas, puntos cuánticos	Radio 1 – 10 nm	Aislantes, semiconductores, metales, materiales magnéticos
Otras nanopartículas	Radio 1 – 100 nm	Cerámicos, óxidos

Nanobiomateriales	Radio 5 – 10 nm	Membranas proteínicas
Nanocables	Diámetro 1 – 100 nm	Metales, semiconductores, óxidos, sulfuros, nitruros.
Nanotubos	Diámetro 1 – 100 nm	Carbono, nitruro de boro, nitruro de galio
Nanobiorodillos	Diámetro 5nm	ADN
Arreglos bidimensionales de nanopartículas	Área varios $\text{nm}^2 - \mu\text{m}^2$	Metales, semiconductores, ADN
Superficie y películas delgadas	Espesor 1 – 100 nm	Aislantes, metales, semiconductores, ADN
Superredes tridimensionales de nanopartículas	Varios nm en tres dimensiones	Metales, semiconductores, materiales magnéticos.

Fuente: López G, Morales R, Olea O, Sánchez V, Trujillo J, Varela V, et al. Nanoestructuras metálicas. Síntesis, caracterización y aplicaciones. Barcelona: Editorial Reverté; 2013.

La naturaleza morfológica de los nanomateriales incluye planitud y esfericidad, tal como la ratio de su aspecto. En cuanto a uniformidad, estos materiales pueden ser clasificados como no homogéneos o isométricos, o dispersos y aglomerados.

De acuerdo con el material o elementos que conforman a las nanoestructuras estas pueden clasificarse en los siguientes tipos:

Nanomateriales Metálicos

Entre los cuales podemos encontrar nanopartículas de oro, plata, hierro, etc. Estas han sido estudiadas y se ha demostrado que poseen diferencias en sus propiedades químicas, ópticas y eléctricas, a comparación de los grandes materiales metálicos; además se han comprobado sus propiedades antimicrobianas. Estos materiales en comparación a los grandes materiales basados en metales presentan distintas propiedades fisicoquímicas debido a sus dimensiones.¹⁹

Nanomateriales de Óxidos Metálicos

Tales como nanopartículas de dióxido de titanio (TiO_2), óxido de hierro (Fe_3O_2), óxido de aluminio (Al_2O_3), óxido de zinc (ZnO) y óxido de silicio (SiO_2). Estos

materiales presentan una ventaja significativa en diversas aplicaciones tales como catalizadores, sensores químicos y semiconductores; además de presentar biocompatibilidad.¹⁹

Nanomateriales Compuestos

Se trata de materiales sólidos que se conforman por diversos elementos, entre sus características presentan una de sus dimensiones con un tamaño menor a 100nm. La combinación de diversos materiales formando un compuesto es capaz de producir distintas propiedades, como flexibilidad, sorción de agua o propiedades ópticas.¹⁹

Nanomateriales Basados en Carbono

Nanomateriales con capacidades únicas que juegan un papel clave en diversos campos interdisciplinarios. El carbono es un alótropo que presenta diversas formas como el grafito, carbono amorfo y diamante.¹⁹ De acuerdo con la forma de estos nanomateriales se pueden clasificar de la siguiente manera: fullerenos, nanotubos de carbono, hojas de grafeno, nano grafito y nano diamantes. Debido a sus dimensiones estructurales únicas, y a sus excelentes propiedades mecánicas, eléctricas, térmicas, ópticas y químicas, estos materiales han cobrado un gran interés en diversas áreas, incluyendo aplicaciones biomédicas; dentro de las cuales han surgido reciente atención en la imagenología de células y tejidos, transporte de moléculas terapéuticas para tratamientos y reparación de tejidos.²⁰

Nanomateriales Cerámicos

Son nanomateriales compuestos de cerámicas que se clasifican como materiales resistentes al calor, inorgánicos, compuestos metálicos y no metálicos con dimensiones menores a 100 nm. Este tipo de materiales presentan propiedades estructurales mejoradas, super conductivas, electroópticas, ferromagnéticas y ferroeléctricas. Además, algunos autores le atribuyen actividad antimicrobiana a la preparación de nano cerámicas porosas de hidroxiapatita porosas dopadas de titanio.¹⁹

Nanomateriales Basados en Lípidos

Tales como nanopartículas de lípidos sólidos, nanoestructuras portadoras a base de lípidos, y liposomas; que regularmente son usados para la entrega de fármacos ya que tienen la capacidad de transportar moléculas tanto hidrofóbicas como hidrofílicas, presentan una baja toxicidad, y pueden controlar la entrega de fármacos en puntos específicos dentro del cuerpo. Las nanopartículas de lípidos sólidos han demostrado poseer propiedades benéficas tales como estabilidad física y química, bajo costo y carencia de toxicidad, aunque estudios han demostrado que presentan una capacidad limitada para carga y expulsión de fármacos. Las nanoestructuras portadoras a base de lípidos están diseñadas para ser usadas como controladoras de entrega de fármacos, con una estabilidad mayor comparadas con las nanopartículas de lípidos sólidos. Los liposomas presentan un rango de 50 a 100 nm, y están compuestos de colesterol y fosfolípidos, se emplean mayormente para la administración de fármacos citotóxicos debido a su toxicidad reducida y biodisponibilidad mejorada.²¹

Nanomateriales Basados en Polímeros

Se componen de polímeros que pueden ser naturales, sintéticos, o una combinación de ambos. Los polímeros naturales con frecuencia son biodegradables además de biocompatibles; algunos ejemplos de estos son el colágeno, albúmina, quitina, dextrano y celulosa. En cuanto a los polímeros sintéticos, comprenden un amplio rango de materiales con propiedades fisicoquímicas, químicas, mecánicas y biológicas controlables; algunos ejemplos de estos polímeros sintéticos son el Óxido Polietileno, Policaprolactona, Polietilenglicol, Ácido poliláctico, Ácido poli-glicólico. Este tipo de nanomateriales presenta propiedades apropiadas para aplicaciones biomédicas, al ser biodegradables y tener una farmacocinética adecuada, pueden ser empleadas además como transportadoras de fármacos.²¹

Nanomateriales Core-shell

Se componen de diversas capas, que incluyen la capa núcleo, que es la porción central de la nanopartícula, una capa superficial, que puede estar ramificada en

diversas fracciones, como surfactantes, iones metálicos, y ramas poliméricas; y la capa coraza o Shell, que está compuesta de un material distinto al material del núcleo. Existen varios tipos de estas nanoestructuras, incluyendo las que presentan un núcleo metálico, con una coraza hecha de otro metal distinto; aquellas que presentan un núcleo metálico y una coraza no metálica; aquellas que presentan un núcleo metálico y una coraza de polímeros, aquellas que presentan un núcleo polimérico y una coraza no metálica, y aquellas que presentan un núcleo polimérico y una coraza hecha de distintos polímeros o múltiples corazas. La coraza tiene la función de mantener la estabilidad química del núcleo y mejorar la actividad de la superficie.¹⁹

5. Propiedades de los Nanomateriales

Debido a sus dimensionalidades las nanoestructuras pueden presentar diversas propiedades en comparación a los materiales de mayor tamaño, entre las que destacan las propiedades electrónicas, ópticas y magnéticas.

Propiedades Ópticas

Estas propiedades tales como reflexión, transmisión, absorción y emisión de luz; los nanomateriales son dependientes de su estructura electrónica, la cual difiere para varias morfologías, ya que esta estructura electrónica es dependiente de los átomos de la superficie. A nivel de la nanoescala, las nanopartículas son tan pequeñas que los electrones en ellas no tienen tanta libertad de movimiento como en el caso de los grandes materiales, debido a este confinamiento cuántico de los electrones, las nanopartículas reaccionan de manera distinta a la luz, comparándolas con los grandes materiales. La dimensionalidad reducida en la estructura electrónica de los nanomateriales tiene el mayor efecto significativo en las energías del orbital molecular ocupado más alto, que corresponde a la banda de valencia, y en el orbital molecular desocupado más bajo que corresponde a la banda de conducción. Las propiedades ópticas tales como emisión y absorción de luz se presentan cuando la transición de electrones ocurre entre estas dos bandas. De esta manera ciertos materiales semiconductores absorben y emiten luz a determinadas longitudes de

onda, las cuales dependen tanto del tamaño de la partícula como de su forma.²² Al cambiar la composición y el tamaño de los nanomateriales, sus longitudes de onda de emisión de luz pueden ser afinadas desde un espectro de luz UV, hacia el espectro de luz visible o infrarrojo. (Figura 9).^{22,23}



Figura 8. Fluorescencia de Nanopartículas core-shell de CdSe-CdS con diámetros de 1.7nm (azul), a 6 nm (rojo).

En: Roudner E. *Size matters: why nanomaterials are different.* Chem. Soc. Rev. 2006; 35 (7): 583-592.

Propiedades Magnéticas

Comparadas con los materiales de mayor tamaño, los nanomateriales presentan una variedad de comportamientos magnéticos inusuales debidos a los efectos de superficie o interfaz, incluyendo ruptura de simetría, entorno electrónico, o transferencia de carga e interacción magnética. Debido a la gran relación entre el área superficial y el volumen de las nanoestructuras, los átomos constituyentes experimentan un acoplamiento magnético diferente con los átomos vecinos en comparación con los grandes materiales. Partículas ferromagnéticas que se encuentran en dimensiones dentro de la nanoescala se conocen como partículas de un solo dominio que muestran magnetismo uniforme mientras que las partículas más grandes poseen magnetismo no uniforme. Si el tamaño de partícula del material se ve reducido, la coercitividad; que es la intensidad de campo magnético que se debe aplicar a un material para reducir su imanación, aumenta al máximo en el dominio magnético único en partículas grandes, y disminuye en partículas muy pequeñas debido a los efectos térmicos. De esta manera ciertos materiales pueden convertirse en magnéticos, aun cuando su material correspondiente de mayor tamaño no sea magnético.²²

Propiedades Electrónicas

Tales como conductividad o resistencia. Similar a las propiedades ópticas o magnéticas de los nanomateriales, se observan cambios en estas dentro de la nanoescala. Las propiedades eléctricas de los nanomateriales principalmente se refieren a la movilidad de los portadores de carga, que son partículas libres móviles y no enlazadas que portan una carga eléctrica, tales como los iones y los electrones. Cuando las dimensiones de un material se reducen al rango de la nanoescala, el efecto de tamaño cuántico y el efecto de confinamiento cuántico están ligados debido a la cuantización de la energía de los electrones, algunos metales conductores las nanopartículas se pueden convertir en no conductoras bajo cierto voltaje. Por ejemplo, los metales como el cobre empleado para la conducción pueden perder esta capacidad si su tamaño se reduce a algunos nanómetros, mientras que materiales aislantes como el dióxido de silicio dentro de una nanoescala perderán sus propiedades aislantes y se volverán conductivos. Al reducir el tamaño de un material a la nanoescala, se reducirán sus defectos y de esta manera se producirá una reducción en la resistencia y aumentará su conductividad, dependiendo el tipo de material.²²

Efectos de Confinamiento Cuántico

Además de la gran área de superficie, la posible aparición de efectos cuánticos en la nanoescala es también responsable de distintas propiedades de los nanomateriales en comparación con sus materiales correspondientes a gran escala. Los efectos de confinamiento cuántico describen a los electrones en términos de niveles de energía, pozos potenciales, bandas de valencia, bandas de conducción y brechas de energía en bandas de electrones. Principalmente son debidos a cambios en la estructura atómica, como resultado directo de la influencia de escalas de longitud ultra pequeñas en la estructura de bandas de energía. Cuando el tamaño de las partículas se reduce a la nanoescala, las propiedades físicas de los materiales tales como el punto de fusión, fluorescencia o conductividad eléctrica cambian en función del tamaño de partícula. A medida que la nanotecnología avanza hacia diversas aplicaciones en el área de medicina, queda más claro que la

forma de los materiales también juega un papel importante en el control de sus propiedades.²²

Efectos en la Superficie

Los nanomateriales poseen una larga porción de átomos superficiales por unidad de volumen. Este incremento en su relación de los átomos superficiales y los átomos del interior es responsable de cambios en las propiedades físicas de estos materiales. Debido a esto, los nanomateriales poseen una gran relación del área superficial y el volumen, lo que facilita la interacción de estos materiales con el ambiente, comparados con otros de mayor tamaño; además de que los átomos en el interior de estos nanomateriales están mayormente coordinados y estables.²²

Reactividad Catalítica

Nanomateriales con alta energía en su superficie presentan una gran reactividad, la cual es responsable de su baja estabilidad. Estos materiales pueden ser fácilmente degradados u oxidados con la exposición al ambiente. La estructura electrónica de nanomateriales y el número de átomos en su superficie son significativamente distintas a los materiales en gran escala, lo cual causa una alta reactividad en los nanomateriales. De esta manera, átomos superficiales insaturados presentan mayor reactividad debido a su alta energía superficial, derivada de su unión incompleta al ambiente. A medida que el tamaño de los materiales disminuye, la superficie total del material aumenta, junto con el número de átomos superficiales insaturados con alta reactividad.²²

6. Síntesis de las Nanoestructuras

La síntesis de los nanomateriales puede lograrse por dos aproximaciones distintas, como son la Top-Down, y la Bottom-Up.²⁴ Aunque se pueden clasificar también estos métodos de síntesis en medios biológicos, físicos y químicos.²⁵

En las aproximaciones Top-Down los materiales a gran escala son divididos para producir nanomateriales estructurados, entre estos métodos se encuentran molido mecánico, electrospinning, litografía, pulverización catódica, método de descarga de arco, y ablación láser.²⁴

Molido Mecánico

Se trata de un método efectivo para producir materiales a nivel de la nanoescala desde materiales de mayor tamaño, como son los nanocomposites. Se usa para producir aleaciones de aluminio reforzadas con carburo y aleaciones de óxido de aluminio, recubrimientos de aerosol resistentes al desgaste, nano aleaciones a base de Aluminio, Níquel, Magnesio o Cobre.²⁴

Electrohilado

Es uno de los métodos más utilizados para la fabricación de nanofibras, además de ser un método Top-Down muy efectivo para fabricar fibras core-shell ultrafinas. Este método permite realizar nanomateriales ultrafinos cuya longitud se puede extender hasta varios centímetros; también se emplea además en la fabricación de polímeros core-shell huecos, polímeros orgánicos e inorgánicos y materiales híbridos.²⁴

Litografía

Un método que resulta eficaz para el desarrollo de nanoarquitecturas empleando el uso de un láser de luz o electrones. Se divide principalmente en litografía enmascarada y no enmascarada. La litografía enmascarada incluye la fotolitografía, litografía de nanoimpresión y litografía suave. La litografía no enmascarada incluye la litografía con sonda de escaneo, litografía de haz de iones enfocados y litografía por haz de electrones. Estas se diferencian principalmente en que el patrón marcado en la litografía sin enmascarar se realiza sin necesidad de una guía.²⁴

Pulverización Catódica

Es un método empleado para la fabricación de nano estructuras mediante el bombardeo de superficies sólidas con partículas de alta energía, tales como partículas de plasma o de gases. Se emplea principalmente para la producción de películas delgadas de nanomateriales. En general esta pulverización se realiza en una cámara de vacío a la que se le introduce un gas, se le aplica un voltaje alto al objeto y se produce un choque entre electrones libres y el gas para formar iones de gas. Estos iones de gas cargados aceleran dentro del campo eléctrico hacia el objetivo catódico, estos iones colisionan constantemente sobre la superficie del objetivo, resultando en la eyección de átomos de la superficie del objetivo.^{24,26} (Figura 9)

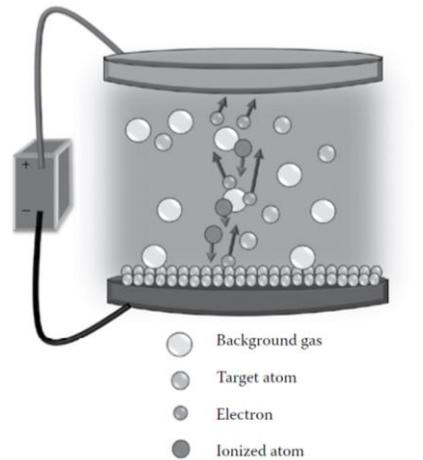


Figura 9. Diagrama del proceso de pulverización catódica.

En: Sanders W. *Basic principles of Nanotechnology*. Estados Unidos: CRC Press; 2019.

Arco de Descarga

Este método es conocido por ser empleado para la producción de materiales a base de carbono, tales como fullerenos, nanotubos de carbono, grafenos y nanopartículas esféricas de carbono. En este procedimiento se colocan 2 varillas de grafito, que se ajustan dentro de una cámara llena de Helio puro con una presión constante, esto es importante debido a que la presencia de oxígeno inhibe la formación de fullerenos. Las varillas de carbono se vaporizan por una descarga de

arco entre los extremos de las varillas de grafito. Posteriormente se pueden recolectar desde depósitos del ánodo o del cátodo diversas estructuras como pueden ser nanotubos de carbono, partículas de grafito poliédricas de alta pureza y partículas de nano grafito.²⁴

Ablación Láser

Emplea la generación de nanopartículas por medio de un poderoso haz láser que impacta con el material objetivo. Durante este proceso, el material fuente o precursor se vaporiza debido a la alta energía de la irradiación del láser, resultando en la formación de nanopartículas. Generalmente se emplea para la producción de nanopartículas de metales nobles, compuestos de óxidos y cerámicas. También se puede emplear este método en un ambiente líquido para lograr una disolución monodispersa de nanopartículas.²⁴

Las aproximaciones Bottom-Up tienen la posibilidad de generar multicomponentes funcionales controlando el ensamble de átomos y moléculas, sin la necesidad de tener pérdidas en las partes finales del sistema. Entre estos métodos se encuentran la deposición química de vapor, métodos solvotermales e hidrotérmales, método sol-gel, métodos de plantillas blandas y duras.^{24,27}

Deposición de Vapor Químico

Se emplea para la generación de nanomateriales a base de carbono. Consiste en la formación de una delgada película sobre un sustrato mediante una reacción química de precursores de fase gaseosa; que deben contar con características como una adecuada volatilidad, alta pureza química, buena estabilidad durante la evaporación, bajo costo y una naturaleza no peligrosa. Al realizar el procedimiento se introducen gases de hidrocarburos en una cámara como precursores, cuando se someten a altas temperaturas la descomposición del gas libera átomos de carbono, que se recombinan para formar nanotubos de carbono. Dependiendo el material

que se emplee como catalizador durante la reacción química se obtendrá una morfología distinta para cada nanoestructura que se busque fabricar.^{26,27} (Figura 10)

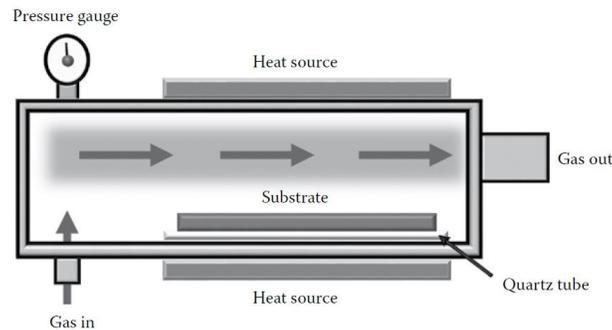


Figura 10. Diagrama del proceso de deposición química de vapor.

En: Sanders W. *Basic principles of Nanotechnology*. Estados Unidos: CRC Press; 2019.

Métodos Solvotermales e Hidrotermales

Es uno de los métodos más conocidos empleados para la producción de materiales nano estructurados. En el método hidrotermal los materiales nanoestructurados son obtenidos mediante una reacción heterogénea realizada en un medio acuoso a alta presión y temperatura. En cuanto a los métodos solvotermales, presentan un gran parecido a los métodos hidrotermales, con la única diferencia que son llevados a cabo en un medio no acuoso. Ambos se realizan en sistemas cerrados. Estos métodos se emplean principalmente en la fabricación de materiales nano geométricos, tales como nanoalambres, nano hojas o películas y nanoesferas.²⁶

Método Sol-gel

Es una técnica química extensamente usada para la fabricación de nanomateriales de alta calidad basados en óxidos metálicos. Su nombre se debe a que, durante el proceso de síntesis de las partículas de óxido metálico, el líquido precursor es transformado en un sol, que es un coloide conformado por partículas sólidas muy pequeñas en un medio líquido, que posteriormente es convertido en una estructura de red llamada gel. Los precursores convencionales de estos nanomateriales suelen ser compuestos que presentan grupos alquilo, oxígeno y un ion metálico dentro de su estructura. Este procedimiento comprende diversas etapas, donde el

primer paso es la hidrólisis del óxido metálico en agua o con ayuda de un alcohol para la formación del sol, posteriormente se lleva a cabo la condensación, lo que resulta en un incremento en la viscosidad del solvente, que conforma estructuras porosas que se dejan envejecer. Durante el proceso de condensación o policondensación, se forman puentes hidroxio- o oxo-, que resultan en polímeros metal-hidroxio o metal-oxo en la solución. Durante el proceso de envejecimiento de la solución, se continúa el proceso de polimerización con cambios en la estructura y porosidad, esta última decrece y la distancia entre las partículas coloidales incrementa. Posteriormente llega la etapa de secado, en la cual el agua y solventes orgánicos son retirados del gel. Finalmente se realiza una calcinación al gel para lograr las nanopartículas.^{27,28} (Figura 11)

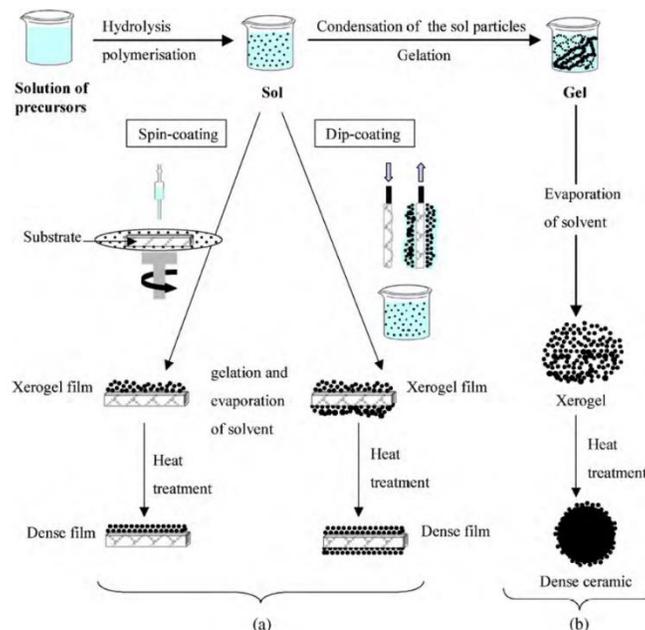


Figura 11. Diagrama del método Sol-Gel y sus dos vías; (a) películas de un sol coloidal y (b) polvo de un sol coloidal transformado a un gel.

En: Znaidi L. Sol-gel-deposited ZnO thin films: A review. *Materials Science and Engineering: B*. 2010; 174(1): 18-30.

Métodos de Plantillas Blandas y Duras

Se emplean extensamente en la producción de materiales nanoporosos. El método de plantillas blandas es considerado ventajoso por su implementación en la fabricación de materiales con diversas morfologías; en este método los materiales

nanoporosos son producidos usando diversas plantillas blandas como bloques de copolímeros, moléculas orgánicas flexibles, y surfactantes aniónicos, catiónicos y no iónicos. Una gran variedad de materiales nanoestructurados puede ser producidos mediante este método de plantilla suave, tales como nanoesferas carbonosas poliméricas mesoporosas, nanovarillas monocristalinas y grafeno mesoporoso. El método de plantillas duras también se le conoce como Nanocasting, en la cual se emplean materiales sólidos bien diseñados para ser plantillas, cuyos poros son rellenos con moléculas precursoras para alcanzar las nanoestructuras requeridas. Se emplea una gran variedad de materiales como carbono, silicio, nanotubos de carbono y cristales coloidales. En este método de plantillas se siguen principalmente 3 pasos, donde el primero es elegir la plantilla apropiada para el tipo de material que se busque fabricar; en el segundo paso se utiliza un material precursor para rellenar los poros para posteriormente retirar la plantilla y obtener el material final. Con este método se pueden obtener diversos materiales nanoestructurados, como nanoalambres, nanomateriales de tres dimensiones y óxidos metálicos nanoestructurados.²⁴

Basándose en otro punto de vista, los métodos de síntesis de nanomateriales se pueden dividir en tres grandes grupos, los métodos biológicos, físicos y químicos.

Los métodos biológicos son aquellos donde se emplean organismos vivos, tales como bacterias, algas u hongos, para la fabricación de nanomateriales. Existen bacterias fotosintéticas que por medio de ciertas enzimas específicas logran sintetizar nanopartículas de oro con diámetros de 10 – 20nm. Ciertos tipos de hongos se han empleado para la síntesis de nanopartículas de plata, con ayuda de una enzima llamada NADH-reductasa. Ciertos tipos de plantas se emplean para la síntesis de partículas basadas en metales, se han estudiado diversos procesos fotoquímicos presentes en plantas que permiten la reducción de partículas metálicas, tales como ácidos orgánicos.²⁵

Los métodos físicos se categorizan en dos aproximaciones anteriormente mencionadas, las aproximaciones “Top-Down” y las “Bottom-Up”; En las aproximaciones Top-Down se realiza una reducción de un material de mayor

tamaño a partículas de menor tamaño. Estos métodos presentan ciertas desventajas en cuanto a la obtención de partículas del tamaño y forma deseados. En las aproximaciones Bottom-Up se emplean partículas en fase gaseosa o líquida para ser condensadas de manera que se forman materiales más grandes dentro de la nanoescala por la combinación de iones de menor tamaño. En estos métodos físicos se encuentran el molido mecánico, la pulverización catódica y la ablación láser.²⁵

Para la preparación de nanopartículas, los métodos químicos presentan una gran variedad de técnicas de aproximación “Bottom-Up”. Al emplear este tipo de métodos se pueden obtener partículas puras y de tamaño y forma controlable. Para elegir el método apropiado de fabricación de nanopartículas se tendrá que considerar primordialmente sus características deseadas, como serán su tamaño, el tipo de nanomaterial a conseguir y la facilidad del método de preparación. Los distintos métodos que comprenden dentro de este grupo son el método sol-gel, métodos hidrotermales, métodos solvotermales, y la deposición de vapor químico.²⁵

7. Aplicaciones de la Nanotecnología en Ciencias de la Salud

Esta ciencia posee el potencial de transformar la manera en la que se desarrollan y entregan soluciones en el cuidado de la salud, a través de su aplicación en el diagnóstico, tratamientos o prevención de enfermedades a nivel celular, la aplicación de esta ciencia para este fin recibe el nombre de “nanomedicina”. Las dos áreas fundamentales de la nanomedicina son el diagnóstico basado en nanomedicina y terapéutica basada en nanotecnología. Ha existido un rápido desarrollo de las nanociencias en años recientes, lo que ha permitido una gran entrega de información acerca del comportamiento de las propiedades fisicoquímicas de materiales dentro de la nanoescala en sus aplicaciones médicas. La nanomedicina se caracteriza por presentar innovación en el diagnóstico, terapéutica, anticipar infección y daños a la salud, y mejorar el bienestar humano utilizando instrumentos dentro de la nanoescala.²⁹

La nanotecnología y la ciencia de nanomateriales poseen un alto potencial para un gran crecimiento de tecnología científica en el campo del diagnóstico y terapéutica de enfermedades. Durante años esta ciencia ha comprometido a científicos en la exploración de las propiedades fisicoquímicas de las nanopartículas. Estas propiedades fisicoquímicas de durabilidad, flexibilidad y sensibilidad presentes en los nanomateriales son únicas, y han permitido ser utilizadas en diagnóstico médico (Tabla 3) para la detección temprana de enfermedades, en el campo de la terapia clínica (Tabla 4) y en medicina regenerativa para reconstrucción de tejidos dañados.³⁰

Tabla 3: Nanomateriales y sus usos en diagnóstico médico.

Nanomaterial	Uso y principio
Óxido de grafeno.	Empleado en la detección de niveles bajos de células cancerosas.
Nanotubos de carbono de pared simple.	Monitorización de niveles de óxido nítrico en sangre en enfermedades inflamatorias, usando el principio de señales fluorescentes.
Nanopartículas de óxido de hierro recubiertas con proteasas (matrixmetaloproteasas, catepsinas).	Se aloja en un tumor e interactúa con las proteínas cancerígenas para producir biomarcadores que se pueden detectar mediante la orina por espectrometría de masa.
Nanopartículas de oro formadoras de aglomeraciones.	Usado para biomarcadores cancerígenos como antígenos específicos de próstata y marcadores virales de VIH.
Puntos cuánticos de silicio y nano diamantes fluorescentes.	Debido a su estabilidad, biocompatibilidad y baja toxicidad como nanosondas luminiscentes, son una herramienta de diagnóstico ideal a largo plazo para imagenología y un buen vector de administración de fármacos.
Nanopartículas magnéticas de óxido de hierro recubiertas de péptidos.	Para la localización de grupos de células cancerígenas durante estudios de resonancia magnética.
Plataformas de diagnóstico molecular basadas en nanopartículas de oro.	Usadas como nanosensores para pruebas genéticas como sensibilidad a la Warfarina y otros objetivos genéticos.

Fuente: Patel S, Nanda R, Sahoo S. Nanotechnology in Healthcare: Applications and Challenges. Med. Chem. 2015; 5(12): 528-533.

Tabla 4. Nanomateriales y sus usos en terapia clínica.

Nanomaterial	Uso y principio
Película nano compuesta de nanotubos de carbono.	Para terapia de ultrasonido no invasiva. Convierte luz en sonido para generar ondas de alta presión que separan células.
Nanopartículas de oro/bismuto.	Empleadas para concentrar la radiación de radioterapia en el tratamiento de tumores cancerígenos.
Nanotubos de pared simple funcionalizados con anticuerpos HER2.	Para destrucción selectiva de células cancerígenas en cáncer de mama.
Ligandos basados en GRGDS-NPs (copolímero de ácido poli láctico- co glicólico, poli-L-lisina, y ácido arginina-glicina-aspártico.)	Nanopartículas hemostáticas administradas de manera intravenosa para la activación del proceso de coagulación y reducir el sangrado debido a traumas.
Nanopartículas basadas en polímeros poli D,L-lactídico-co-glicólico.	Transportador de insulina en pacientes diabéticos.
Plata nanocristalina.	Agente antimicrobiano para el tratamiento de heridas.
Nanoplateformas basadas en timosina B4 recubiertas de ϵ -coprolactona.	Estimulan el crecimiento y diferenciación de cardiomiocitos a tejido cardiaco funcional, para así tener potencial de reemplazo cardiaco después de cualquier evento cardiaco.

Fuente: Patel S, Nanda R, Sahoo S. Nanotechnology in Healthcare: Applications and Challenges. Med. Chem. 2015; 5(12): 528-533.

La nanotecnología presenta un gran potencial para diversas aplicaciones en el área del cuidado de la salud, que van desde el diagnóstico y detección de enfermedades, hasta el tratamiento de las mismas y regeneración de cierto tipo de tejidos; es por esto por lo que las nanociencias han tomado especial interés en los últimos años.

Existe un término llamado nanobiotecnología, que se considera como una ciencia que enlaza la nanotecnología con la biotecnología, emplea las herramientas que presenta la nanotecnología para aprender, comprender, e intervenir procesos biológicos a nivel molecular. El desarrollo y aplicación de nanopartículas, nano dispositivos, nanosensores, y otras entidades dentro de la nanoescala para análisis, diagnóstico, terapéutica y procedimientos intervencionistas recae dentro de la visión de la nanobiotecnología. Las biomoléculas con dimensiones dentro de la nanoescala han sido un área de interés desde hace medio siglo, sin embargo, la

nanobiotecnología ha emergido como una disciplina después de que los investigadores descubrieron que esta ciencia puede proveer soluciones para varios problemas biológicos. Algunas subclases de esta ciencia incluyen estructuras y sistemas nanobiológicos, biología nano interfacial, biología a nanoescala, biomimética y nanomedicina. Los sistemas y estructuras nanobiológicos son una disciplina que emplea la nanotecnología para la detección, medición, o investigación de sistemas biológicos. La biología nano interfacial es el estudio de la nanotecnología en relación con ciencias de materiales y bioquímica. La biología dentro de la nanoescala gira en torno a investigación biológica realizada dentro de esta misma nanoescala, o llevada a cabo con la ayuda de herramientas de nanotecnología. En el campo de la medicina, la aplicación práctica de la biotecnología es la nanobiotecnología.³¹

La naturaleza multidisciplinaria de la nanobiotecnología permite relacionar el campo del diagnóstico, ciencias biológicas, desarrollo y descubrimiento de fármacos, identificación de marcadores biológicos y terapia celular y de genes, para mejorar la medicina a un nivel más personalizado, para de esta forma lograr mejores resultados en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades, permitiendo un mejor resultado.

Nanotecnología en el Diagnóstico de Enfermedades

Con el avance de la era del diagnóstico clínico, el objetivo principal es detectar la enfermedad tan pronto como sea posible dentro de las circunstancias. La nanotecnología se emplea para realizar diagnósticos o detección de enfermedades a nivel celular, con la asistencia de la nanomedicina la detección temprana, la prevención, el diagnóstico preciso y el tratamiento efectivo de enfermedades es más concebible.³¹

Las imágenes moleculares se describen como elementos visuales *in vivo*, de la actividad y la caracterización del fenómeno biológico a nivel molecular y celular. Este tipo de imágenes ayudan a desarrollar la posibilidad de detección temprana de enfermedades y determinar su etapa de desarrollo, por lo tanto, así ayudar en la

determinación de un tratamiento eficaz. Estas técnicas generalmente incluyen el empleo de sondas de imagen que emiten señales por reacciones nucleares junto con diferentes moléculas a través de ondas de sonido (ultrasonido), magnetismo (IRM) o luz (técnicas de luminiscencia y fluorescencia).³²

Diferentes nanosistemas, con propiedades físicas y químicas únicas, han sido continuamente propuestos con distintas funciones y objetivos, tales nanopartículas basadas en sondas de imagen y agentes contrastantes han sido estudiados para ser mayormente significativos en comparación a otras sondas de imágenes basadas en moléculas simples. El desarrollo de sondas de imagen tan efectivas ha conducido al uso abundante de nanopartículas de metales nobles, puntos cuánticos y de agentes contrastantes como liposomas, dendrímeros, nanopartículas de carbono y nanopartículas magnéticas.³¹

Avances recientes en el Campo de Diagnóstico Molecular Basado en Nanomateriales

Un gran número de nanopartículas está siendo usado como herramientas en el diagnóstico de enfermedades, entre las tecnologías más utilizadas en años recientes se encuentran las nanopartículas de oro, puntos cuánticos y nanopartículas magnéticas.

Nanopartículas de Oro

Las nanopartículas de oro han recibido gran atención debido a sus propiedades fisicoquímicas. Estas partículas juegan un rol crucial en la identificación de enfermedades genéticas basándose en biomarcadores, genotipado SNP y detección de ácidos nucleicos en condiciones infecciosas.³³ Nanopartículas de metales nobles han sido también ampliamente utilizadas como sondas para ácidos nucleicos, ya que pueden unirse a pequeños fragmentos del ADN de tamaños no mayores a 13 nm de diámetro. Las propiedades de estas nanopartículas les permiten la atenuación de rayos X, lo cual ha conducido a su uso en imagenología de tomografía computarizada y como adyuvante en el tratamiento de radioterapia. Las Nanopartículas de oro presentan numerosas aplicaciones en imagenología,

terapia y sistemas diagnósticos (Tabla 5). El avanzado estado de los métodos de síntesis de estas partículas ofrece un control preciso sobre las propiedades fisicoquímicas y ópticas, además de que estas partículas se consideran inertes y no tóxicas. La superficie de las nanopartículas de oro puede ser modificada con facilidad para una aplicación específica, y agregar ligandos, fármacos o recubrimientos biocompatibles para llegar a objetivos específicos.³⁴ (Figura 12)

Tabla 5. Resumen de Aplicaciones de nanopartículas de oro en el campo de imagenología.

Tipo de imagenología	Características	Tipo de nanopartícula de oro apropiada
Imagenología de Rayos X	Absorción de rayos X, su relación de forma o morfología, de tamaño grande debido a que presentan una mayor entrega de carga útil.	Esféricas mayormente
Imagenología de fluorescencia	Varillas y shells presentan fluorescencia por sí mismas, aunque se le puede agregar fluorescencia a partículas esféricas por medio de fluoróforos	Varillas, shells y algunas esferas adicionadas con fluoróforos.
Espectroscopía Raman, imagenología fotoacústica	Fuertes mejoras en el campo electromagnético se han obtenido ventajas con estructuras como estrellas	Estrellas, esferas.
Imagenología óptica	Fuerte dispersión de luz, todas las estructuras dispersan luz, aunque las varillas presentan ventajas ya que la luz que dispersan está cerca del espectro infrarrojo	Esféricas mayormente

Fuente: Mieszawska A, Mulder W, Fayad Z, Cormode D. Multifunctional Gold Nanoparticles for Diagnosis and Therapy of Disease. *Molecular Pharmaceutics*. 2013; 10(3): 831-847.

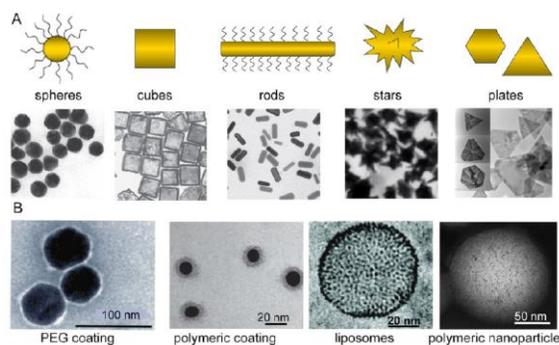


Figura 12. Ejemplificación de diversas nanoestructuras basadas en Oro (A), y ejemplos de nanoestructuras biocompatibles basadas en oro con recubrimiento o encapsulación en transportadores.

En: Mieszawska A, Mulder W, Fayad Z, Cormode D. Multifunctional Gold Nanoparticles for Diagnosis and Therapy of Disease. *Molecular Pharmaceutics*. 2013; 10(3): 831-847.

También estas partículas pueden ser incorporadas a estructuras más grandes tales como nanopartículas poliméricas o liposomas que tienen la capacidad de liberar grandes cargas de partículas para mejoras en el campo del diagnóstico médico, y para el encapsulamiento eficiente de fármacos para farmacoterapia (Tabla 6).³⁴

Tabla 6. Resumen de aplicaciones de nanopartículas de oro en el campo de la terapéutica, propiedades requeridas y tipo de nanopartículas adecuadas.

Aplicación terapéutica	Características	Tipo de nanopartícula de oro apropiada
Administración de medicamentos	Transporte de fármacos que depende principalmente de las propiedades superficiales del material, shells usados en su mayoría en administración foto termal dirigida	Esféricas mayormente
Entrega de ácidos nucleicos	Entrega de fármacos que depende principalmente de las propiedades superficiales del material, varillas usadas en su mayoría en administración foto termal dirigida	Esféricas mayormente
Terapia foto termal	Fuerte absorción de luz cerca del espectro infrarrojo y eficiente conversión de luz a calor	Varillas, shells, nano jaulas
Radioterapia	Sin efectos por relación de forma o tamaño	Cualquier tipo, esféricas mayormente

Fuente: Mieszawska A, Mulder W, Fayad Z, Cormode D. Multifunctional Gold Nanoparticles for Diagnosis and Therapy of Disease. *Molecular Pharmaceutics*. 2013; 10(3): 831-847.

Puntos Cuánticos

Los puntos cuánticos son nano cristales semiconductores inorgánicos con un diámetro que oscila entre los 2 – 10nm. Son capaces de emitir una longitud de onda bien definida ante la estimulación y han sido utilizados exitosamente en la imagenología para la detección dirigida a células tumorales en modelos animales. Diversos estudios han revelado que los puntos cuánticos han presentado relevancia en el campo de diagnóstico temprano y de localización de tumores, aunque se han realizado estudios sobre su composición ya que unos están formados a base de cadmio, que se considera un metal tóxico y es la principal razón de sus limitaciones para su uso *in vivo*; se ha propuesto la manufactura de puntos cuánticos a base de silicio, material que se considera menos tóxico para la salud, lo cual se ha estudiado para lograr el actual desarrollo de puntos cuánticos biocompatibles. Una aproximación reciente de los puntos cuánticos en imagenología ha sido reportada por el desarrollo de puntos cuánticos de carbono combinados con gadolinio, para su uso en imagenología de resonancia magnética, estos puntos cuánticos de forma casi esférica y tamaño de alrededor de 5nm se emplearon a manera de nano sondas, las cuales demostraron una fluorescencia superior a puntos cuánticos de carbono sin la adición de este elemento.³⁵

Al emplear las propiedades únicas de los puntos cuánticos, se han presentado nuevas estrategias para la identificación y cuantificación de moléculas biológicas relevantes. Uno de los primeros reportes involucra puntos cuánticos de Cadmio/Cesio y nanopartículas de Oro recubiertas de Silicio para la detección del biomarcador CA-125, presente en pacientes con cáncer ovárico, logrando una rápida detección con la combinación de estas partículas y anticuerpos monoclonales anti-CA-125. Otros estudios que involucraban este mismo tipo de puntos cuánticos Cadmio/Cesio se utilizó exitosamente con un 100 de especificidad para la detección de DNA propio de parásitos protozoarios unicelulares del género *Leishmania*, provocadores de una de las enfermedades más importantes que afectan al ser humano.³⁵

Como se puede observar, los puntos cuánticos poseen la capacidad de ser utilizados como marcadores para moléculas de manera muy específica y precisa, se ha investigado a lo largo de los años su capacidad para ser marcadores de moléculas presentes en células cancerígenas o incluso en ADN de organismos patógenos con la finalidad de dar un correcto y oportuno diagnóstico, debido a su tamaño y su gran capacidad de reaccionar de manera específica con estas moléculas, su potencial aún sigue siendo explorado pero se prevé que en un futuro puedan ser utilizados de manera más frecuente debido a sus propiedades de biocompatibilidad y baja toxicidad.

Nanopartículas Basadas en Grafenos

Las nanoestructuras basadas en grafeno han sido ampliamente exploradas para su uso en tecnología biomédica y en aplicaciones del cuidado de la salud. Sensibilidad, especificidad y no toxicidad son los requisitos primarios que debe tener un material para poder ser utilizado en tecnologías de imagen. Por ejemplo, estudios recientes demostraron que bajo exposición láser de 568nm, el óxido de grafeno en combinación con polietilenglicol reconoce selectivamente células derivadas del linfoma de Burkitt llamadas Raji B. En recientes reportes puntos cuánticos a base de grafenos con dimensiones de entre 2 – 6 nm mostraron una fuerte emisión de luz de 680nm en el espectro infrarrojo; estos puntos cuánticos pudieron marcar eficientemente células de cultivo HeLa, con una emisión de luz roja observable bajo un microscopio confocal. (Figura 13A) Además de poder marcar selectivamente el citoplasma celular y no el núcleo, estudios han revelado que tras una inyección subcutánea de puntos cuánticos a base de grafeno hay una fuerte fotoluminiscencia en los puntos de inyección.³⁶ (Figura 13B)

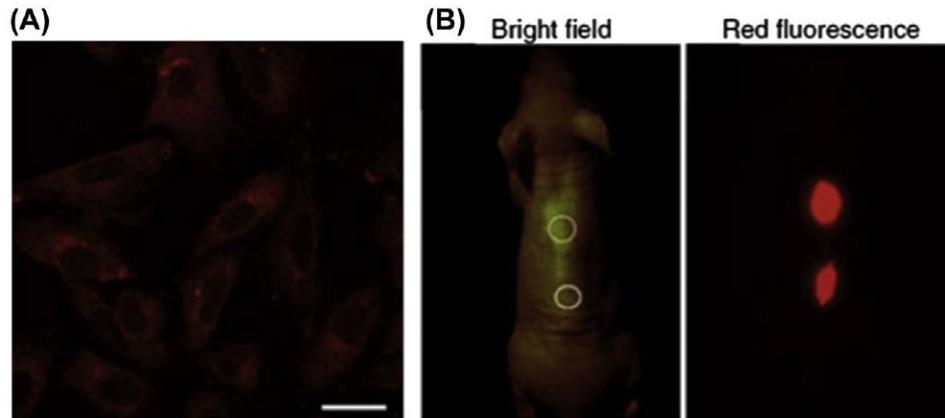


Figura 13. Imagen de microscopio confocal de células de cultivo HeLa marcadas con puntos cuánticos basados en grafeno (A) e imágenes de campo claro y fluorescencia posteriores a la infiltración subcutánea *in vivo* de puntos cuánticos basados en grafeno en un roedor.

En: Barua S, Geng X, Chen B. Graphene-based nanomaterials for healthcare applications. En: Choi S. Photonanotechnology for Therapeutics and Imaging. Países Bajos: Elsevier; 2020. p. 45-81.

El estudio de puntos cuánticos basados en grafenos para su aplicación en bioimágenes ha tenido progreso continuo durante años recientes, lo cual ha logrado mejoras en sus características de fotoluminiscencia, sin dejar atrás la biocompatibilidad para poder ser aplicados en estudios *in vivo*. Recientemente la imagenología de fluorescencia de dos fotones ha surgido como un avanzado método de diagnóstico, consiste en una técnica de proyección de imágenes fluorescentes de tejidos vivos por medio de 2 tipos de luz, teniendo la capacidad de analizar planos profundos de tejidos biológicos, para esta técnica se han empleado puntos cuánticos a base de grafeno adicionados con nitrógeno como sondas para visualizar tejidos profundos. Además, las aplicaciones de imagen de estas nanoestructuras se siguen explorando para su uso en imagenología de resonancia magnética.³⁶

Avances de la Nanotecnología en el Campo de la Terapéutica

Además de los mencionados usos que presentan las nanoestructuras en la imagenología y diagnóstico, se ha logrado emplear estas mismas para el tratamiento de diversas enfermedades, tanto de origen infeccioso, neoplásico, entre otras.

Nanopartículas Antimicrobianas

Cierto tipo de nanomateriales presenta actividad antimicrobiana, con la adición de péptidos específicos con nanopartículas ha sido posible el desarrollo de nanopartículas lipídicas sólidas con actividad antimicrobiana mejorada, estas formulaciones han resultado efectivas para inhibir bacterias como la *E. coli* y *S. aureus*. Una de las primeras aplicaciones de nano superficies fue los nano cristales; que pueden ser utilizados por su actividad antimicrobiana, debido a su capacidad de liberación de iones, tales como iones de plata, son capaces de reducir un amplio espectro de microorganismos, incluyendo bacterias resistentes de fármacos como *Enterococcus* o *S. aureus*.³¹

De manera similar las nanopartículas de óxido de zinc, nanotubos de carbono de pared simple, y nanopartículas recubiertas con péptidos antimicrobianos se encuentran bajo estudio de investigadores de todo el mundo, para así descubrir nuevas propiedades y usos útiles dentro de la terapéutica, lo cual puede proveer de tratamientos alternativos al uso de antibióticos. Estos sistemas de administración de péptidos se dividen en dos grandes grupos, los sistemas de entrega dirigidos y los sistemas de entrega no dirigido o pasivo. Estos sistemas permanecen bajo estudio como potenciales tratamientos antimicrobianos tanto en estudios *in vitro* como *in vivo*.³⁷

Nanoteragnóstica

Una ciencia llamada nanoteragnóstica ha emergido como una nueva disciplina en las últimas décadas, donde la nanotecnología es utilizada para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades relacionadas al cáncer. Numerosos materiales como nanopartículas basadas en polímeros están siendo producidos como resultado de un rápido desarrollo del campo de la nanotecnología, como consecuencia, estas innovadoras partículas han abierto nuevos aspectos para su aplicación en nanoteragnóstica, como diagnósticos de alta precisión, detección en etapas tempranas con buena relación de costo-efectividad. La nanoteragnóstica ha encontrado aplicaciones útiles para las nanopartículas en la identificación de

biomarcadores específicos para ciertos tipos de tejidos con patologías, además de que ha sido posible incorporar distintos componentes de fármacos para el desarrollo de sistemas controlados y dirigidos para la liberación de los mismos, así como también diagnósticos por medio de sistemas a nanoescala.

En contraste, la nanomedicina emplea la nanotecnología primordialmente para propósitos terapéuticos; con una base multidisciplinaria, ha sido el centro de atención de investigadores de distintos campos. Las nanopartículas proveen de un mayor contraste en imagenología biológica y detección de patologías.³¹

El cáncer es una enfermedad que surge por causas de alteraciones genómicas. Estas alteraciones pueden dirigir a desordenes genéticos y a la generación de oncogenes, que incluyen mutación de puntos, delección, amplificación, translocación cromosomal e inserción y activación. Las alteraciones en genes conducen a la formación de proteínas que presentan un rol importante en la modulación de procesos de señalización celular, las anomalías en estos eventos actúan a niveles celulares, moleculares y biológicos para la generación de células cancerosas.³⁸

Con la investigación de las propiedades de las nanopartículas se han descubierto datos útiles para el área de la salud, como administración de medicamentos a objetivos específicos e innovaciones en la imagenología a como se conoce el día de hoy, además ha traído consigo nuevas técnicas para la terapéutica del cáncer, en los últimos años las nanopartículas han recibido gran atención debido a su gran potencial que han demostrado tanto en el campo del diagnóstico como del tratamiento. Las formulaciones de nano fármacos pueden impartir diversos beneficios físicos y ventajas biológicas tales como una solubilidad y farmacocinéticas mejoradas, eficacia mejorada, toxicidad reducida, y selectividad a los tejidos que se dirigirán estos fármacos, en comparación con las medicinas convencionales. Algunos ejemplos de estas nanopartículas probadas con ciertos fármacos para el tratamiento de ciertos tipos de cáncer se pueden observar en la Tabla 7.³⁹

Tabla 7. Nanomateriales utilizados en terapéutica del cáncer.

Nanomaterial	Compuesto bioactivo	Tipo de cáncer
Abraxano	Paclitaxel	Cáncer de mama
DaunoXome	Daunorrubicina	Sarcoma de Kaposi
DepoCyt	Citarabina	Leucemia mieloide aguda
Caelyx	Doxorrubicina	Cáncer de mama, Cáncer ovárico, Mieloma múltiple, Sarcoma de Kaposi
NC-6004	Cisplatino	Cáncer pancreático
Opaxio	Paclitaxel	Cáncer pulmonar, cáncer ovárico
Onco TCS	Vincristina	Linfoma no Hodkin

Fuente: Ventola L. Progress in Nanomedicine: Approved and Investigational Nanodrugs. P & T. 2017; 42(12): 742–755.

Después de haber realizado varias pruebas, ciertos tipos de nanoestructuras han logrado ser aprobadas para su uso al demostrar diversos beneficios, entre estas tenemos a las nanopartículas liposomales, nanopartículas poliméricas, nanopartículas de micelas y dendrímeros. Estas nanoestructuras son empleadas en el tratamiento de diversos tipos de cáncer y otras enfermedades.

Nanopartículas Liposomales

Los liposomas son vesículas esféricas compuestas de dos membranas lipídicas organizadas alrededor de un núcleo vacío (Figura 14). Tienen un diámetro de entre 50 a 150 nm, lo cual las hace un poco mayores a las demás nanoestructuras. Tienen la capacidad de transportar dentro de su núcleo vacío fármacos tanto hidrofóbicos como hidrofílicos, lo cual las hace una muy buena opción de administración de básicamente cualquier tipo de fármaco. Comparados con estructuras no basadas en lípidos, estas pueden circular por el torrente sanguíneo por un mayor periodo de tiempo, teniendo así un efecto prolongado, a pesar de esto, cuando son administradas por vía intravenosa poseen una vida media corta debido a que la estructura de bicapa lipídica es reconocida por el sistema inmune y degradada de la circulación por macrófagos, esta degradación ha sido reducida añadiendo cadenas de polietilenglicol a la superficie de la molécula.³⁹

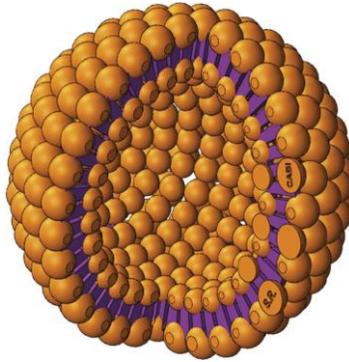


Figura 14. Diagrama de un liposoma, esta nanopartícula posee una pared selectivamente permeable que aparenta muy cercanamente a la pared de una célula viva. Su membrana consiste en una doble capa de fosfolípidos. Cada fosfolípido consiste en una cabeza de grupo fosfato (color naranja), y una cola de ácido graso (color púrpura).

En: Ventola L. *Progress in Nanomedicine: Approved and Investigational Nanodrugs*. P & T. 2017; 42(12): 742–755.

La encapsulación de fármacos dentro del núcleo de los liposomas puede proveer de aplicaciones útiles para la administración de fármacos, específicamente, los liposomas pueden ser diseñados para administrar fármacos secuencialmente dentro del microambiente de tumores malignos, permitiendo un máximo aprovechamiento del fármaco que no es posible con las vías de administración convencionales. Diversos tipos de fármacos han sido aprobados para su incorporación en liposomas como fármacos antifúngicos, fármacos para el tratamiento del cáncer e incluso algunos analgésicos. Un ejemplo claro es el uso de Vyxeos, una formulación liposomal para el tratamiento de la Leucemia Mieloide Aguda, aprobada por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA por sus siglas en inglés) en el año 2017; esta formulación permite la administración de dos fármacos, la Citarabina y la Daunorrubicina en una proporción constante de 5:1 de estos dos fármacos.^{39,40}

Los liposomas fueron las primeras nanoestructuras en ser aprobadas por la FDA para sus aplicaciones dentro de investigación, comenzando con Doxil en 1995, desde ese año varios estudios se han realizado y nuevas estructuras liposomales se han desarrollado y aprobado para su investigación en ensayos clínicos.⁴⁰

Además del tratamiento de cáncer, se realizan investigaciones nuevas de nanoestructuras liposomales que pueden ser administradas vía inhalatoria, como es el caso de Arikayce, una Amikacina liposomal desarrollada para el tratamiento de

infecciones crónicas severas de pulmones. Se ha encontrado tras ensayos clínicos en pacientes que esta formulación mejora significativamente la vida media de los fármacos administrados en comparación con las formulaciones convencionales de la amikacina.⁴⁰

La insulina vesicular dirigida a hepatocitos es una formulación liposomal de insulina que provee de una administración prolongada del compuesto activo directamente al hígado. Actualmente se encuentra bajo investigación, pero ensayos clínicos en Etapa 1 y 2 han demostrado una ligera mejora en el control de la glucosa periférica con insulina vesicular dirigida a hepatocitos vía subcutánea en comparación con la insulina regular. Además, se encuentra bajo estudio la administración de esta misma formulación por vía de administración oral, demostrando que un fármaco nanoformulado puede mejorar simultáneamente el mecanismo de acción, la farmacocinética y las vías de administración de un fármaco.⁴⁰

Nanopartículas Poliméricas

Las nanopartículas basadas en polímeros han sido ampliamente estudiadas en la nanomedicina debido a su facilidad de síntesis, eficacia y seguridad de uso. Estos polímeros pueden ser naturales, sintéticos, o híbridos, de los cuales el más establecido es el Polietilenglicol. Estas nanoestructuras pueden ser fabricadas en un amplio rango de variedades y tamaños que pueden ir desde los 10 nm a 1 μm y pueden ser usados directamente en la terapéutica o como un agente modificador de un agente de diagnóstico. Las nanopartículas basadas en polímeros son consideradas portadoras con mucho potencial en el transporte de fármacos para el tratamiento de cáncer, de enfermedades cardiovasculares y diabetes, terapias para reparación ósea e incluso vacunas.⁴¹

Los nanopolímeros principalmente se dividen en 2 usos principales, polímeros degradables para aplicaciones de liberación controlada de fármacos y polímeros conjugados para el incremento de vida media de fármacos o mejora de biocompatibilidad. Diversas nanoestructuras han sido aprobadas por la FDA para el tratamiento de diversas patologías como esclerosis múltiple o hemofilia han

demostrado una mejora significativa en la vida media de los fármacos, lo que ha permitido una administración menos frecuente manteniendo la efectividad de estos mismos.³⁹

Nanopartículas poliméricas con propiedades antimicrobianas también están bajo estudio para el tratamiento de infecciones activas, como ciertos polímeros basados en poli etilaminas y amonio cuaternario poseen actividad potente, lo que los hace prometedores para aplicaciones futuras. Poseen la capacidad de interrumpir la membrana bacteriana en diversos tipos tanto gram positivos como gram negativos. Estas nanoformulaciones han demostrado una liberación más sostenida y eficacia mejorada comparada con fármacos libres en el tratamiento de infecciones.³⁹

También se encuentran bajo investigación nanoformulaciones de agentes anti retrovirales implicados en el tratamiento de Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), con fármacos como el Efavirenz (inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido, y el Lopinavir (inhibidor de la proteasa) estas nano formulaciones se realizan con el objetivo de reducir la dosificación total del fármaco mientras se mantiene la eficacia clínica, de este modo se puede reducir el costo del tratamiento para el paciente.⁴¹

Además de estas estructuras existen las nanopartículas basadas en micelas, que son nanopartículas poliméricas, de las cuales se ha logrado modificar la composición de sus estructuras de manera muy precisa para lograr diferentes tamaños de partícula, carga de fármacos, y características de liberación de estos. Las micelas poseen un núcleo interno hidrofóbico que se emplean para encapsular fármacos que tienen una solubilidad en agua muy pobre, además de que el exterior de la micela posee polaridad suficiente para permitir la solubilidad en soluciones acuosas.⁴¹

Una formulación micelar aprobada por la FDA de nombre Estrasorb con compuesto activo hemihidrato de estradiol, está indicada para el tratamiento de síntomas vasomotores (sofocos y sudoración nocturna) de carácter moderado a severo, los cuales se asocian con la menopausia. La administración transdérmica de esta formulación micelar evita el efecto de metabolismo de primer paso, lo que conduce

a niveles séricos estables de este fármaco de ocho a catorce días. Esto ayuda a ejemplificar la cualidad de las nanoestructuras basadas en micelas de poder administrar efectivamente un fármaco por una mayor cantidad de tiempo en comparación con otras vías de administración.⁴¹

Nanopartículas Basadas en Dendrímeros

Los dendrímeros poseen el potencial de ser uno de los más útiles medios de transporte para fármacos dentro de la nanoescala, se encuentran compuestos de monómeros repetitivos organizados concéntricamente alrededor de un núcleo central. Esta configuración permite que sustancias farmacológicamente activas puedan ser encapsuladas dentro de una cavidad interior o puedan ser conectadas a través de la superficie de la nanoestructura. El control preciso de diversas propiedades importantes de las nanopartículas es posible cuando se sintetizan los dendrímeros, tales características son forma, tamaño, rasgos superficiales y composición.³⁹

Los dendrímeros han sido utilizados exitosamente para la formulación de nano fármacos administrados por diversas rutas, incluyendo la cutánea, intravenosa y oral.

Diversos fármacos basados en formulaciones con dendrímeros se encuentran próximos a empezar etapas tempranas de ensayos clínicos. Un ejemplo de formulaciones con dendrímeros es el compuesto DTXSPL8783, que es estudiado para el tratamiento de cáncer en etapas avanzadas.⁴⁰

8. Usos de la Nanotecnología en Ciencias Odontológicas

A lo largo de los años, la nanotecnología ha cobrado interés en diversas áreas, en el área de la salud, ha surgido la nanomedicina, para buscar la resolución de varios problemas médicos utilizando la nanotecnología, y así ha surgido el interés en esta

ciencia en la odontología, la cual ha logrado utilizar la nanotecnología para aplicaciones útiles en diversas áreas, las ciencias odontológicas a lo largo de los años han estudiado las propiedades y han puesto a prueba gran variedad de nanoestructuras para de esta manera descubrir nuevas aplicaciones que puedan ayudar a preservar o devolver la salud de los tejidos bucales.

Gracias a los avances y el creciente interés en las nanociencias, surge la nanotecnología aplicada a la odontología como un campo de investigación prometedor, con el potencial de revolucionar la manera en la que se diagnostican, tratan y previenen enfermedades bucodentales. Las propiedades únicas de los materiales a nanoescala han permitido el desarrollo de nuevos materiales dentales, sistemas de administración de fármacos, herramientas diagnósticas y agentes terapéuticos con desempeño mejorado y toxicidad reducida.

De manera similar a la nanomedicina, la nanotecnología aplicada a la odontología tiene como expectativa el permitir una cercanía a la salud bucal perfecta mediante el uso de nanomateriales en conjunto con biotecnologías.⁴²

En la odontología existen diversas especialidades, cada una de estas se dedica de manera específica al diagnóstico y tratamiento de distintas enfermedades bucodentales. Las ciencias odontológicas se encargan de generar y aplicar conocimientos que aporten soluciones a problemáticas dentro de la odontología y sus diversas especialidades. Actualmente las ramas de especialización de la odontología donde se han realizado más estudios y avances son en las ramas de Odontología Restauradora, Endodoncia, Ortodoncia, Periodoncia e implantología.

Nanobiomateriales en Odontología Restauradora

Con el uso de nanotecnología innovadora, se han logrado avances en el campo de los materiales dentales comerciales como resinas compuestas y adhesivos, selladores de canales para tratamientos de endodoncia, resinas acrílicas para prótesis, cementos para la adhesión y cementación de prótesis fijas, selladores para tratamientos preventivos e incluso recubrimientos para materiales usados en implantes dentales.

La incorporación de nanoestructuras a materiales como resinas compuestas trae consigo una mejora en las propiedades mecánicas del material, por lo tanto, conduce a un mayor tiempo de vida de la restauración dental. Otra mejora a las propiedades de un material restaurativo es darle la capacidad de ser antimicrobiano; cuando microorganismos patógenos colonizan el esmalte intacto, los bordes marginales entre la restauración y el diente o alrededor de tejidos blandos, se producen ácidos que destruyen la estructura del diente. Otro tipo de nanopartículas son capaces de remineralizar el esmalte y dentina parcialmente desmineralizados, las cuales también son incorporadas a resinas compuestas y adhesivos.⁴³

Las resinas nanohíbridas, nanoaditivos y nanoadhesivos con mejoras en propiedades mecánicas, físicas y químicas son los ejemplos más claros de la aplicación de la nanotecnología en odontología.⁴⁴

El término “Nanocomposite”, hace referencia tanto a resinas compuestas nanohíbridas como nanorellenas, los nanorellenos se pueden categorizar como partículas aisladas discretas con dimensiones de entre 5-100 nm, o agregados fusionados de nanopartículas primarias, que pueden exceder los 100nm. Las resinas compuestas nanohíbridas contienen un más amplio rango de tamaños de partículas, estas pueden ser partículas de relleno de tamaño nano, o aglomeraciones de partículas que reciben el nombre de “nanoclusters”.⁴⁴

El desarrollo de nanocomposites ha surgido en respuesta a problemas persistentes de contracción por polimerización, fuerza, microdureza y resistencia al desgaste en restauraciones oclusales posteriores. La introducción de la nanotecnología ha dirigido al descubrimiento de partículas de nano relleno, y se han realizado esfuerzos para lograr avances considerables en propiedades físicas y corregir problemas como la contracción en la polimerización, micro dureza y satisfacción del paciente en términos de apariencia estética.⁴⁴

Las resinas compuestas están siendo implementadas con mayor frecuencia para el tratamiento restaurativo de cavidades dentales, debido a su habilidad de imitar el color y transparencia de los tejidos dentales. A pesar de la mejora estética de las resinas compuestas en comparación con otros materiales de restauración, como las

amalgamas, algunas desventajas como la contracción por polimerización, microfiltración, caries secundaria y baja resistencia a la fractura aún siguen presentes.⁴⁴

Composites Antibacterianos

Resinas compuestas que incorporan nanopartículas son provistos de atributos potencialmente útiles. Ciertas nanopartículas tienen un gran potencial de controlar la formación de biofilms dentro de la cavidad bucal como resultado de su función biocida y anti adhesiva.⁴⁵

Se ha logrado implementar diversos tipos de nanoestructuras como nanopartículas de plata, de óxido de zinc, poli etilamina de amonio cuaternario y nano hidroxapatita, a ciertos composites utilizados para la restauración dental, con la finalidad de combatir la caries dental a través de diversos mecanismos.⁴⁵

Nanopartículas de Plata

La plata posee propiedades antibacterianas, antifúngicas, e incluso antivirales. Existen varios mecanismos propuestos sobre las propiedades antimicrobianas de la plata; una de estas es que las nanopartículas de plata interactúan con pared celular de peptidoglicanos y la membrana plasmática, anclándose a la pared celular de la bacteria y provocando una perforación, lo que conlleva a un aumento de la permeabilidad de la membrana celular, lo que conduce a la muerte celular. También se propone la liberación de radicales libres por las nanopartículas de plata como otro mecanismo provocante de la muerte celular bacteriana. Estos radicales libres al entrar en contacto con la bacteria tienen la capacidad de dañar la membrana celular, volviéndola porosa, conduciendo a la muerte celular.⁴⁶

Otro posible mecanismo es que la plata tiene la capacidad de modificar la síntesis de ADN de las bacterias, lo que afecta a los sistemas enzimáticos de la cadena respiratoria. La reducción de tamaño de las nanopartículas de plata conduce a un incremento en el área superficial, teniendo una mayor liberación de iones de plata, los cuales se ensamblan y fracturan las membranas externas de las células

bacterianas. Esto conduce a la peroxidación de lípidos, lo cual provoca daños en la membrana celular, desnaturaliza las proteínas celulares, interrumpe la replicación de ADN, inhibe el metabolismo celular, y eventualmente provoca la muerte celular. De esta manera una potente actividad antimicrobiana que no afecte a los tejidos del diente, y que posee bajo coste de producción podría conseguirse con la aplicación de estas nanopartículas en el campo de tratamiento y control de caries.⁴⁷

Diversos estudios han realizado comparaciones entre nanopartículas de oro y de plata, encontrando que las nanopartículas de plata poseen mayor efectividad antimicrobiana contra bacterias como el *S. mutans*, debido a que requiere de una menor concentración para inhibir a estas bacterias. En otro estudio se ha reportado que la aplicación de nanopartículas de plata es más efectiva en contra de bacterias Gram negativas, debido a que la pared celular de este tipo de bacterias posee mayor cantidad de peptidoglicanos, lo que provoca una mayor captura de iones de plata, lo cual daña esta pared celular.⁴⁷

Los fracasos en las restauraciones toman lugar debido a la invasión secundaria de bacterias, el efecto antibacteriano de adhesivos y composites pueden ayudar en reducir los efectos negativos causados por las bacterias. Las nanopartículas de plata, en combinación con otras como fosfato de calcio amorfo, demuestran muy buen efecto antimicrobiano, además de mejorar la fuerza de la unión entre los materiales restauradores.⁴⁸

Se llevó a cabo un estudio para desarrollar nano composites con contenido de nanopartículas de plata y fosfato de calcio amorfo. Este estudio logró efectos notables en la inhibición de caries y en la capacidad remineralizante. La combinación de estos dos tipos de nanopartículas demostró un doble beneficio: no solo fueron efectivos en la remineralización, sino que también demostraron una fuerte acción inhibidora de caries. Esta combinación de nanopartículas no afectó las propiedades físicas del composite.⁴⁹

A pesar de las ventajas que representa el uso de nanopartículas de plata en composites para la restauración de cavidades dentales, una limitante mayor de este tipo de nanomateriales es la decoloración, lo que conlleva a una pérdida de estética

para ciertos usuarios, lo cual puede llegar a ser un criterio importante para su uso a mayor escala. Estudios han demostrado que la incorporación de nanopartículas de plata a concentraciones mayores a 10% dentro de materiales dentales reduce notablemente la resistencia a la compresión, módulo elástico, y la resistencia a la tracción. Sin embargo, la baja concentración de nanopartículas de plata puede conducir a una tinción severa.⁵⁰

Se reveló mediante un estudio que las propiedades antimicrobianas de la plata contra el *S. mutans* podrían no ser óptimas, debido a la naturaleza adherente de estas nanopartículas; estas tienen una tendencia a adherirse una con otra, y formar agregados de nanopartículas a altas concentraciones, lo que afecta su actividad antimicrobiana, algunos aditivos como di metacrilato de amonio cuaternario se pueden unir con las nanopartículas de plata para así reducir el crecimiento bacteriano.⁵⁰

Diversos autores han realizado estudios adicionando nanopartículas de plata a ciertos materiales, un claro ejemplo es la adición de dichas nanopartículas a formulaciones de Polimetilmetacrilato, con el objetivo de disminuir la adherencia bacteriana y colonización en dispositivos protésicos, en este estudio se realizó la adición de nanopartículas de plata de tamaño alrededor de 60nm en resinas a base de Polimetilmetacrilato, para lograr propiedades antimicrobianas en dentaduras realizadas con estas resinas, para el control y prevención de infecciones en tejidos de la mucosa oral. Se demostró que las nanopartículas de plata se incorporaron de manera estable en este tipo de resinas, sin evidencia de liberación de nanopartículas por 120 días mientras se almacenaba la prótesis en agua desionizada, además de mejorar ciertas propiedades mecánicas, dando más durabilidad a la prótesis.⁵¹

La inclusión de nanopartículas de plata en adición con nanopartículas de fosfato de calcio con tamaños de alrededor de 3nm y de 100nm respectivamente dentro de un composite representa un método importante para producir nano composites antibacteriales, de esta forma, autores de un estudio realizaron una mezcla de di metacrilato de amonio cuaternario, sales de plata y di metacrilato de bisfenol A foto

activado (Figura 15). El resultado dio un composite que fue sometido a un procedimiento de envejecimiento en agua, pruebas mecánicas y de formación de biofilms. Los resultados demostraron que el procedimiento de envejecimiento durante 12 meses no afectó las propiedades mecánicas y de protección contra biofilms, además de que otros autores demostraron que la presencia de las nanopartículas de plata en agentes adhesivos no generó impacto resistencia de la unión con la dentina, y condujo a la reducción de la actividad metabólica de los biofilms, reduciendo la producción de ácido láctico por parte de las bacterias.⁵¹

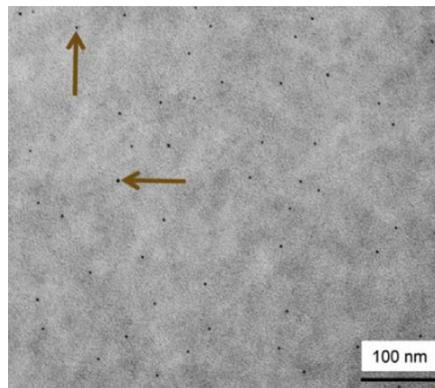


Figura 15: Imágenes de microscopio de barrido de electrones, con presencia de nanopartículas de plata dispersas en un nano composite modificado.

En: Noronha V, Paula A, Durán G, Galembek A, Cogo-Müller K, Franz-Montan M et al. *Silver nanoparticles in dentistry*. *Dental Materials*. 2017; 33(10): 1110-1126.

Recientemente, cementos de ionómero de vidrio han sido modificados mediante la incorporación de nanopartículas de plata producidas biológicamente, cuyas dimensiones fueron calculadas mediante difracción de rayos X. Se encontró un aumento en la dureza Vickers de alrededor de 35% y un aumento en la dureza Monsanto de un 20%. Ambos resultados indicaron un efecto de reforzamiento por la presencia de las nanopartículas de plata, además se observó un incremento de la zona de inhibición bacteriana inducida por el cemento de ionómero de vidrio modificado con acción contra bacterias como *E. coli* y *S. aureus*.⁵¹

Las nanopartículas de plata son una prometedora propuesta como agente preventivo y anticariogénico no invasivo, ya que demuestra tener buenas propiedades antimicrobianas que se pueden ver mejoradas y complementadas con la adición de otro tipo de nanopartículas, además de presentar una baja toxicidad

para células humanas, sin embargo, pueden presentarse ciertos impactos negativos en ecosistemas derivado del uso de este tipo de nanopartículas.⁴⁷

Nanopartículas de Óxido de Zinc

Las nanopartículas de óxido de zinc han demostrado tener actividad antimicrobiana contra diversos tipos de bacterias, incluyendo el *S. mutans*. El principal mecanismo por el cual las nanopartículas de zinc ejercen actividad contra bacterias, es por la generación de especies reactivas de oxígeno, como aniones superóxidos (O_2^-) y peróxido de hidrógeno (H_2O_2). Estas especies reactivas causan la destrucción de componentes celulares tales como lípidos, ADN, y proteínas de células bacterianas, inhibiendo así su crecimiento.⁴⁵

Diversos estudios han encontrado que nanopartículas de óxido de zinc son capaces de mejorar las propiedades mecánicas y antimicrobianas de materiales restauradores dentales. Los reportes de estudios declaran que, mediante la adición de nanopartículas de óxido de zinc a resinas compuestas dentales, se logró la inhibición del crecimiento de *S. mutans*, además de que, en porciones pequeñas, la presencia de estas nanopartículas no afectó de manera negativa las propiedades mecánicas del composite. De manera similar, un estudio reveló que la incorporación de nanopartículas en un 3% del peso en la resina fluida logró disminuir la microfiltración, y en un 10% del peso mostró efectividad antimicrobiana ante otros tipos de bacterias presentes en boca, como la *S. mutans* y *lactobacillus*.⁵²

Además de estudios en resinas compuestas, se realizaron estudios adicionando 1% y 2% del peso de nanopartículas de óxido de zinc a cementos de ionómero de vidrio, demostrando en esta ocasión que la presencia de nanopartículas no aumentó la actividad antimicrobiana en contra de bacterias como la *S. mutans*. La incorporación de nanopartículas esféricas y con forma de “flor” a cementos de ionómero de vidrio, redujo la microdureza superficial sin afectar la resistencia flexional, mientras que la incorporación de nano-rods de óxido de zinc no presentó efectos en las propiedades físicas del cemento de ionómero de vidrio (Figura 16). En adición a esto, otro estudio

demonstró que el incremento de la cantidad de nanopartículas de óxido de zinc condujo a una reducción de las propiedades mecánicas de resinas compuestas.⁵²

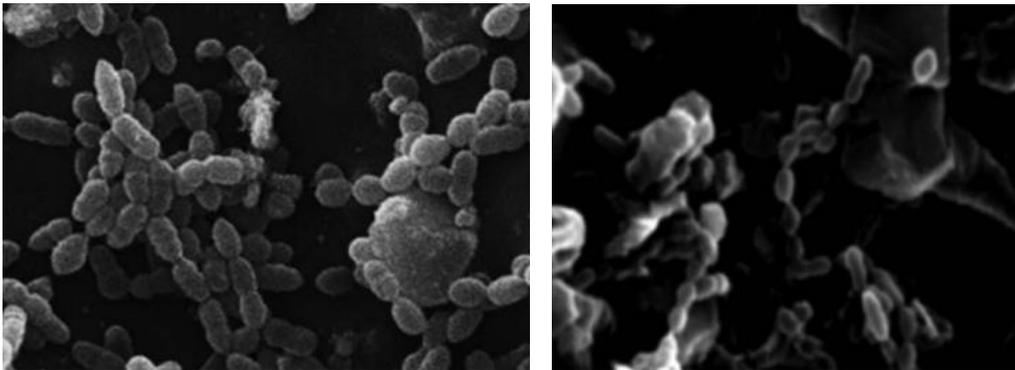


Figura 16: Imágenes de microscopio electrónico de barrido, donde se observan bacterias sobre cementos de ionómero de vidrio modificado, al lado izquierdo con una concentración de Nanopartículas de Zinc de 2% con tiempo de 1 día, de lado derecho con una concentración de Nanopartículas de Zinc de 2% de 7 días, donde no se aprecia una alteración de la estructura celular bacteriana.

En: Pushpalatha C, Suresh J, Gayathri V, Sowmya S, Agustine D, Alamoudi A, et al. Zinc Oxide Nanoparticles: A Review on Its Applications in Dentistry. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2022; 10: 917–926.

A pesar de estos datos, un estudio sistemático concluyó que la evidencia actual sugiere que los composites adicionados con nanopartículas de óxido de zinc no representan una clara ventaja clínica debido a la corta duración observada en sus ventajas antimicrobianas, y a los pobres resultados contra biofilms de diversas especies de microorganismos en estudios *in vitro*, este estudio sistemático sugiere una mayor investigación en el desarrollo de nanopartículas de óxido de zinc con una actividad antimicrobiana de mayor duración y mayor eficacia contra biofilms de diversas especies de bacterias, además de estandarizar los diseños de estudio con el fin de recrear las condiciones del ambiente *in vivo* de la boca humana.⁵³

Nanopartículas de Dióxido de Titanio

El dióxido de titanio ha sido empleado como un nanomaterial inorgánico para mejorar la eficiencia y estabilidad de materiales dentales, y sus propiedades tanto físicas como antimicrobianas, estas nanopartículas han demostrado tener capacidades antimicrobianas mediante la producción de especies reactivas de oxígeno, mediante una reacción de fotocatalisis al ser expuestas a radiación de luz UV, las nanopartículas reacomodan sus electrones permitiéndoles reaccionar con iones hidróxido o con moléculas de agua que finalmente producen especies

reactivas de oxígeno, tales como peróxido de hidrógeno, iones superóxidos y radicales hidroxilos. Estas especies reactivas de oxígeno generadas por la reacción foto catalítica de las nanopartículas de dióxido de titanio son capaces de dañar la membrana celular y eventualmente causar su muerte. (Figura 17).^{47,54}

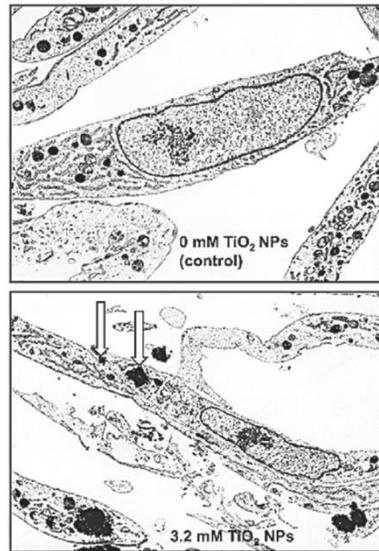


Figura 17: Imágenes de microscopio electrónico de barrido, en la imagen superior se observan células fibroblásticas gingivales con 0mM de nanopartículas de dióxido de titanio, en la imagen inferior se observan las mismas células con 3.2mM de nanopartículas de dióxido de titanio, aglomeraciones señaladas con flechas.

En: Barnes R, Molina R, Xu J, Dobson P, Thompson I. Comparison of TiO₂ and ZnO nanoparticles for photocatalytic degradation of methylene blue and the correlated inactivation of gram-positive and gram-negative bacteria. *J Nanopart Res.* 2013; 15: 1432 – 1441.

Existen diversos estudios realizados por varios autores que ponen a prueba a la actividad antimicrobiana de las nanopartículas de dióxido de titanio tanto de microorganismos Gram positivos como Gram negativos. Estudios han demostrado que nanopartículas de dióxido de titanio iluminadas con luz UV han generado actividad antimicrobiana contra bacterias Gram positivas como *Bacillus subtilis*, *S. aureus* y contra microorganismos Gram negativos como la *E. coli*. Se encontró también que las nanopartículas de dióxido de titanio tenían la mínima concentración necesaria para inhibir el crecimiento de *S. mutans* y *S. sanguis*, comparado con otras nanopartículas de naturaleza metálica.⁵⁴

Con base a resolver el problema de obtener un adhesivo de composite con una acción antimicrobiana duradera, se llevó a cabo un estudio con el objetivo de sintetizar nanopartículas de dióxido de titanio adicionadas con nitrógeno, para lograr

un efecto antimicrobiano duradero con actividad contra biofilms de *S. mutans*, en este estudio adicionaron estas nanopartículas de alrededor de 10nm de forma esférica, a un adhesivo de la casa comercial Kerr. Los resultados demostraron una fuerte actividad antimicrobiana en condiciones de irradiación de luz y en oscuridad, en comparación con un adhesivo no modificado.⁵⁵

Composites con Capacidad Remineralizante

Además de los diversos estudios realizados con nanopartículas que poseen capacidades antimicrobianas, diversos autores han realizado otro tipo de estudios enfocados en la prevención de la desmineralización de los tejidos dentales debido a la acción de los ácidos producidos por bacterias.⁵⁶

A la fecha existen diversos estudios sobre la implementación de nanopartículas de fosfato de calcio amorfo y de fluoruro de calcio a composites dentales con el propósito de generar mineralización en los tejidos dentales dañados por ácidos generados por bacterias.⁵⁶

Nanopartículas de Fosfato de Calcio

Existen diversas formas de las nanopartículas de fosfato de calcio, tales como nanopartículas de fosfato mono cálcico, fosfato di cálcico anhidro, fosfato tetra cálcico y fosfato de calcio amorfo. Estas partículas tienen la capacidad de liberar iones de calcio y fosfato, aumentando la cantidad de contenido mineral en lesiones cariosas en pH bajos.^{45,56}

Se han realizado estudios con composites adicionados con nanopartículas de fosfato de calcio amorfo, que en comparación a composites tradicionales poseen una mejora en su módulo de elasticidad y resistencia flexional. Además, fueron capaces de neutralizar efectivamente el ácido láctico en una prueba, mientras que los grupos de control de composites comerciales fracasaron en este punto. Composites adicionados con fosfato de calcio amorfo son prometedores para la restauración de cavidades en pacientes con alto riesgo a caries tales como pacientes con xerostomía, o de edad avanzada.⁴⁵

Anteriormente, se realizaron estudios adicionando otras formas de fosfato de calcio, en esta ocasión se realizó la adición de fosfato tetra cálcico y de fosfato di cálcico, pero en partículas de tamaños de entre 5.5 a 7.4 micras. Estos compuestos presentaron un problema mayor al disminuir las propiedades mecánicas de los composites al ser utilizados en grandes cantidades para la obturación de cavidades, sus funciones se vieron limitadas a su uso como selladores de fosetas y fisuras. Este problema se vio resuelto al producir estos compuestos de fosfato de calcio en dimensiones más pequeñas, de acuerdo con ciertos análisis, nanopartículas de fosfato de calcio 116 nm de tamaño tenían la misma capacidad de liberación de iones de calcio y fosfato, además de que eran capaces de mantener las propiedades mecánicas de los composites lo suficiente como para poder ser utilizados como materiales restauradores.⁵⁷

Estudios *in vitro* han demostrado que composites adicionados con nanopartículas de fosfato de calcio amorfo tenían propiedades mecánicas similares a composites convencionales en pruebas de temperatura, pruebas abrasivas y envejecimiento con agua, se demostró que la liberación de iones de calcio y fosfato por parte de las nanopartículas se dio por un periodo de 180 días, y no causó afectaciones indeseadas a las propiedades mecánicas, tales como la resistencia flexional, además se demostró que las nanopartículas de fosfato de calcio amorfo no afectaron la polimerización de los composites.⁵⁷

El potencial de remineralización de estas nanopartículas se hizo visible en estudios micro radiográficos de esmalte humano, se reveló que el esmalte desmineralizado adyacente a estos composites modificados con nanopartículas presentó altos niveles de remineralización. La profundidad de áreas desmineralizadas fue mucho menor en zonas adyacentes a estos composites en comparación a otros composites comerciales. Los efectos de remineralización de las nanopartículas de fosfato de calcio fueron rastreables hasta profundidades de 200 μm .⁵⁸

Composites adicionados con nanopartículas de fosfato de calcio tienen la capacidad de inhibir la prevalencia de caries por medio de dos vías, reducen la tasa de desmineralización al neutralizar los ácidos producidos por las bacterias y además

incrementan la tasa de remineralización en condiciones de pH neutro. Estas nanopartículas se consideran inteligentes debido a que su liberación de iones de calcio y fosfato de este tipo de composites modificados es de 5 a 10 veces mayor en condiciones ácidas, de esta manera la tasa de liberación de iones incrementa, lo que significa que una mayor cantidad de iones estará disponible en condiciones críticas. Estudios han demostrado que nanopartículas de fosfato de calcio son capaces de incrementar el pH de 4 a 6 en un periodo de tiempo corto, mientras que composites convencionales carecen de esta habilidad.⁵⁷

Nanopartículas de Fluoruro de Calcio

Las nanopartículas de fluoruro de calcio representan un avance para la remineralización de tejidos dentales, pues sus efectos inhibidores de caries son conocidos, aunque hasta la fecha materiales dentales con alta liberación de iones de flúor han presentado muy bajas propiedades mecánicas. Composites que contienen nanopartículas de fluoruro de calcio presentan una liberación continua de fluoruro por alrededor de 70 días, mientras mantienen buenas propiedades mecánicas.⁵⁶

Estas ventajas son atribuidas a la mayor área superficial de las nanopartículas en comparación al fluoruro de calcio de mayor tamaño, además de que las nanopartículas de este compuesto presentan una mayor adherencia al esmalte.⁵⁶

El fluoruro de calcio ha sido identificado como un agente antimicrobiano y remineralizante por años en la odontología. En un principio, cementos de silicato y ionómeros de vidrio eran los únicos materiales capaces de liberar fluoruros, gradualmente composites a base de resinas y ionómeros de vidrio modificados fueron presentados con las mismas capacidades de liberación de fluoruros.⁵⁷

La capacidad de liberación de fluoruros es una gran ventaja para materiales restauradores, ya que puede enriquecer la estructura mineral del diente haciéndolo más resistente a caries.⁵⁷

En algunos estudios, nanopartículas de fluoruro de calcio fueron empleadas como agentes liberadores de fluoruros, en adición con partículas de fosfato di cálcico

como agentes liberadores de calcio y fosfato. En estos estudios una de las mayores desventajas de estos nanocomposites fue su elevada opacidad que interfería con el proceso de foto curado, para este problema en otros estudios se implementaron nanopartículas de vidrio de aluminosilicatos de bario para lograr un foto curado correcto, además de lograr mejorar sus propiedades mecánicas; se encontró que estos nanocomposites poseían mayores propiedades mecánicas que ciertos ionómeros de vidrio modificados con resina, incluso después de haber sido sumergidos en agua durante 28 días, también se realizó un análisis de los ácidos producidos por las bacterias alrededor de estos nanocomposites, los cuales demostraron que aquellos que contenían nanopartículas de fluoruro de calcio tienen mayor efectividad previniendo la producción de ácidos comparados con composites que contienen solamente fosfato di cálcico o fosfato de calcio amorfo.⁵⁷

En un estudio más reciente se realizó la adición de nanopartículas de fluoruro de calcio de tamaños entre 22nm a 57nm con un 15% de la masa total del composite, conformado por Bisfenol Glicidil Metacrilato A (BisGMA) y por Trietilenglicol Metacrilato (TEGDMA). Estos nanocomposites se sometieron a diversas pruebas en las cuales se encontró que presentaban buenas propiedades mecánicas, además de una actividad antimicrobiana potente contra biofilms, y una alta liberación de iones de flúor y de fosfato con alta capacidad de remineralización.⁵⁹

Composites con Nanopartículas de Relleno

Diversos factores aceleraron la investigación para el desarrollo de materiales de restauración dental, algunos de estos son la demanda de pacientes sobre restauraciones con colores similares al diente, y preocupaciones sobre el medio ambiente relacionado con el uso de amalgamas.⁵⁶

Uno de los descubrimientos más importantes en la tecnología de las resinas compuestas fue el desarrollo de composites foto curables, seguidos por el desarrollo de partículas de relleno de tamaño reducido y de mayor contenido de relleno, lo cual mejoró considerablemente la capacidad de resinas compuestas de ser aplicadas.⁵⁶

Las resinas compuestas o composites son materiales a base de polímeros, su composición consta de una matriz de resina orgánica en una cantidad de 15-30%, partículas de relleno inorgánicas de 70-85%, agentes de acoplamiento y aditivos como iniciadores de sistema de polimerización, fotosensibilizadores, absorbentes UV y tintes.⁶⁰

Las resinas compuestas originalmente incluían partículas de relleno de vidrios con tamaños de 10 a 50 micras, los cuales proveían de gran resistencia al material polimerizado, aunque debido al tamaño de estos materiales la resina tendía a desgastarse rápidamente además de no lograr un pulido a alto brillo. Este tipo de materiales de macro relleno se dejaron de utilizar.⁶¹

Debido a esto, los fabricantes de resinas compuestas realizaron pruebas para desarrollar nuevos tipos de relleno, para conseguir restauraciones con superficies altamente pulidas, que fueran capaces de imitar la superficie del esmalte. A finales de los años 70's se introdujeron nuevos composites con partículas de "micro relleno", que empleaban partículas más pequeñas de dióxido de silicio, con un diámetro de alrededor de 0.04 micras (Figura 18). Estos composites podrían ser

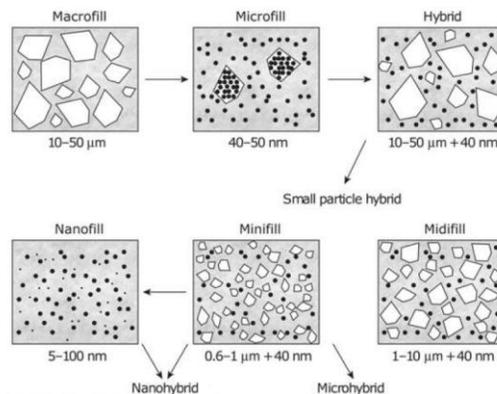


Figura 18. Esquema del desarrollo de resinas compuestas y distribución de partículas de relleno

En: Miletic V. *Development of Dental Composites*. En: Miletic V. *Dental Composite Materials for Direct Restorations*. Berlín: Springer International Publishing; 2018. pp 3 – 17.

considerados los primeros composites con partículas de "nano relleno", aunque este término aún no era introducido a la comunidad científica.⁶¹

Se ha observado que las propiedades físicas y mecánicas de los composites han mejorado en relación con la cantidad de partículas de relleno agregadas, muchas

de las propiedades mecánicas dependen de estas partículas de relleno, tales como la resistencia a la compresión, resistencia flexional, modulo elástico, coeficiente de expansión térmica, absorción de agua y resistencia a la abrasión. En la actualidad, las resinas compuestas son los materiales restaurativos más utilizados, lo que incluye a las resinas nanohíbridas que son adicionadas con nanopartículas de entre 20 – 600 nm.⁵⁶

Existen concretamente dos tipos de nano composites, los composites de nano relleno y los nano híbridos.⁵⁶

Los composites de nano relleno incluyen nano partículas de 1 -100 nm dispersas en la matriz de resina, además de que no poseen partículas añadidas de mayor tamaño. Este tipo de resinas compuestas restaurativas presentan dos tipos de nanopartículas. Las primeras son nano partículas de sílice mono dispersas no aglomeradas, cuya superficie está silanizada con el fin de generar una unión química entre la partícula de sílice y la matriz de polímeros. Los composites con silanización de sus nanopartículas de sílice presentan una menor contracción por polimerización, en comparación a composites no silanizados. El segundo tipo de partículas presentes en este tipo de composites son los nano clústers. Estas partículas corresponden a aglomeraciones de partículas de menor tamaño, que presentan dimensiones de 0.6 – 1.4 μm . Estas partículas pueden ser sintetizadas a partir de soles de sílice o a partir de óxidos de sílice y zirconia. Composites con nano clusters poseen mejoras en sus propiedades reológicas.⁵⁶

Los composites nano híbridos, de igual manera, incluyen en su composición nano partículas, además de partículas de mayor tamaño de alrededor de 0.4 – 5 μm . Este tipo de resinas compuestas presentan ventajas como mayor resistencia a la fractura en comparación con otro tipo de composites, lo cual los hace un buen material para restauraciones posteriores. Composites nano híbridos tienen una gran capacidad para lograr un pulido de alto brillo, por lo que la formación de placa en la superficie de la restauración se espera que sea mínima.⁵⁶

En el año 2002, 3M lanzó al mercado lo que se considera como la primera gran aplicación de la nanotecnología en la odontología restauradora. Esta resina compuesta fue una combinación de partículas de relleno de agregado zirconia/sílice con tamaños de entre 5 -20nm, y partículas nano aglomeradas de sílice de relleno en un 78.5% del peso del composite (Figura 19). En los últimos años combinaciones de composites microhíbridos y nano rellenos han sido comercializados, esta nueva combinación ha aumentado el peso de las partículas de relleno hasta en un 87%, rellenando espacios entre partículas de mayor tamaño con partículas de menores dimensiones.⁵⁶

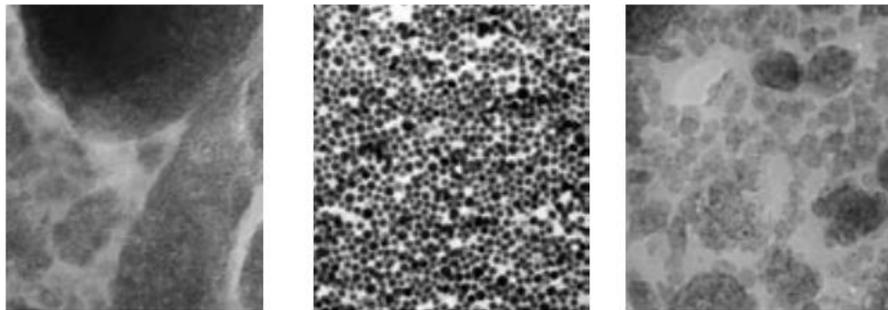


Figura 19. Imágenes de microscopio electrónico de barrido, de izquierda a derecha se observan partículas híbridas, nanopartículas, y nano clústers presentes en la resina nano híbrida compuesta de 3m, Filtek Z350.

En: <https://multimedia.3m.com/mws/media/3487600/filtek-z350-technical-profile-spanish.pdf>

En la actualidad las resinas compuestas tradicionales contienen una gran variedad de partículas de relleno para asegurar propiedades mecánicas óptimas, propiedades como radio opacidad, una mínima contracción por polimerización, y capacidades ópticas parecidas a las de los tejidos dentales, aunque también es deseable para este tipo de materiales restauradores tener capacidades remineralizantes, antibacterianas y liberadoras de flúor. Los composites comercialmente disponibles carecen de capacidades de liberar iones como Ca, PO₄, o F, que son los iones capaces de remineralizar la estructura del diente. Materiales que pueden liberar este tipo de iones por tiempos prolongados son relativamente débiles y su aplicación como materiales restauradores en zonas de alto estrés es dudosa.⁶²

Al considerar materiales disponibles en el mercado se presentan varias opciones de resinas compuestas que han sido desarrolladas con el uso de nanotecnología, el

uso de clústers de Sílice/Zirconia de 0.6 – 1.4 micras y nanopartículas de tamaño variable de 20 – 75 nm fue defendido por la marca comercial 3M desde hace aproximadamente 20 años. ⁶²

Existen múltiples marcas comerciales que han desarrollado e introducido al mercado diversas resinas compuestas de tipo nano relleno y nano híbridas que con el uso de nanopartículas logran mejorar las propiedades físicas de las resinas compuestas (Tabla 8) .⁶²

Tabla 8. Resinas compuestas comerciales que emplean nanotecnología.⁶²

Nombre del Producto	Clasificación	Composición	Características.
Filtek Z350XT (3M)	Nano relleno	Clústers de nano relleno Sílice/Zirconia (0.6 – 1.4 µm; 90%). Nanopartículas dispersas de Sílice (5 – 20 nm; 10%).	Buena resistencia a degradación biomecánica.
Tetric EvoCeram (Ivoclar)	Nano híbrida	Vidrio de Silicato de aluminio (0.4 – 0.7 µm) Fluoruro de Iterbio (III) (550 nm)	Bajos valores de rugosidad Altos niveles de transmisión de luz
Grandio/ Grandio Nano (Voco Dental)	Nano híbrida	Dióxido de Silicio (20 – 60 nm) Borosilicatos de Bario y Aluminio (0.1 – 2.5 µm)	Mínima contracción por polimerización en comparación con otras resinas nano híbridas Menor solubilidad en agua Alto y estable módulo flexible y resistencia flexional después de almacenamiento en agua por 30 días
Ceram.X (Dentsply Sirona)	Nano híbrida	Silicato de Bario no aglomerado (600nm) Fluoruro de Iterbio (III) (600nm) Nanopartículas de Poli siloxano metacrilato	Alta micro dureza, con mínima contracción por polimerización

Fuente: Almeida N, Basso S, Alves E, De Souza G. Review of nano-technology applications in resin-based restorative materials. Journal of Esthetic and Restorative Dentistry. 2021; 33 (4): 567-582.

En odontología, las partículas de nano relleno son consideradas partículas inorgánicas con tamaños de alrededor de 40 nm, sin embargo esta no es una innovación en resinas compuestas, ya que las resinas de “micro relleno” tenían partículas de tamaños similares desde los años 70's, la verdadera innovación en términos de nano relleno es la posibilidad de aumentar la carga de nanopartículas inorgánicas en composites, además de fabricar partículas capaces de imitar las propiedades ópticas y mecánicas de los tejidos dentales como el esmalte y la dentina.⁵⁶

Nanobiomateriales en Endodoncia

Diversos esfuerzos realizados a lo largo de la última década han conducido a la incorporación de la nanotecnología a diversas áreas de la odontología, tales como odontología restauradora, tratamiento periodontal, regeneración de tejidos, implantes y endodoncia.⁶³

En años recientes esta atención a los nanomateriales ha despertado el interés de varios investigadores para descubrir nuevas aplicaciones de nanomateriales en áreas dentro de la endodoncia como estrategias de irrigación, medicamentos intra-conducto, materiales de obturación y procedimientos regenerativos.⁶³

Estrategias de irrigación

El actual entendimiento de infecciones endodónticas sugiere que las bacterias juegan un papel crucial dentro del desarrollo de la patogénesis de la periodontitis apical. El desbridamiento químico/mecánico es esencial para eliminar infecciones dentro del canal radicular; sin embargo, las bacterias producen una matriz de sustancias extra celulares poliméricas, que amortigua el acceso de materiales irrigantes dentro del canal radicular, reduciendo de esta manera su eficacia, en adición a esto, de manera frecuente los irrigantes no son capaces de llegar a las profundidades de los túbulos dentinarios, permitiendo la persistencia de las bacterias, particularmente el *Enterococcus faecalis*, que se relaciona comúnmente con el fracaso postendodóntico.⁶³

El agente irrigante más usado en Endodoncia es el Hipoclorito de Sodio (NaOCl), en concentraciones de 0.5% a 5.25%.⁶⁴ Diversos estudios han demostrado su capacidad de disolver tejidos y sus propiedades antimicrobianas; sin embargo, este irrigante puede traer consigo diversos resultados desfavorables, tales como desintegración y debilitamiento de la matriz orgánica de la dentina, daño a tejidos periapicales y formación de bacterias más persistentes.⁶⁵

Se han propuesto otro tipo de sustancias irrigantes como la Clorhexidina al 2%; sin embargo, su principal desventaja es su incapacidad para degradar tejidos necróticos y su eficacia reducida en contra de bacterias Gram negativas.⁶⁵

El ácido Etilendiaminotetraacético (EDTA) es un agente quelante que es utilizado para remover la capa de barrillo dentinario. Se encontró que el *E. faecalis* es más susceptible ante el Hipoclorito de Sodio al 5.25% en combinación con el EDTA al 17%. Sin embargo, el uso excesivo de EDTA puede conducir a la erosión y desmineralización de la dentina.⁶⁵

Debido a estas limitaciones en prácticas de irrigación actuales, ha incrementado el interés en el uso de ciertas nanopartículas en soluciones para la irrigación de conductos endodónticos, tales como las nanopartículas de plata.⁶³

Nanopartículas de plata

Este tipo de nanopartículas ha sido ampliamente estudiado en odontología debido a sus propiedades antifúngicas y antimicrobianas. Con respecto a infecciones endodónticas, las nanopartículas de plata han demostrado tener eficacia contra el *E. faecalis*, y en una solución estas nano partículas recubiertas de poli vinil alcohol, fueron eficaces en contra de *Pseudomona aeruginosa*, *Candida albicans* y *E. faecalis*.⁶³

Estudios reportaron que las nano partículas de plata poseían una actividad antimicrobiana similar a irrigantes endodónticos convencionales como la Clorhexidina al 2%, e Hipoclorito de Sodio al 1% y 5%.⁶³

En contraste, otros estudios cuestionan la eficacia de este tipo de nano partículas en comparación con otro tipo de irrigantes endodónticos, ya que, según resultados obtenidos, soluciones de nanopartículas de plata fueron menos efectivas que Clorhexidina al 2% después de 5 minutos de irrigación para reducir *E. faecalis*, pero fue igualmente efectiva sólo después de 15 minutos de irrigación. Además, el Hipoclorito de Sodio demostró mayor capacidad antibacteriana que soluciones de nano partículas de plata y clorhexidina. Se sugiere que la aplicación de este tipo de nanopartículas sea como medicamento intra-conducto, debido al tiempo de contacto que tendrán las partículas al permanecer dentro del conducto radicular (Figura 20).⁶⁶

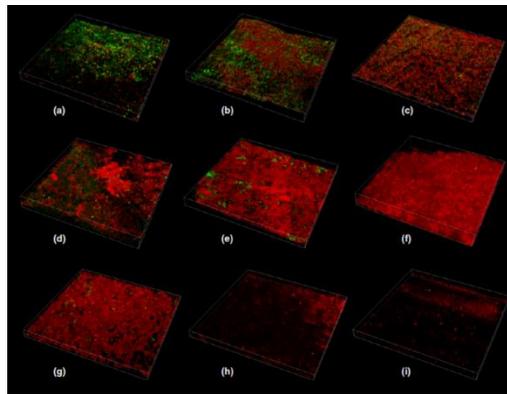


Figura 20. Imágenes representativas de biofilms *Enterococcus Faecalis* después del tratamiento con soluciones irrigantes. De izquierda a derecha, (a, b y c), solución con 94ppm de nanopartículas de plata en 5, 10 y 15 minutos, (d, e y f) solución con clorhexidina al 2% en 5, 10 y 15 minutos, y (g, h e i) solución de hipoclorito de sodio al 2.5% en 5, 10 y 15 minutos.

En: Rodrigues C. Antibacterial properties of silver nanoparticles as root canal irrigant *Interational Endodontic Journal*. 2018; 51(8): 901 – 911.

La irrigación con nanopartículas de plata podría influenciar sobre las propiedades físicas y estructurales de la dentina del canal radicular. Utilizarlas como lavado final logró incrementar casi al doble la resistencia a la fractura de dientes tratados endodónticamente comparado al uso de Hipoclorito de Sodio. Soluciones con nanopartículas de plata a base de Imidazoles han incrementado la aspereza de las paredes del canal radicular, lo cual podría tener implicaciones en la adhesión de materiales restauradores sobre la pared del canal radicular.⁶³

Irrigantes con nano partículas de plata no interfirieron negativamente con la dureza y el módulo elástico de la dentina de acuerdo con estudios, tampoco afectó la permeabilidad de la interfaz de postes de fibra de vidrio adheridos con resina.⁶³

Sin embargo, las nanopartículas de plata podrían resultar perjudiciales para resultados estéticos en tratamientos de endodoncia debido a sus capacidades de teñir las paredes radicales e inducir decoloraciones.⁶³

Nanopartículas de Quitosano

El Quitosano es un biopolímero orgánico derivado de la Quitina, el cual se puede obtener de las conchas de ciertos crustáceos. Se trata de un compuesto catiónico que ejerce su amplio espectro antimicrobiano al interactuar con paredes bacterianas cargadas negativamente, lo cual incrementa su permeabilidad y conduce a una filtración de compuestos intracelulares, lo cual provoca la muerte celular bacteriana. Además de su capacidad antimicrobiana, el Quitosano es también biodegradable, biocompatible y posee habilidades quelantes, convirtiéndolo en una atractiva alternativa como irrigante intra-conducto para tratamientos de endodoncia.⁶⁷

Soluciones irrigantes con nano partículas de quitosano de tamaños de entre 85 a 225 nm, demostraron capacidades antimicrobianas en contra de microorganismos como el *E. faecalis*, y fueron capaces de inhibir el crecimiento de biofilms de estas bacterias, estas nanopartículas fueron capaces de mantener sus capacidades antimicrobianas después de dejarlas 990 días en contacto con saliva estéril y solución salina, aunque sus capacidades antimicrobianas dependen de la concentración y el tiempo de contacto de las nanopartículas con los microorganismos (Figura 21).⁶³

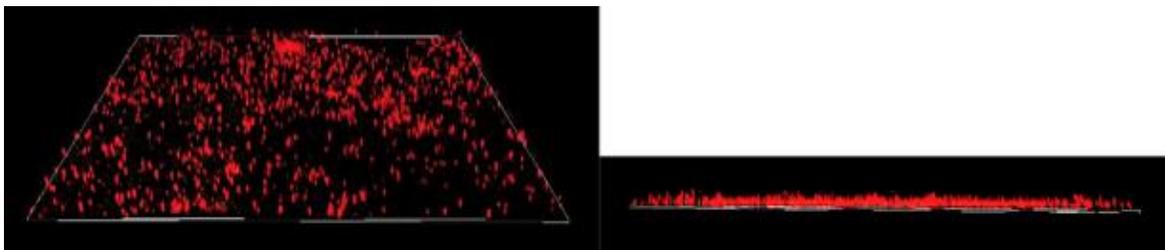


Figura 21. Imágenes de microscopio confocal láser de barrido de biofilms de *E. faecalis* antes y después del tratamiento con nanopartículas de Quitosano donde se observa una alteración en la estructura del biofilm tras solo 24 horas.

En: Woong J, Zou T, Lee A, Zhang C. The Potential Translational Applications of Nanoparticles in Endodontics. *International Journal of Nanomedicine*. 2021; 9(16): 2087 – 2106.

Estas propiedades antimicrobianas de las nanopartículas de Quitosano pueden ser afectadas por la presencia de inhibidores tales como remanentes de tejido pulpar,

aunque no es afectada por la presencia de la matriz dentinaria y sus lipopolisacáridos.⁶³

Diversos estudios han demostrado la habilidad del Quitosano para actuar como agente quelante y mejorar la humectabilidad de la dentina. A la vez, las nanopartículas de Quitosano mostraron potencial para estabilizar el colágeno dentinario, al proveer resistencia ante la degradación por colagenasa bacteriana.⁶³

Las soluciones con nanopartículas de Quitosano aparentan ser una gran alternativa para nuevas técnicas de irrigación en endodoncia.⁶³

Medicamentos Intra-Conducto

La persistencia de microorganismos posterior al tratamiento de endodoncia puede resultar en el fracaso endodóntico o en una infección secundaria. Los medicamentos intra-conducto reducen el número de bacterias restantes, además de desinfectar el canal después de la instrumentación química y mecánica en una forma que pueda permitir la cicatrización de los tejidos peri radiculares.⁵⁶

El Hidróxido de Calcio es un medicamento intra-conducto comúnmente utilizado en la actualidad por endodoncistas debido a sus propiedades antimicrobianas. Sin embargo, la evidencia ha cuestionado la eficacia de este compuesto en contra de infecciones endodónticas persistentes. Además de que la permanencia prolongada de este medicamento puede debilitar de la estructura de la raíz.⁶³

La búsqueda del medicamento intra-conducto ideal continúa por medio de investigadores que cada vez apuntan más su atención a las nanopartículas como un área con gran potencial de innovación y desarrollo.⁶³

Nanopartículas de Hidróxido de Calcio

Este tipo de nanopartículas puede poseer diversas ventajas sobre la forma convencional del Hidróxido de Calcio, tales como profundidad de alcance, área de contacto con patógenos aumentada, solubilidad superior y mayor actividad antimicrobiana.⁶³

Diversos estudios demostraron que las nanopartículas de hidróxido de calcio presentaron una mayor penetración dentro de los túbulos dentinarios, además de poseer una mayor actividad antimicrobiana contra microorganismos como el *E. faecalis* en comparación con el hidróxido de calcio convencional.⁶³

Además, nanopartículas de hidróxido de calcio demostraron tener una menor reducción de la microdureza comparadas con el recubrimiento convencional de hidróxido de calcio. El hidróxido de calcio convencional resultó en una mayor disminución de la resistencia a la fractura comparado con las nanopartículas de este mismo compuesto.⁶³

Nanopartículas Antimicrobianas

Diversos tipos de nanopartículas han sido estudiadas con fines de ser utilizadas como medicamento intra-conducto, tales como las nanopartículas de plata o de quitosano, las cuales han sido agregadas o formuladas como novedosos medicamentos intra-conducto.⁶⁸

Se ha reportado que el método de administración y la duración de las nanopartículas en su sitio son factores importantes que afectan el potencial antimicrobiano, un ejemplo de esto es que nanopartículas de plata poseen mejores propiedades anti biofilms como medicamento intra-conducto que como irrigantes.⁶⁸

La aplicación de medicamentos intra-conducto con nanopartículas de quitosano resultó en propiedades antimicrobianas apreciables, y fue menos perjudicial para la resistencia de la dentina en comparación con el hidróxido de calcio convencional, sin embargo, se encontró que la profundidad de alcance de estas nanopartículas dentro de los túbulos dentinarios es baja, debido a su tendencia a aglomerarse.⁶³

Los recubrimientos intra-conducto, requieren de ciertas propiedades físicas y químicas que les permitan permanecer dentro del canal radicular, mientras mantienen cierta actividad antimicrobiana, estas propiedades se pueden ver afectadas por la elección del vehículo de administración de las nanopartículas. Se ha estudiado el uso de Hidroxietilcelulosa, Ácido Poliacrílico y de Polietilenglicol como vehículos de administración para nanopartículas de plata, mientras que todos

estos compuestos resultaron en formaciones estables, la Hidroxietilcelulosa presentó mejores propiedades como homogeneidad, fluidez y eficacia antimicrobiana.⁶³

Estos estudios requieren de mayor investigación para evaluar las distintas formulaciones de medicamentos intra-conducto basadas en nanopartículas, para poder optimizar sus habilidades antimicrobianas y minimizar interferencias entre materiales.⁶³

Otro tipo de estudios han sugerido la incorporación de nanopartículas con capacidades antimicrobianas con el objetivo de mejorar las capacidades de medicamentos ya existentes, particularmente se han realizado estudios con hidróxido de calcio. Se ha sugerido que el combinar este medicamento con nanopartículas podría tener efectos sinérgicos, resultando así en una actividad antimicrobiana mejorada. Al añadir nanopartículas de plata al hidróxido de calcio, la actividad antimicrobiana ha sido más efectiva comparada con el hidróxido de calcio con o sin clorhexidina, e incluso más que las nanopartículas de plata por sí solas, también se observó un efecto similar al de las pastas triantibióticas.⁶³

Nanopartículas Silicato de Calcio porosas

Las nanopartículas de silicato de calcio poroso son de gran interés debido a sus propiedades bioactivas, biocompatibles y osteogénicas, además de ser potencialmente utilizables para el transporte de fármacos.⁶⁹

Este tipo de nanopartículas es capaz de infiltrarse en los túbulos dentinarios, y de esta manera promover la mineralización de la dentina, además, con la adición de nanopartículas de plata, se logró un efecto liberador de iones de plata que logra la inhibición de la colonización de microorganismos como la *E. faecalis*.⁶⁹

Otros estudios encontraron que la adicción de nanopartículas de plata y nanopartículas de zinc a estas partículas de silicato de calcio resulta en medicamentos con buena eficacia en contra de biofilms, mayor infiltración en los túbulos dentinarios, cambios mínimos a las propiedades de la dentina y además poseen una citotoxicidad mínima.⁶⁹

Materiales de Obturación y Selladores de Canales

Posterior al desbridamiento mecánico/químico del canal radicular es importante crear un sellado adecuado para prevenir el ingreso de bacterias y así reducir el riesgo de contaminación. De esta manera, un material ideal para la obturación de endodoncia debe reunir propiedades físicas adecuadas, como estabilidad dimensional, radiopacidad, resistencia a la humedad, y además de estas debe poseer propiedades antimicrobianas ante microorganismos que puedan estar presentes posterior al tratamiento del conducto.⁶³

Con el objetivo de mejorar las limitaciones que pueden presentar los diversos materiales de obturación comercialmente disponibles, los investigadores han comenzado a estudiar con diversas nanopartículas, para así mejorar los productos disponibles en el mercado y además desarrollar materiales nuevos.⁶³

Nanopartículas de Plata

Este tipo de nanopartículas posee amplias propiedades antimicrobianas, a pesar de esto, se ha cuestionado su uso debido a su tendencia a aglomerarse, por lo que se ha propuesto el uso de vanadato de plata nano estructurado, para dar estabilidad a estas nanopartículas y así maximizar su potencial en la aplicación como sellador de canales radiculares.⁶³

Estudios declaran que el beneficio de la inclusión de nano cables de vanadato de plata y nanopartículas de plata podría depender del tipo de sellante comercial utilizado y la concentración empleada en estas nanoestructuras. Se plantea que las altas concentraciones de estos compuestos mejoran las propiedades antimicrobianas de los selladores; sin embargo, es necesario que se realicen más estudios con el fin de corroborar los beneficios y riesgos del uso de estas nanopartículas, como la citotoxicidad y decoloración de tejidos dentales.⁶³

Nanopartículas de Óxido de Zinc

Las nanopartículas de óxido de zinc han sido empleadas para la formulación de novedosos selladores endodónticos, o para modificar selladores existentes a base

de óxido de zinc y eugenol a fin de mejorar las propiedades fisicoquímicas y antimicrobianas.⁶³

Uno de los primeros estudios en remarcar los usos potenciales de este tipo de nanopartículas en endodoncia dentro de selladores a base de óxido de zinc y eugenol, resultó en propiedades antimicrobianas mejoradas. La obturación de conductos radiculares con gutapercha y nano óxido de zinc y eugenol resultó en menor microfiltración apical, en comparación con un sellador comercial a base de óxido de zinc y eugenol. Además, la citotoxicidad de estos selladores modificados según se reportó, no es mayor a otros selladores comercialmente disponibles.⁶³

Un estudio realizó la modificación a un sellador a base de óxido de zinc y eugenol, reemplazando ciertos porcentajes de la cantidad de polvo, por nanopartículas de óxido de zinc de alrededor de 20nm de dimensión, se reemplazaron porcentajes de 25%, 50%, 75% y 100%. Se encontró que al reemplazar 25% del polvo por nanopartículas de óxido de zinc se presentaron mejoras en sus propiedades fisicoquímicas, tales como estabilidad dimensional, fluidez, radiopacidad y solubilidad.⁷⁰

Nanopartículas de Quitosano

Diversos estudios han explorado la posibilidad del uso de nanopartículas de quitosano para modificar selladores a base de óxido de zinc y eugenol disponibles comercialmente, con el fin de mejorar sus capacidades antimicrobianas.⁶³

Se reportó que la incorporación de nanopartículas de quitosano a un sellador basado en resina epoxi de nombre ThermaSeal Plus™, promovió efectos antimicrobianos, sin embargo, estas mismas nanopartículas al ser incorporadas a selladores a base de silicatos de calcio como MTA fillapex™, no lograron observarse estos efectos. Una posible explicación para esta variación en los resultados es la diferencia en las propiedades fisicoquímicas de estos selladores debido a su origen de diferentes compuestos, lo que puede interferir con las propiedades antimicrobianas de las nanopartículas de quitosano.⁶³

Nanobiomateriales en Ortodoncia

El tratamiento de ortodoncia para maloclusiones ha sido empleado desde hace años con el objetivo de corregir la alineación de los órganos dentarios. Los avances en la ciencia de materiales han conducido a un desarrollo de materiales que permite llevar a cabo el tratamiento ortodóntico en diversas condiciones. A pesar del éxito de los tratamientos de ortodoncia, estos sufren de un amplio rango de factores limitantes, como la fricción, duración prolongada de tratamiento, y complicaciones como la inflamación de los tejidos, descalcificación de los órganos dentarios debido al crecimiento bacteriano y reabsorción radicular. Con el fin de reducir estas complicaciones, los investigadores centran sus estudios en la modificación de la superficie de los materiales para así lograr superar dichos obstáculos.⁷¹

Nanopartículas como Agentes Antimicrobianos

Desde hace años se han buscado formas de reducir la actividad microbiana en la cavidad oral, diversos estudios se realizan para incorporar nanopartículas en materiales utilizados en el campo de la Ortodoncia con el fin de dar a estos materiales una capacidad auto desinfectante.⁷¹

La acumulación de placa dentobacteriana en aparatología fija o removible es un problema muy comúnmente encontrado a lo largo del tratamiento de ortodoncia. El crecimiento bacteriano de la placa puede conducir a múltiples complicaciones como gingivitis, periodontitis, lesiones de mancha blanca en el esmalte, lo que aumenta el riesgo a caries, halitosis y movimiento dental retardado. Para minimizar este tipo de problemas diversas nanopartículas han sido adicionadas a varios materiales.⁷¹

Se han realizado estudios donde la superficie del bracket se recubre con nanopartículas de titanio adicionadas con nitrógeno, que poseen un tamaño de alrededor de 30 nm. La estimulación de estas nanopartículas por luz ultravioleta conduce a la formación de radicales libres de hidróxido, así como también iones superóxidos. Estos químicos reaccionan con moléculas bacterianas como lípidos, proteínas, enzimas y ácidos nucleicos, lo que causa daño a la estructura celular bacteriana, provocando su muerte. Se demostró que estos brackets modificados

con el recubrimiento de nanopartículas de dióxido de titanio adicionadas con nitrógeno eran capaces de inhibir el crecimiento de bacterias como el *S. mutans*, *L. acidophilus* y *C. albicans*, convirtiéndolo en una alternativa para la prevención de desmineralización durante el tratamiento ortodóntico.⁷¹

De igual manera diversos autores han realizado estudios para la incorporación de nanopartículas metálicas a adhesivos ortodónticos, esto con el fin de generar un efecto antimicrobiano y prevenir lesiones de mancha blanca en el esmalte y caries. Se realizó un estudio en el que se adicionaron partículas de nano relleno de dióxido de titanio a un adhesivo foto curable (Transbond XT, 3M) de tamaños aproximados de 21 nm en concentraciones de 1%, 2% y 3%, resultando en actividad antimicrobiana similar en cada una de estas concentraciones. Otro estudio realizó la adición de nanopartículas de plata al mismo adhesivo (Transbond XT, 3M), en concentraciones de 1% y 5%, resultando en buena actividad antimicrobiana, manteniendo la resistencia al cizallamiento. Se ha encontrado que en mayor cantidad de nanopartículas usadas los efectos en las propiedades físicas de los materiales comienzan a ser más notables, teniendo efectos no deseados.⁷¹

En el área de los micro implantes ortodónticos a base de Titanio, la principal causa de fracaso de estos se debe a infecciones bacterianas, para solucionar este problema, se propuso un composite como vehículo de nanopartículas antimicrobianas, se trata de un material a base de nanotubos de dióxido de titanio (TiO₂NT), que con ayuda de un polímero Sal de Potasio 3-sulfopropil Metacrilato (PSPMA), ha mejorado la capacidad antimicrobiana de estos micro implantes de titanio, este compuesto TiO₂NT- PSPMA actúa prolongando la actividad antimicrobiana de nano partículas de Plata que son cargadas dentro de los nanotubos de dióxido de Titanio. Este composite tiene el potencial para prevenir infecciones peri implantares y ser uno de los más utilizados en el futuro.⁷¹

Nanomateriales como Lubricantes para Reducir la Fricción

La fricción se define como la fuerza de resistencia al movimiento relativo de superficies que se deslizan una sobre otra. El tratamiento ortodóntico genera el

deslizamiento del diente a lo largo de un arco ortodóntico, cada vez que este deslizamiento sucede, una fuerza friccional entre el arco y el bracket surge en sentido opuesto al movimiento. Por esta razón, la fuerza de este movimiento debe exceder la resistencia de la fricción para poder llevar a cabo el desplazamiento del órgano dentario.⁷²

El uso de fuerzas ortodónticas mayores puede generar diversas desventajas, como afectar los dispositivos de anclaje, o aumentar el riesgo de reabsorción de las raíces. La reducción de la fricción podría permitir la aplicación de una fuerza ortodóntica menor, trayendo así varios beneficios, como disminuir el riesgo de reabsorción de las raíces, mejorar el control del anclaje y reducir el tiempo de tratamiento.⁷²

Las nano estructuras vacías a base de carbono o Fullerenos (C₆₀), han sido estudiadas desde bastante tiempo, en años más recientes, estructuras similares de compuestos inorgánicos han sido estudiadas. Nanopartículas parecidas a Fullerenos de compuestos y nanotubos inorgánicos como el Disulfuro de Tungsteno (WS₂) y el Disulfuro de Molibdeno (MoS₂) se han estudiado desde su descubrimiento en 1992 (Figura 22).⁷²

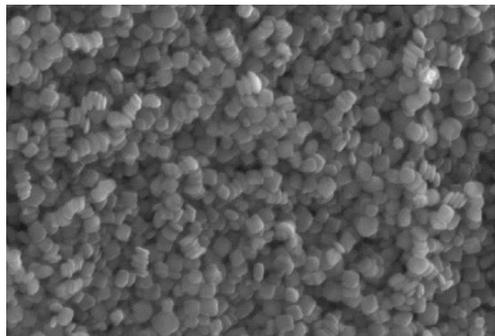


Figura 22. Imagen de microscopio electrónico de barrido del conglomerado de nanopartículas de fullerenos inorgánicos a base de Disulfuro de Molibdeno.⁷²

En: Redlich M. Tenne F. Nanoparticle coating of orthodontic appliances for friction reduction. En: Subramiany K. Nanobiomaterials in Clinical Dentistry. 2ª Ed. Países Bajos: Elsevier; 2019. 309 – 331.

Se realizaron estudios en alambres tanto de acero inoxidable para ortodoncia como de aleación de NiTi, en métodos que involucraban o no el uso de electricidad en las soluciones empleadas.

Para el proceso de recubrimiento de alambre de acero inoxidable se utilizó como sustrato alambre de 0.019 X 0.025 pulgadas, con un método sin electricidad con

una película de Níquel y Fósforo, la cual se consiguió mediante el sumergimiento del alambre de acero inoxidable a una temperatura de 88°C, por un tiempo de 30 minutos. Posteriormente se sumergió el sustrato de acero inoxidable en una solución con 200 mg de fullerenos inorgánicos de Disulfuro de Tungsteno, con un tamaño aproximado de 20nm, para esta solución se utilizó ultrasonido durante un minuto para dispersar las aglomeraciones de fullerenos y garantizar la estabilidad de la suspensión. Este procedimiento crea una película compuesta de Níquel – Fósforo – Fullerenos de Disulfuro de Tungsteno, la cual se adhiere a la superficie del alambre de acero inoxidable. En diversos casos, las muestras recubiertas fueron recocidas en una atmósfera de gas nitrógeno a 400°C.⁷²

Otro procedimiento se realizó en arcos de acero inoxidable de dimensiones de 0.019 X 0.025 pulgadas. Con un método de deposición electroquímica, nanopartículas de fullerenos inorgánicos a base de Disulfuro de Tungsteno dispersas en una solución acuosa de sales de Níquel, se indujo una corriente eléctrica de 0.02 A durante 20 minutos a 25°C para lograr la adherencia de una película uniforme de fullerenos inorgánicos.⁷²

El mecanismo por el cual se logra reducir la fricción con los arcos con recubrimientos de fullerenos inorgánicos se puede explicar por diversas teorías. Al no existir un ángulo entre el arco y el bracket, las nanopartículas de fullerenos inorgánicos actúan como espaciadores y reducen el número de asperezas metálicas que entran en contacto, resultando en un menor coeficiente de fricción. Y, a medida que el ángulo entre el slot del bracket y el alambre aumenta, la carga en los bordes del slot también aumenta, causando una mayor fricción. Es probable que alambres con recubrimientos liberen nanopartículas de fullerenos inorgánicos desde la película de recubrimiento, generando así su rodamiento y exfoliación, resultando en una película lubricante sobre la superficie del alambre en deslizamiento.⁷²

Debido a la posible toxicidad del Disulfuro de Tungsteno se sigue en búsqueda de alternativas para lograr una disminución en la fricción manteniendo el riesgo de toxicidad al mínimo, además de requerirse mayores estudios en seres vivos.⁷²

Nanobiomateriales en Periodoncia

La periodontitis es una enfermedad compleja que posee una etiología multifactorial. Puede manifestarse desde gingivitis de menor severidad, hasta periodontitis crónicas o agresivas, y como una manifestación de enfermedades sistémicas como la diabetes y desordenes hematológicos.⁷³

Esta enfermedad se caracteriza por infección e inflamación, que conduce a una pérdida progresiva de los tejidos de soporte del diente, lo que puede conducir a una pérdida prematura de los órganos dentarios. La placa dentobacteriana es el principal agente causal de la enfermedad periodontal, siendo el control de esta placa la principal vía de terapia contra la periodontitis. Se emplean diversos métodos químicos y mecánicos para el control de placa dentobacteriana y de la periodontitis, sin embargo, estas modalidades de tratamiento presentan ciertas deficiencias, en la búsqueda de mejores opciones de tratamiento con mayores tasas de éxito se ha propuesto el uso de nanopartículas como alternativa para lograr un tratamiento periodontal efectivo.⁷³

Diversos tratamientos han sido sugeridos para lograr la regeneración de los tejidos periodontales dañados. La regeneración periodontal es el proceso de recuperación o regeneración de los tejidos de soporte del diente (hueso alveolar, ligamento periodontal, y cemento). Nuevas investigaciones emergentes han logrado demostrar que el uso de nanopartículas podría cumplir con los requerimientos de interacciones entre el tejido y el biomaterial para conseguir una regeneración satisfactoria.^{56,73}

Nanoestructuras de Soporte para la Regeneración Alveolar

La regeneración del hueso alveolar es un campo desafiante y complejo para la Cirugía Maxilofacial y Periodontal. El objetivo principal en este campo es incrementar la masa ósea en pacientes que han perdido este tejido como consecuencia de diversas condiciones como la enfermedad periodontal, trauma, osteoporosis, patologías neoplásicas, o defectos congénitos. Actualmente el auto injerto de partes intra o extraorales es considerado como el método más utilizado

para la búsqueda de esta regeneración, sin embargo, las principales limitaciones de estas técnicas son patologías del sitio donante, suministro sanguíneo inadecuado en el injerto, dolor asociado y recursos limitados. Esto convierte a los injertos autólogos en una alternativa reservada para solamente un número restringido de pacientes.⁷⁴

Otro tipo de injertos óseos incluyen a los alogénicos, que son provenientes de otro individuo de la misma especie del receptor, y a los xenogénicos, que son provenientes de otro individuo, pero de especie distinta al receptor, como porcinos o bovinos, sin embargo, este tipo de injertos presentan desventajas como la posibilidad de rechazo inmunológico y transmisión de patógenos del donante al receptor.⁷⁴

Debido a estas limitaciones, en la última década diversos materiales han sido propuestos en el campo de la ingeniería tisular y medicina regenerativa. El principal concepto de este campo fue el utilizar “Scaffolds”, que son estructuras de soporte, por sí mismas o en combinación con factores de crecimiento, con liberación de células o genes con el fin de formar una “construcción de ingeniería de tejidos”, que sea capaz de simular la reparación y/o regeneración de tejidos. Actualmente las limitantes de esta ingeniería de tejidos son la diferenciación celular limitada, síntesis inadecuada de factores extrínsecos para una adecuada osteogénesis y resistencia mecánica insuficiente por parte de estas estructuras.⁷⁴

Estos materiales de soporte o Scaffolds, juegan un rol importante en la regeneración de tejidos, ya que proveen de un microambiente adecuado para la adhesión celular, proliferación y diferenciación. En general, un material para ser un soporte ideal debería ser biocompatible, tener una degradación controlada y propiedades fisicoquímicas apropiadas para simular a las de las estructuras de la matriz extracelular de los tejidos originales.⁷⁴

Actualmente la nanotecnología ha permitido la producción de estructuras con tamaños similares a los tejidos naturales, lo cual ha abierto una nueva era para la ingeniería tisular y medicina regenerativa. Los Nanoscaffolds pueden ser producidas de tal manera que sean muy similares a la matriz extracelular, permiten

una entrega de fármacos, material genético o factores biológicos de forma controlada, ya sea de manera sistémica o local en el área del injerto.⁷⁴

Se han realizado estudios con sistemas de Nanoscaffolds nano fibrosos a base de nano fibras de Ácido poliláctico-co-glicólico, empleadas para la administración de moléculas osteoinductoras, como el Purmorphamine, y ácido retinoico, donde se encontró que fueron capaces de promover la formación de tejido óseo, al mejorar la adhesión, proliferación y diferenciación de células madre mesenquimales humanas en estudios *in vitro*. Este tipo de nanoestructuras juegan un rol importante para la administración de diversos tipos de moléculas osteoinductoras, además de poseer propiedades mecánicas suficientes para ser resistentes, lo cual las convierte en una alternativa para estudios que buscan promover la regeneración de tejido óseo en el área de la medicina regenerativa.⁷⁴

Otros investigadores proponen el uso de nano esferas de polímeros artificiales como el Ácido poliláctico, el Ácido poliláctico-co-glicólico o la Policaprolactona, como vehículos para la administración de sustancias osteogénicas en tejido óseo dentro de la ingeniería de tejidos, mediante un ajuste de sus propiedades físicas, como el peso molecular, tamaño y morfología de partícula, y características biológicas se espera que este tipo de nano esferas pueda ser beneficiosa en la ingeniería de tejidos; un estudio *in vitro* que empleó nano esferas de Ácido poliláctico-co-glicólico cargadas con factores de crecimiento, demostró que las nanoesferas poseían una alta aptitud para administrar de manera controlada estas sustancias, que se reflejó en una capacidad de osteogénesis mejorada por parte de células madre mesenquimatosas.⁷⁴

Además de los nano polímeros, otras investigaciones han empleado el uso de otro tipo de nanopartículas, de origen bio cerámico en forma de cristales, como la nanohidroxiapatita, y el nano fosfato tricálcico, en conjunto a estos dos compuestos se les da el nombre de nano fosfatos de calcio bifásicos, se logró sintetizar varias nanopartículas de diversos tamaños, de entre 12 a 58 nm de largo para las partículas de nanohidroxiapatita, y de 60 nm para el nanotrifosfato de calcio. Se pretende que estas nano partículas puedan ser de utilidad en nuevas

investigaciones con relación a la ingeniería tisular y medicina regenerativa de tejido óseo, debido a sus mejoradas características biomiméticas.⁷⁵

Manejo de la Hipersensibilidad

La hipersensibilidad dental es uno de los problemas más comunes en la práctica clínica. Dentro de todas las teorías que buscan explicar esta condición, la teoría hidrodinámica es la más aceptada, esta nos explica que un cambio rápido del flujo de fluidos dentro de los túbulos dentinarios es el responsable de generar señales de dolor a los odontoblastos. Diversos métodos de tratamiento han surgido para intentar reducir la hipersensibilidad dental, desde métodos que los pacientes pueden usar en su hogar como dentífricos o enjuagues bucales que incorporan sustancias como nitrato de potasio, fluoruro de estaño, fluoruro de sodio o cloruro de estroncio, hasta otros que se llevan a cabo en la práctica clínica como barnices, materiales restauradores y adhesivos dentinarios.⁷⁴

Se ha despertado el interés por la hidroxiapatita como una alternativa nueva de material para lograr el sellado de los túbulos dentinarios, dentro de todas las formulaciones de este material, la nanohidroxiapatita es considerada una de las más biocompatibles y bioactivas. Estas partículas de tamaño nano presentan características similares a los cristales de hidroxiapatita propios del esmalte dental, tanto en morfología como en la estructura cristalina.⁷⁴

Conclusiones

En esta Revisión Bibliográfica se ha explorado y analizado la creciente importancia de los nanomateriales en el campo de las Ciencias Odontológicas. A lo largo de este estudio, se ha demostrado que los nanomateriales ofrecen un amplio rango de posibilidades para mejorar y revolucionar los enfoques tradicionales en odontología. La capacidad de los nanomateriales para mejorar la resistencia de los materiales dentales, proporcionar propiedades antimicrobianas, promover la regeneración tisular y permitir una liberación controlada de medicamentos abre un horizonte emocionante en la búsqueda de soluciones más eficientes y efectivas en el tratamiento y cuidado de la salud bucal.

Además, se ha observado que la aplicación de nanomateriales en odontología no solo tiene el potencial de mejorar los resultados clínicos, sino también de optimizar los procedimientos y reducir los posibles efectos secundarios en los pacientes. Sin embargo, es esencial tener en cuenta los aspectos de seguridad y regulación al implementar este tipo de avances tecnológicos, para garantizar que los beneficios superen cualquier riesgo potencial, y así preservar la integridad del paciente en todo momento a lo largo del tratamiento.

A medida que este tipo de tecnología avanza, es crucial que los profesionales de la odontología y los investigadores continúen colaborando en la exploración y aplicación de nanomateriales en el ámbito odontológico. La combinación entre la nanotecnología y la odontología promete innovar la forma en que se abordan los desafíos clínicos y la salud bucal en general.

Esta investigación destaca el papel fundamental de los nanomateriales en la mejora de los enfoques terapéuticos y preventivos en Ciencias Odontológicas. A medida que los avances en la nanotecnología continúen evolucionando, se espera que la implementación efectiva de nanomateriales en odontología conduzca a tratamientos más duraderos, cómodos y estéticos para los pacientes, impulsando así el progreso continuo en el campo de la salud bucal.

Referencias Bibliográficas

1. Parappurath N, Kirubanandam S, Vijayalakshmi K, Barhoum A. Nanomaterials history, classification, unique properties, production and market. En: Ahmed Barhoum. Emerging Applications of Nanoparticles and Architectural Nanostructures: Current Prospects and Future Trends. Países Bajos: ELSEVIER; 2018. p. 341 – 384.
2. Pérez J, Molera J, Pradell T, Vendrell-Saz M, Larrea A. Luster Pottery from the Thirteenth Century to the Sixteenth Century: A Nanostructured Thin Metallic Film. *J. Am. Ceram. Soc.* 2001; 84 (2): 442 - 446.
3. Drinking-cup. [Internet]. London: British Museum. [Citado 15 de abril de 2022].
Disponibile en: https://www.britishmuseum.org/collection/object/H_1958-1202-1
4. Freestone I, Sax M, Higgitt C. The Lycurgus Cup – A Roman Nanotechnology. *Gold Bull. Gold Bulletin.* 2007; 40: 270 – 277.
5. Dean E. Maya Blue and Palygorskite: A second possible pre- Columbian source. *Ancient Mesoamérica.* 2005; 16 (1): 51-62.
6. Chiari G, Giusteto R, Carson D. Azul maya: una maravillosa nanotecnología precolombina. *Boletín de Monumentos Históricos.* 2008; 3 (12): 39-48.
7. Raydán C. Origen y expansión mundial de la fotografía. *Perspectivas. Revista de historia, geografía, arte y cultura.* 2013. 1:127-150.
8. Feynman R. “There’s Plenty of Room at the Bottom”. An Invitation to Enter a New Field of Physics. in *Journal of Microelectromechanical Systems*, 1992; 1(1): 60 – 66.
9. Caltech [Internet]. Pasadena (CA): Clavin W; 2018. Remembering Richard Feynman; [Modificado 4 de abril de 2018, citado 15 de abril de 2022].
Disponibile en:
<https://www.caltech.edu/about/news/remembering-richard-feynman-81875>
10. Hulla E, Sahu S, Hayes A. Nanotechnology: History and Future. *HET.* 2015; 34(12): 1318 - 1321.

11. Bayda S, Adeel M, Tuccirdani T, Cordani M, Rizzolio F. The History of Nanoscience and Nanotechnology: From Chemical - Physical Applications to Nanomedicine. MDPI. 2020; 25: 112 – 132.
12. Kroto H, Heath J, O'Brien S, Curl R, Smalley R. C₆₀: Buckminsterfullerene. Nature. 1985; 318: 162 – 163.
13. Iijima S. Helical microtubules of graphitic carbon. Nature. 1991; 354: 56 – 58.
14. Eigler D, Schweizer E. Positioning single atoms with a scanning tunnelling microscope. Nature 1990; 344: 524–526.
15. The International System of Units (SI): Prefixes [Internet]. Sèvres (FR). Bureau International des Poids et Mesures [Consultado 15 de abril de 2022]. Disponible en:
<https://www.bipm.org/en/measurement-units/si-prefixes>
16. Mansoori G, Fauzi Soelaiman T. Nanotechnology - An Introduction for the Standards Community. JASTM Int. 2005; 2: 1 - 22.
17. Ramsden J. Nanotechnology, An introduction. Oxford: Elsevier Inc; 2011.
18. López G, Morales R, Olea O, Sánchez V, Trujillo J, Varela V, et al. Nanoestructuras metálicas. Síntesis, caracterización y aplicaciones. Barcelona: Editorial Reverté; 2013.
19. Saleh T. Nanomaterials: Classification, properties, and environmental toxicities. Journal of Environmental Technology & Innovation. 2020; 20: 2-11.
20. Patel K, Rajendra S, Hae-Won K. Carbon-based nanomaterials as an emerging platform for theranostics. Mater. Horiz. 2019; 6 (3): 434-469.
21. Asghari F, Jahanshiri Z, Imani M, Shams-Ghahfarokhi M, Razzaghi-Abyaneh M. Antifungal nanomaterials: Synthesis, properties, and applications. En: Grumezescu A. Nanobiomaterials in Antimicrobial Therapy. Países Bajos: William Andrew Publishing; 2016. p. 343-383.
22. Benzoir A, Narain R. Nanomaterials properties. En: Narain R. Polymer Science and Nanotechnology. Países Bajos: Elsevier; 2020.
23. Roudner E. Size matters: why nanomaterials are different. Chem. Soc. Rev. 2006; 35 (7): 583-592.

24. Baig N, Kammakakam I, Falath W. Nanomaterials: a review of synthesis methods, properties, recent progress, and challenges. *Mater. Adv.* 2021; 2(6): 1821-1871.
25. Kolahalam L, Viswanath I, Diwakar B, Govindh B, Reddy V, Murthy Y. Review on nanomaterials: Synthesis and applications. *Materials Today: Proceedings.* 2019 (18): 2182-2190.
26. Sanders W. *Basic principles of Nanotechnology.* Estados Unidos: CRC Press; 2019.
27. Biswas A, Bayer I, Biris A, Wang T, Dervishi E, Faupel F. Advances in top-down and bottom-up surface nanofabrication: Techniques, applications & future prospects. *Advances in Colloid and Interface Science.* 2012; 170(1): 2-27.
28. Znaidi L. Sol-gel-deposited ZnO thin films: A review. *Materials Science and Engineering: B.* 2010; 174(1): 18-30.
29. Bayford R, Rademacher T, Roitt I, Xiaoyan W. Emerging applications of nanotechnology for diagnosis and therapy of disease: a review. *IOP Publishing.* 2017; 38(8): 183-214.
30. Patel S, Nanda R, Sahoo S. *Nanotechnology in Healthcare: Applications and Challenges.* *Med. Chem.* 2015; 5(12): 528-533.
31. Saxena S, Khurana P. *NanoBioMedicine.* Berlín: Springer; 2020.
32. Emeto T, Alele F, Smith A, Smith F, Doughan T, Golledge J. Use of Nanoparticles As Contrast Agents for the Functional and Molecular Imaging of Abdominal Aortic Aneurysm. *Frontiers in Cardiovascular Medicine.* 2017; 4: 16 – 26.
33. Singh L, Kruger H, Maguire G, Govender T Parboosing R. The role of nanotechnology in the treatment of viral infections. *Therapeutic Advances in Infectious Disease.* 2017; 4(4): 105-131.
34. Mieszawska A, Mulder W, Fayad Z, Cormode D. Multifunctional Gold Nanoparticles for Diagnosis and Therapy of Disease. *Molecular Pharmaceutics.* 2013; 10(3): 831-847.

35. Matea C, Mocan T, Tabaran F, Pop T, Mosteanu O, Ouia C, et al. Quantum dots in imaging, drug delivery and sensor applications. *Int J Nanomedicine*. 2017; 12: 5421–5431.
36. Barua S, Geng X, Chen B. Graphene-based nanomaterials for healthcare applications. En: Choi S. *Photonanotechnology for Therapeutics and Imaging*. Países Bajos: Elsevier; 2020. p. 45-81.
37. Biswaro S. da Costa M. Resende T. et al. Antimicrobial Peptides and Nanotechnology, Recent Advances and Challenges. *Frontiers in Microbiology*. 2018; 9(855): 1-14.
38. Thomas R, Baker A, Debiassi R, Winckler W, LaFramboise T, Lin W, et al. High-throughput oncogene mutation profiling in human cancer. *Nat Genet*. 2007; 39(3): 347-351.
39. Ventola L. *Progress in Nanomedicine: Approved and Investigational Nanodrugs*. P & T. 2017; 42(12): 742–755.
40. Caster J, Patel A, Zhang T, Wang A. Investigational nanomedicines in 2016: a review of nanotherapeutics currently undergoing clinical trials. *Rev Nanomed Nanobiotechnol*. 2017; 9(1): 1416 – 1434.
41. Bobo D, Robinson K, Islam J. Thurecht K, Corrie S. Nanoparticle-Based Medicines: A Review of FDA-Approved Materials and Clinical Trials to Date. *Pharm Res*. 2016; 33: 2373-2387.
42. Freitas R. Nanodentistry. *JADA*. 2000; 131(11): 1559- 1565.
43. Melo M, Guedes S, Xu H, Rodrigues L. Nanotechnology-based restorative materials for dental caries management. *Trends Biotechnol*. 2013; 31(8): 459-467.
44. Khurshid Z. Zafar M. Qasim S. Shahab S, Naseem M, AbuReqaiba A. *Advances in Nanotechnology for Restorative Dentistry*. *Materials*. 2015; 8(2): 7171-731.
45. Asiri M. *Applications of Nanocomposite Materials in Dentistry*. Reino Unido: Woodhead Publishing; 2018.
46. Rai M, Yadav A, Gade A. Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials. *Biotechnology Advances*. 2008; 27(1): 76-83.

47. Tekade M, Maheshwari N, Choudhury H, Gorain B, Deb P, Tekade R, et al. Up-to-Date implications of nanomaterials in dental Science. En: Rakesh K. Tekade. Biomaterials and Bionanotechnology. Estados Unidos: Academic Press; 2019. p. 301-336.
48. Kaviya N, Somasundaram J, Roy A. Advancement in nanotechnology for restorative dentistry. EJMCM. 2020; 7(1): 3295-3306.
49. Cheng L, Weir M, Xu H, Antonucci J, Lin N, Lin-Gibson S, et al. Effect of amorphous calcium phosphate and silver nanocomposites on dental plaque microcosm biofilms. J Biomed Mater Res Part B. 2012; 100(5): 1378–1386.
50. Sokołowski J, Szynkowska M, Kleczewska J, Kowalski Z, Sobczak-Kupiec A, Pawlaczyk A, et al. Evaluation of resin composites modified with nanogold and nanosilver. Acta of Bioengineering and Biomechanics. 2014; 16(1): 51 – 61.
51. Noronha V, Paula A, Durán G, Galembeck A, Cogo-Müller K, Franz-Montan M et al. Silver nanoparticles in dentistry. Dental Materials. 2017; 33(10): 1110-1126.
52. Pushpalatha C, Suresh J, Gayathri V, Sowmya S, Augustine D, Alamoudi A, et al. Zinc Oxide Nanoparticles: A Review on Its Applications in Dentistry. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology. 2022; 10: 917 – 926.
53. Arun D, Adikari D, Mudiyanse A. Does the Addition of Zinc Oxide Nanoparticles Improve the Antibacterial Properties of Direct Dental Composite Resins? A Systematic Review. Materials. 2021; 14(1): 40-55.
54. Barnes R, Molina R, Xu J, Dobson P, Thompson I. Comparison of TiO₂ and ZnO nanoparticles for photocatalytic degradation of methylene blue and the correlated inactivation of gram-positive and gram-negative bacteria. J Nanopart Res. 2013; 15: 1432 – 1441.
55. Florez F, Hiers R, Larson P, Johnson M, O’rear E, Rondinone A, et al. Antibacterial dental adhesive resins containing nitrogen-doped titanium dioxide nanoparticles. Materials Science and Engineering: C. 2018; 93: 931-943.

56. Gremescu A. *Nanobiomaterials in Dentistry*. 11^a ed. Países Bajos: Elsevier: 2016.
57. Pirmoradian M. Remineralization and antibacterial capabilities of resin-based dental nanocomposites. En: Abdullah M. Asiri. Ali Mohammad, editor. *Applications of Nanocomposite Materials in Dentistry*. Woodhead Publishing; 2018. p. 237-269.
58. Melo M, Weir M, Rodrigues L, Xu H. Novel calcium phosphate nanocomposite with caries-inhibition in a human in situ model. *Dental Materials*. 2013; 29(2): 231-240.
59. Mitwalli H, AlSahafi R, Albeshir E, Dai Q, Sun J, Oates T, et al. Novel Nano Calcium Fluoride Remineralizing and Antibacterial Dental Composites. *Journal of Dentistry*. 2021; 113: 103789 – 103803.
60. Vasiliu S, Rocovita S, Gugoasa I, Lungan M, Popa M, Desbrieres J. The Benefits of Smart Nanoparticles in Dental Applications. *Int. J. Mol. Sci*. 2021; 22: 2585-2599.
61. Miletic V. Development of Dental Composites. En: Miletic V. *Dental Composite Materials for Direct Restorations*. Berlín: Springer International Publishing; 2018. pp 3 – 17.
62. Almeida N, Basso S, Alves E, De Souza G. Review of nano-technology applications in resin-based restorative materials. *Journal of Esthetic and Restorative Dentistry*. 2021; 33 (4): 567-582.
63. Woong J, Zou T, Lee A, Zhang C. The Potential Translational Applications of Nanoparticles in Endodontics. *International Journal of Nanomedicine*. 2021; 9(16): 2087 – 2106.
64. Dutner J. Mines P. Anderson A. Irrigation Trends among American Association of Endodontists Members: A Web-based Survey. *Journal of Endodontics*. 2011; 38(1): 37 – 40.
65. Zehnder M. Root Canal irrigants. *Journal of Endodontics*. 2006; 32(5): 389 – 398.
66. Rodrigues C, De Andrade F, De Vasconcelos L, Midena R, Pereira T, Kuga M, et al. Antibacterial properties of silver nanoparticles as root canal irrigant

- against *Enterococcus faecalis* biofilm and infected dentinal tubules. *International Endodontic Journal*. 2018; 51(8): 901 – 911.
67. Kong M, Chen X, Park H. Antimicrobial properties of chitosan and mode of action; A state of the art review. *Int J Food Microbiol*. 2010; 144(1): 51 – 63.
68. Wu D, Fan W, Kishen A, Gutmann J, Fan B. Evaluation of the Antibacterial Efficacy of Silver Nanoparticles against *Enterococcus faecalis* Biofilm. *Journal of Endodontics*. 2014; 40(2): 285 – 290.
69. Fan W, Wu C, Han P, Zhou Y, Xiao Y. Porous Ca–Si-based nanospheres A potential intra-canal disinfectant-carrier for infected canal treatment. *Materials Letters*. 2012; 81: 16 – 19.
70. Versiani M, Rached-Junior F, Kishen A, Pécora J, Silva-Souza Y, De Sousa-Neto M. Zinc Oxide Nanoparticles Enhance Physicochemical Characteristics of Grossman Sealer. *Journal of Endodontics*. 2016; 24(12): 1804 – 1810.
71. Batra P. Applications of Nanoparticles in Orthodontics. En: Chaughule R. *Dental Applications of Nanotechnology*. Estados Unidos: Springer; 2018. 81 – 101.
72. Redlich M, Tenne F. Nanoparticle coating of orthodontic appliances for friction reduction. En: Subramiany K. *Nanobiomaterials in Clinical Dentistry*. 2ª Ed. Países Bajos: Elsevier; 2019. 309 – 331.
73. Arjunker R. Nanomaterials for the Management of Periodontal Diseases. En: Chaughule R. *Dental Applications of Nanotechnology*. 1ª Ed. Suiza: Springer Cham; 2018. 203 – 216.
74. Funda G, Taschieri S, Bruno G, Grecci E, Paolo S, Girolamo D, et al. Nanotechnology Scaffolds for Alveolar Bone Regeneration. *Materials*. 2020; 13(1): 201 – 221.
75. Ebrahimi M, Botelho M, Lu W, Monmaturapoj N. Synthesis and characterization of biomimetic bioceramic nanoparticles with optimized physicochemical properties for bone tissue engineering. *Journal of Biomedical Materials Research A*. 2019; 107(8): 1654 – 1666.