

Fase inicial de una revisión sistemática de literatura sobre el uso de puntos de carbono en radioterapia

Alvaro Jose Borja Vega

Práctica de Investigación

Tutores

Diana Consuelo Rodríguez Burbano, PhD

Alejandro Ondo Méndez, PhD



**Universidad del
Rosario**



**ESCUELA
COLOMBIANA
DE INGENIERÍA
JULIO GARAVITO**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
ESCUELA COLOMBIANA DE INGENIERÍA JULIO GARAVITO
PROGRAMA DE INGENIERÍA BIOMÉDICA
BOGOTÁ D.C
2020**

AGRADECIMIENTOS

Primero que todo, quiero agradecerle a Dios por sostenerme, alentarme, bendecirme y darme fuerzas para poder culminar estos cinco años de carrera. Sin ÉL, nada de esto hubiera sido posible y si algo he aprendido en este arduo camino es que pase lo que pase todo estará bien porque sus planes y pensamientos hacia con nosotros son buenos, agradables y perfectos.

Este trabajo de grado es la representación del esfuerzo que tanto mi familia como yo hemos hecho durante diez semestres. Por ende, quiero agradecerles a mis padres desde lo más profundo de mi corazón por siempre apoyarme y aún en momentos de tribulación, mostrarme una sonrisa y decirme que todo iba a mejorar. Gracias a mis hermanos que son mi fuente número uno de apoyo, consejería y confort en medio de todo.

Quiero agradecer a la Universidad del Rosario y a mis profesores tutores Diana Rodríguez y Alejandro Ondo, por darme la oportunidad de realizar la pasantía de investigación que me permitió conocer otra perspectiva de la ingeniería biomédica y aprender mucho acerca del tema. Gracias por su continuo apoyo, paciencia, comprensión, retroalimentación y amabilidad brindada hacia a mí durante cada una de las reuniones hechas a lo largo de la práctica.

RESUMEN

Las propiedades que sólo exhiben los materiales con dimensiones nanométricas son el fundamento para el desarrollo o mejoría de diferentes aplicaciones biomédicas, como la radioterapia. Los nanomateriales ofrecen la posibilidad de hacer más eficiente esta forma de tratamiento, incrementando la radiosensibilización. Los puntos de carbono son nanopartículas que poseen propiedades físicas, ópticas y químicas que las hacen atractivas para ser implementadas en radioterapia. Sin embargo, al ser un nanomaterial recientemente descubierto, existen muchos campos de la investigación biomédica, como la radioterapia, en los que su potencial uso debe ser estudiado. Este documento de práctica de investigación consta de la realización de la fase inicial de una revisión sistemática de literatura sobre el uso de estas nanopartículas basadas en carbono en radioterapia. Se describe la metodología seguida para identificar la bibliografía más relevante relacionada con el tema, se clasifican de acuerdo a las características principales de la síntesis del nanomaterial y se describe la tendencia actual de las publicaciones relacionadas con el tema objetivo. Es importante mencionar que, al ser la fase inicial de un proyecto de investigación, no se ha terminado y aún se sigue trabajando en este.

TABLA DE CONTENIDO

1.	INTRODUCCIÓN.....	7
	1.1. Planteamiento del problema.....	7
	1.2. Equipo de trabajo.....	8
	1.3. Objetivos del proyecto.....	8
	1.3.1. Objetivo general.....	8
	1.3.2. Objetivos específicos.....	8
2.	MARCO TEÓRICO.....	10
	2.1. Radiación.....	10
	2.2. Radioterapia.....	11
	2.3. Puntos de carbono.....	12
3.	METODOLOGÍA.....	13
	3.1. Estructura principal.....	13
	3.1.1. Criterios de selección.....	14
	3.1.2. Ecuación de búsqueda.....	14
	3.1.2.1. Palabras clave.....	15
	3.1.2.2. Operadores booleanos.....	15
	3.1.2.3. Símbolos reservados.....	15
	3.1.3. Diseño de la base de datos.....	15
	3.2. Búsqueda.....	16
	3.3. Selección de documentos.....	16
	3.4. Clasificación de documentos.....	16
4.	RESULTADOS.....	17
	4.1. Objetivo específico 1: Identificar la bibliografía más relevante relacionada con el uso de puntos de carbono en radioterapia.....	17
	4.2. Objetivo específico 2: Determinar las características principales en la síntesis de puntos de carbono con potencial en radioterapia, de acuerdo con lo reportado en la documentación bibliográfica.....	19
	4.3. Objetivo específico 3: Establecer la tendencia actual de las investigaciones acerca de los puntos de carbono con radiación.....	20
5.	DISCUSIÓN.....	22
6.	RECOMENDACIONES Y TRABAJOS FUTUROS.....	23
7.	CONCLUSIONES.....	244
	REFERENCIAS.....	25
	ANEXOS.....	28

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Espectro electromagnético.....	10
Figura 2. Escala de tiempo de los efectos de la radiación en sistemas biológicos.....	11
Figura 3. . Cronograma propuesto para la elaboración del proyecto.....	13
Figura 4. Base de datos realizada con las publicaciones encontradas.....	18
Figura 5. Número de publicaciones hechas con material específico.....	20
Figura 6. Número de publicaciones hechas con aplicaciones biomédicas basadas en radiación y/o terapias oncológicas.....	21
Figura 7. Cantidad de publicaciones hechas por año.....	21

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Ecuaciones de búsqueda con lógica booleana utilizadas en las bases de datos académicas	17
Tabla 2. Ecuaciones utilizadas con el número de documentos por base de datos.....	17
Tabla 3. Artículos seleccionados a partir de la lectura de su resumen.....	18
Tabla 4. Clasificación de resúmenes de artículos por características de síntesis de puntos de carbono.....	19

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Planteamiento del problema

Uno de los principales tratamientos oncológicos utilizados es la radioterapia (RT), y se estima que el 60% de los pacientes con cáncer lo reciben [1]. Este tratamiento, se fundamenta en el uso de la radiación ionizante, un tipo de energía liberada por los átomos en forma de ondas electromagnéticas o partículas [2]. El principal objetivo de RT, es destruir las células cancerosas y detener la proliferación de las células que sobrevivan. Esto se logra maximizando la dosis de radiación en las células cancerosas, y minimizando la exposición de las células sanas a esta misma [3].

La RT es un tratamiento con múltiples etapas en donde uno de los principales factores para garantizar la efectividad del tratamiento es la dosis o energía depositada al paciente, y aunque el objetivo es depositar en el tumor la dosis más alta posible, aumentar la dosis en el tumor aumentará también la dosis en los tejidos sanos circundantes al éste, por lo que puede llegar a afectarse gravemente dicho tejido [2,4]. Asimismo, las células tumorales pueden desarrollar resistencia a la radiación en terapias de exposiciones muy prolongadas o inclusive, dependiendo del tipo tumoral, se presenta resistencia intrínseca como en el caso del glioblastoma [5,6].

La resistencia por parte de un tumor a la radiación o radioresistencia, es uno de los factores biológicos más significativos que impiden que el tratamiento de RT sea más efectivo en los pacientes [7]. Cada paciente presenta distintos niveles de radiosensibilidad, que corresponde a la susceptibilidad por parte de la célula a sufrir daños inducidos por la radiación. La radiosensibilidad, depende de la habilidad de las células para reparar daño en el ADN, la cantidad de células proliferantes o incluso, si dentro del tumor existe un subgrupo de células radioresistentes producto de los cambios genéticos o inestabilidad genómica del mismo [8]. Si bien estos factores no son los únicos determinantes del éxito o fracaso de la RT, son de los principales motivos para la búsqueda de soluciones que beneficien a los pacientes tratados.

Los nanomateriales son de gran interés investigativo para el mejoramiento de la RT. En particular, se observa un potencial de mejora asociado al aumento de la radiosensibilización. Adicionalmente, investigaciones en el uso de nanomateriales en RT también reportan el potencial en cuanto a la biocompatibilidad, el incremento de la dosis de la radiación en el espacio intracelular, una capacidad alta de carga de medicamentos, entre otras [9].

Uno de los nanomateriales más estudiados para RT son las nanopartículas de oro. Su alto número atómico, su adaptabilidad a diferentes tamaños o formas y las diferentes estrategias de funcionalización de su superficie con ligandos que facilitan la detección de células cancerosas las hacen aptas para RT [5]. Sin embargo, estas nanopartículas presentan procesos de síntesis difíciles de ser escalados a producción industrial y aunque es inerte y biocompatible, a escalas nanométricas puede ser reactivo e inestable a radiaciones de alta energía [9].

Los puntos de carbono (PCs) son nanopartículas fotoluminiscentes de dimensión menor a 10 nm conformadas principalmente de carbono sp^2 [9]. Los PCs pueden ser sintetizados a través de diferentes procedimientos tanto 'top-down' y 'bottom-up' donde la fuente de carbono puede ser de origen molecular o de biomasa natural [10]. Adicionalmente, se reportan como nanopartículas de baja toxicidad, estabilidad fisicoquímica y fotoquímica [11]. Sus propiedades fotoluminiscentes pueden ser moduladas a través de la introducción de heteroátomos como dopantes o por la funcionalización de su superficie. Estas propiedades ópticas tienen un gran potencial para el desarrollo de nanoplataformas teranósticas. Además, los heteroátomos introducidos como dopantes en los PCs pueden cumplir con el requisito de ser especies atómica de alto número atómico [12,13]. Por otro lado, han sido reportados generadores de especies reactivas de oxígeno (ROS), las cuales producen rupturas oxidativas en el ADN de las células cancerosas [11].

Todas estas características, hacen de los puntos de carbono una alternativa para ser explorada para el mejoramiento de la radioterapia. El presente trabajo de práctica de investigación pretende determinar el contexto general sobre los reportes científicos que involucran el uso de puntos de carbono en radioterapia. En consecuencia, se propone realizar una fase inicial de una revisión sistemática de literatura para obtener dicha información.

1.2. Equipo de trabajo

El equipo de trabajo en la Universidad del Rosario está conformado por los doctores Diana Rodríguez (Grupo de Investigación Gibiome) y Alejandro Ondo (Grupo de Investigación Clínica), docentes de la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad del Rosario, quienes lideran proyectos de investigación asociados al diseño y síntesis de nanoplataformas para radioterapia.

Actualmente, se quiere investigar la viabilidad del desarrollo de puntos de carbono para su uso en radioterapia, por lo que, la primera etapa es la realización de una revisión sistemática de literatura para establecer el contexto actual de lo que se está haciendo alrededor de este tema. Debido a esto, el equipo cuenta con un practicante de investigación, el estudiante Álvaro José Borja, como fuente de apoyo para la búsqueda de referencias bibliográficas y organización de las estas por medio de una base de datos donde se refleje información relevante.

1.3. Objetivos del proyecto

1.3.1. Objetivo general

Realizar la fase inicial de una revisión sistemática de literatura que permita obtener referencias bibliográficas relacionadas con el uso de los puntos de carbono en la radioterapia, para que sea el inicio de una futura investigación.

1.3.2. Objetivos específicos

- Identificar la bibliografía más relevante relacionada con el uso de puntos de carbono en radioterapia.

- Determinar las características principales en la síntesis de puntos de carbono con potencial en radioterapia, de acuerdo con lo reportado en la documentación bibliográfica.
- Establecer la tendencia actual de las investigaciones acerca de los puntos de carbono con radiación.

2. MARCO TEÓRICO

La radiación oncológica se enfoca en cómo, dónde y cuanta energía debe ser depositada en un tejido maligno con el fin de erradicarlo, mientras se minimiza el daño a los tejidos sanos [14]. Por esta razón, es necesario definir conceptos fundamentales que permitan obtener un mejor entendimiento de cómo la radiación interactúa con el organismo y el efecto que tiene sobre este. En esta sección se explicarán los conceptos claves alrededor de la radiación, para luego pasar a los de la radioterapia y, por último, los puntos de carbono que es el nanomaterial que desea explorarse para el desarrollo de nanoplateformas aprovechables en RT.

2.1. Radiación

La radiación es la emisión de energía en forma de ondas electromagnéticas o partículas subatómicas desde una fuente que es transmitida a través de un material o el vacío [14,15]. Esta se propaga en forma de onda electromagnética (ej. UV-Vis, rayos gamma, rayos X, entre otros) o en forma de partículas (partículas alfa, beta, electrones, protones) [12]. La distribución energética del conjunto de ondas electromagnéticas se agrupa en el espectro electromagnético (Figura 1)

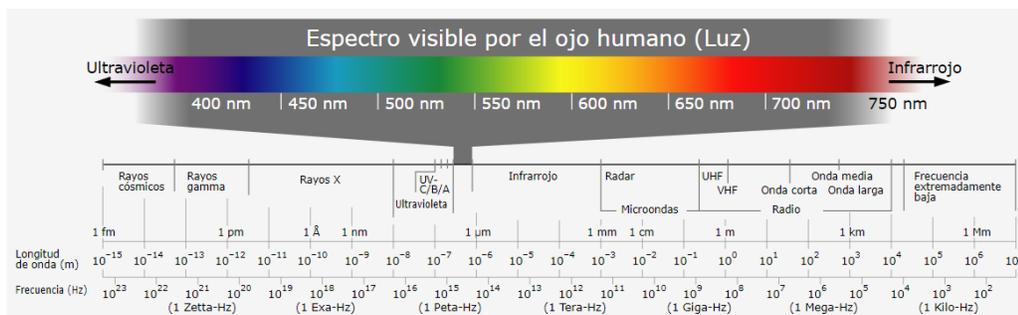


Figura 1. Espectro electromagnético. Tomado de [17]

La radiación electromagnética puede ser dividida en ionizante y no ionizante [14]. La radiación no ionizante se puede encontrar en las ondas de radio, micro-ondas, luz infrarroja, luz visible y la luz ultravioleta [18]. Como se puede observar en la figura 1, la radiación no ionizante posee bajas energías, es decir, menores a 15 keV y, por ende, no pueden cambiar la estructura atómica de un material [16].

La radiación ionizante tiene la capacidad de ionizar la materia, es decir, separar de la órbita atómica y molecular electrones pertenecientes a esta [16,19]. La radiación oncológica, en especial la RT, utiliza la radiación ionizante con fines curativos y terapéuticos para tratar pacientes con padecimientos benignos o malignos [15,16].

La radiación ionizante puede causar daño celular directo o indirecto como consecuencia de la irradiación de un sistema biológico [20]. El daño celular directo origina lesiones en el ADN (bases nitrogenadas, ruptura a cadena sencilla o cadenas dobles). El daño indirecto se produce por medio de la ionización y excitación de las moléculas de agua,

que producen radicales libres que interactúan con moléculas cercanas produciendo daño [16].

Estos radicales libres son fragmentos de moléculas con electrones impares, que son altamente reactivos y son formados gracias a que la célula está formada en su mayoría por agua. En consecuencia, algunos de estos radicales son agua (H_2O^*), protones (H^+), hidroxilo (OH^*), y especies moleculares como H_2O_2 y H_2 [16].

2.2. Radioterapia

La radioterapia (RT) es un tratamiento oncológico coadyuvante que se usa como complemento de otro tratamiento para aumentar los beneficios terapéuticos que brinda [14]. Su fundamento radica en la radiación ionizante, suministrada en dosis precisas en tejido canceroso evitando dañar tejido adyacente sano [3].

Los efectos de la radiación ionizante en la RT se presencian tanto en tumores como en tejido sano cercano al objetivo a irradiar. Estos suceden en tres fases, que como se observa en la figura 2, desencadenan diferentes reacciones en el cuerpo a diferentes tiempos [20].

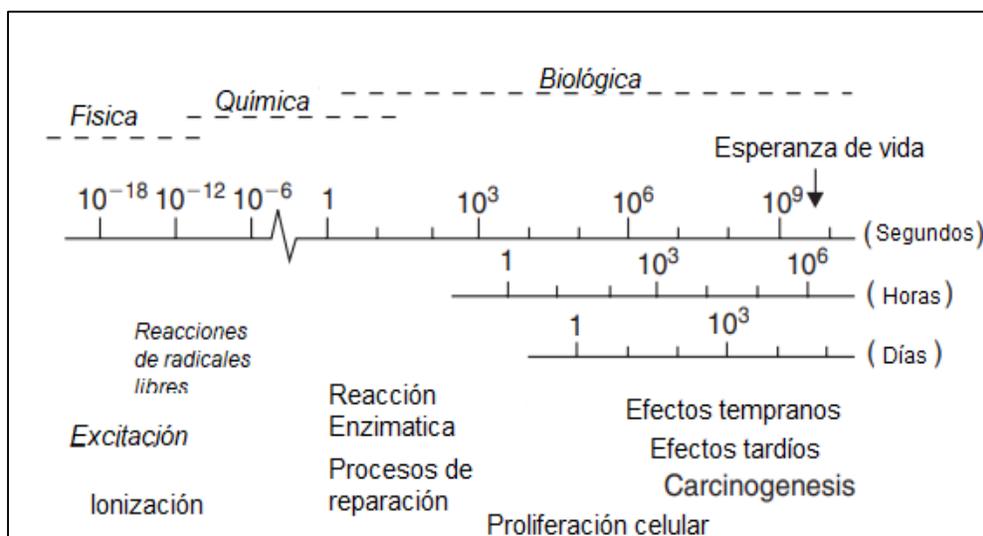


Figura 2. Escala de tiempo de los efectos de la radiación en sistemas biológicos. Adaptado de [20].

La fase física consiste en las interacciones entre las partículas cargadas y los electrones de la capa orbital de los átomos del tejido. Principalmente se dan procesos de ionización y de excitación, que es el aumento de la energía en un átomo. Si existe suficiente energía, se produce una cascada de ionización [20].

La fase química se da justo después de la física, debido a que los procesos de ionización y excitación desencadenan reacciones químicas. Entre las cuales se encuentran, la ruptura de enlaces químicos y la formación de radicales libres que son altamente reactivos y conducen a la restauración del equilibrio de la carga electrónica [20].

La fase biológica es la última fase en donde se producen reacciones enzimáticas que actúan sobre el daño químico. La mayoría de las lesiones en el ADN son reparadas. Cuando esto no sucede, las células entran a división mitótica para posteriormente a procesos de muerte celular. Una vez se afectan células madre, se empiezan a notar los primeros efectos en el daño de tejidos sanos durante las primeras semanas o meses desde la primera irradiación [20]. Otro efecto, es la proliferación celular que ocurre tanto en tejido sano como tumoral como método de compensación [16]. Tiempo después se presentan los efectos tardíos que incluyen la fibrosis y telangiectasias en la piel, daños en la medula espinal y en los vasos sanguíneos. Si el paciente lleva en tratamiento durante mucho tiempo, es posible que se dé carcinogénesis por radiación, es decir, la aparición de un tumor secundario [20].

Existen tres modalidades de la terapia, la RT externa (teleterapia), la braquiterapia y la radioterapia metabólica. En la primera, se entrega la dosis al paciente por medio de equipos externos que producen haces de radiación. En la braquiterapia, la fuente de radiación se encuentra en contacto con el tejido a irradiar o cercano a este [15]. Y, en la radioterapia metabólica se suministra al paciente un fármaco radiactivo vía endovenosa, como el radioisótopo ^{131}I , que se fija de manera selectiva en un órgano determinado [21].

2.3. Puntos de carbono

Los puntos de carbono (PCs) son un nanomaterial fluorescente compuesto principalmente de carbono con un tamaño usualmente menor a 10 nm. Desde su descubrimiento por accidente en el 2004, se han caracterizado por mostrar grandes ventajas en torno a propiedades ópticas, químicas, biocompatibilidad, baja toxicidad [22]. Asimismo, se destacan por tener una gran estabilidad acuosa, y contar con propiedades electrónicas que les permiten ser agentes donantes y receptores de electrones permitiéndoles ser usados en una amplia variedad de aplicaciones biomédicas [23].

Los PCs tienen dos enfoques principales para sus síntesis: “top-down” que involucra el rompimiento de estructuras largas de carbono mediante los métodos de oxidación electroquímica, ablación laser, oxidación química y síntesis por ultrasonido; “Bottom-up”, consiste en la síntesis de PCs a partir de precursores moleculares por medio de tratamiento hidrotermal, tratamiento con plasma, síntesis con microondas, y descomposición termal [10, 24].

Las propiedades fluorescentes de los PCs son sensibles al medio en el que se encuentren. La pasivación de su superficie permite que no se vean afectadas o reducidas sus propiedades ópticas [10]. De igual manera, la funcionalización de la superficie de los PCs tiene un rol importante en el uso del nanomaterial en aplicaciones biomédicas y en el comportamiento fluorescente del nanomaterial [24]. Tanto así, que altera la habilidad de interacción entre éstos con otras moléculas orgánicas, iones, medicamentos, y organismos vivos [22].

El dopaje de PCs con heteroátomos además de la pasivación y funcionalización, puede aumentar su rendimiento cuántico de fluorescencia en un 83% [24]. En relación con la RT, dopar PCs con elementos que tengan números atómicos altos, permite que haya un mejoramiento durante el tratamiento en relación con el efecto Compton, es decir, una mayor absorción de la radiación por parte del paciente y la producción de radicales libres [19, 25].

3. METODOLOGÍA

El presente trabajo consistió en la fase inicial de una revisión sistemática de literatura en donde se recolectó información suficiente para determinar el estado actual del tema objetivo. Se detallaron diferentes aspectos relevantes para que sea un punto de partida en futuras investigaciones y experimentos que contribuyan con el desarrollo del uso de este nanomaterial en radioterapia.

Para esto, el proyecto se dividió por fases que fueron propuestas a partir de un cronograma (Figura 3), con el fin de organizar el proceso, realizar entregas periódicas donde se evaluó el progreso llevado, y el cumplimiento de los objetivos propuestos. A continuación, se describen estas fases con sus respectivos procedimientos.



Figura 3. Cronograma propuesto para la elaboración del proyecto.

Es importante resaltar que antes del planteamiento del proyecto, se consultaron plataformas académicas de investigación que permitieran determinar si había estudios actuales relacionados con el tema objetivo.

3.1. Estructura principal

En esta fase se establecieron los parámetros de referencia que dictaminaron la dirección del estudio. Es decir, se determinaron las ecuaciones de búsqueda con las que se reunieron las publicaciones, los criterios de selección que permitieron hacer la depuración de estas y se construyó la base de datos.

3.1.1. Criterios de selección

Los criterios de selección fueron divididos entre criterios de inclusión y de exclusión para obtener un marco bibliográfico puntual en donde se encontrarán avances, experimentos y/o resultados del tema objeto de estudio de este proyecto. Por consiguiente, se plantearon de la siguiente forma:

Criterios de inclusión

1. Documentos que relacionen los puntos de carbono y radioterapia.
2. Artículos científicos y revisiones de literatura.
3. Los artículos que sean resúmenes de conferencias podrán ser aceptados, si y solo si, están revisados por pares y son artículos completos.
4. Documentos que relacionen los puntos de carbono con distintas formas de fuentes de radiación ionizante o fototerapia.
5. Documentos publicados a partir del 2015.

Criterios de exclusión

1. Resúmenes de conferencias no completos.
2. Documentos relacionados con otras nanoestructuras basadas en carbono, como los nanotubos de carbono, oxido de grafeno, etc.
3. Documentos relacionados con otros nanomateriales diferentes a los puntos de carbono utilizados en radioterapia.
4. Documentos relacionados con quimioterapia.
5. Documentos que no proveen información suficiente para categorizarlos en estos criterios.
6. Documentos repetidos.

Aunque la terapia fotodinámica no utilice radiación ionizante para erradicar células tumorales, tiene aspectos biológicos y de aplicación que son de interés para esta investigación que no pueden ser pasados por alto. Un ejemplo de esto, es que al igual que en la radioterapia, la terapia fotodinámica produce muerte tisular localizada que se da mediante la transferencia de electrones que, a su vez, permite la producción de radicales libres y especies reactivas de oxígeno [26]. Por esta razón, se decidió incluir dentro de los criterios de inclusión esta terapia puesto que, es necesario tener el panorama investigativo lo más amplio posible, en el sentido de observar los efectos que producen los puntos de carbono sintetizados para el mejoramiento de los efectos terapéuticos de la radiación en tejidos tumorales o cancerosos.

3.1.2. Ecuación de búsqueda

La ecuación de búsqueda es la formulación estructurada y exacta de la necesidad de información de cualquier investigador [27]. Esta se constituye por tres componentes esenciales: palabras claves, operadores booleanos y símbolos reservados [28]. Con estos componentes, se logra determinar la información fundamental a través de una base de datos académica.

3.1.2.1. Palabras claves

Las palabras claves son aquellas que engloban de manera general o específica el tema que se desea investigar. De igual modo, estos términos se deben combinar mediante operadores booleanos para establecer la ecuación y proceder a la exploración [29].

Para el presente trabajo se tuvo en cuenta dos categorías para determinar las palabras claves: el nanomaterial y las aplicaciones en salud que usaran radiación.

3.1.2.2. Operadores booleanos

Los operadores permiten refinar las búsquedas [30]. Es decir, se usan para ampliar o reducir la cantidad de resultados que entrega la base de datos académica, a partir de la exclusión o inclusión de palabras, así como agregar sinónimos de un término para mayor claridad, entre otras [30].

Los operadores booleanos usados en este trabajo son:

- Operador AND: este operador tiene la función de reducir el número de resultados de la búsqueda ya que las palabras claves que vayan entre este, deben estar incluidas si o si en los documentos [30].
- Operador OR: este operador amplía el número de resultados debido a que se obtienen todos los documentos con las palabras claves que estén entre este operador [30].

3.1.2.3. Símbolos reservados

Los símbolos reservados son generalmente usados para expresar especificaciones, tratar frases como palabras claves, como es el caso de las comillas dobles, u ordenar y estructurar la ecuación de búsqueda, como es en el caso de los paréntesis [28].

Teniendo en cuenta esto, primero se planteó una ecuación de búsqueda que permitiera establecer de forma general, la cantidad de publicaciones relacionadas directamente con el tema objetivo. Luego, se fueron agregando aplicaciones biomédicas que basaran su funcionamiento en la radiación ionizante para abarcar un mayor número de publicaciones.

3.1.3. Diseño de la base de datos

Para poder organizar la información de manera sistemática y ordenada, se construyó una base de datos con la información más relevante del artículo. Es decir, título, autores, resumen, año de publicación, palabras clave, fuente de publicación, DOI, estado de publicación y tipo de documento.

La base de datos de este proyecto se realizó en hojas de cálculo de Excel®, en donde cada hoja de cálculo corresponde al resultado obtenido luego de ingresar las ecuaciones de búsqueda.

3.2. Búsqueda

En esta fase se procedió a realizar la búsqueda de los documentos relevantes a través de las bases de datos académicas. Cabe señalar, que se accedieron a estas, gracias a los sistemas proporcionados por el centro de recursos para el aprendizaje y la investigación (CRAI) de la Universidad del Rosario y el sistema Metaproxy de la Escuela Colombiana de Ingeniería Julio Garavito.

Las bases de datos académicas utilizadas fueron Scopus, ScienceDirect y Pubmed.

3.3. Selección de documentos

En esta fase se escogieron los artículos a partir de las lecturas de los resúmenes de cada uno. Estos, se iban seleccionando a partir de los criterios mencionados en el numeral 3.1.1 para tener solo aquellos que pudieran tener información relacionada con el proyecto.

3.4. Clasificación de documentos

En esta fase se extrajo las características principales de los puntos de carbono utilizados en aplicaciones con radiación de acuerdo a lo leído en los resúmenes. Es decir, se agrupaban en categorías en donde se especificaba el proceso de síntesis, la aplicación en la que los puntos de carbono estaban siendo utilizados, la funcionalización del nanomaterial o la presencia de heteroátomos como dopantes dentro de la estructura de los puntos de carbono.

Además de esto, para conocer la tendencia actual de las investigaciones, se clasificaron los documentos por año de publicación, aplicación oncológica que utilizara radiación y el nanomaterial utilizado. Estas clasificaciones, se hicieron en forma de gráfico de barras.

4. RESULTADOS

En este capítulo se presentan los resultados de la fase inicial de la revisión sistemática de literatura y estadísticas que indican la tendencia actual de los estudios, de acuerdo a los objetivos planteados.

4.1. Objetivo específico 1: Identificar la bibliografía más relevante relacionada con el uso de puntos de carbono en radioterapia

Para dar inicio, se consultaron las plataformas PROSPERO del National Institute for Health Research (NIHR), el cual es el registro internacional de las revisiones sistemáticas y en ClinicalTrials.gov de U.S. National Library of Medicine, la cual es una base de datos de estudios clínicos internacionales financiados con fondos privados y públicos [31,32]. El resultado para ambas plataformas fue de cero artículos o estudios relacionados con el tema objetivo, lo que indica que es una propuesta novedosa en el campo de la radiación oncológica.

A partir de los parámetros planteados en la metodología para determinar las ecuaciones de búsqueda, se plantearon cuatro ecuaciones que van desde la más general hasta la más específica. Estas se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1
Ecuaciones de búsqueda con lógica booleana utilizadas en las bases de datos académicas

Número de ecuación	Ecuación de búsqueda
1	Radiotherapy AND carbon dots
2	"Carbon dots" AND (radiotherapy OR "ionizing radiation")
3	"Carbon dots" AND (radiotherapy OR "ionizing radiation" OR "mri-guided")
4	"Carbon dots" AND (radiotherapy OR "ionizing radiation" OR "mri-guided" OR "proton therapy" OR "neutron capture")

A partir de estas, se procedió a realizar la búsqueda en las bases de datos mencionadas anteriormente. En la tabla 2, se muestran las ecuaciones de búsqueda utilizadas con la cantidad de artículos que cada base de datos académica reportaba tener. Es importante aclarar que las búsquedas se hicieron hasta la fecha del 3 de noviembre del 2020.

Tabla 2
Ecuaciones utilizadas con el número de documentos por base de datos

Ecuación de búsqueda	Número de documentos por base de datos		
	Scopus	Science Direct	Pubmed
1	829	138	14
2	1.062	183	76

3	1.178	198	77
4	1.222	204	78

Para organizar la información de estos documentos de manera sistemática, se construyó una base de datos propia realizada con el software de hojas de cálculo de Microsoft, EXCEL®. En cada una de las columnas se puede evidenciar información puntual del documento, la cual se describió en la sección de metodología. De igual manera, en la figura 4 se puede observar alguna de estas como el nombre de los autores y el título del documento. La columna que tiene como título "ID" le otorga un número específico a cada artículo, lo que permitió un mayor orden al momento de leer los resúmenes y encontrar más rápido aquellos seleccionados. Por último, cada una de las hojas de cálculo, contiene la columna "No. Ecuación", que indica la ecuación con la que el artículo se determinó.

ID	No. Ecuación	Authors	Title
1	1	Li Z., Xu Y., Xu H., Cui M., Liu T., Ren X., Sun J., Deng D., Guo Y., Meng P.	A dicyanomethylene-4H-pyran-based fluorescence probe with high selectivity and sensitivity for detecting hydrogen peroxide
2	1	Robby A.I., Kim S.G., Lee U.H., In I., Lee G., Park S.Y.	Wireless electrochemical and luminescent detection of bacteria based on surface-coated carbon nanotubes
3	1	Borhan A., Herea D.-D., Gherca D., Stavila C., Minuti A.-A., Gherca D., Gherca C.M., Labus	Flash-cooling assisted sol-gel self-ignited synthesis of magnetic carbon dots-based heterostructures
4	1	Aljani H., Noori A., Faridi N., Bathaie S.Z., Mousavi M.F.	Aptamer-functionalized Fe3O4@MOF nanocarrier for targeted drug delivery and fluorescence detection of aflatoxin B1
5	1	Prasad R., Jain N.K., Yadav A.S., Chauhan D.S., Devrukhkar J., Kumawat M.K., Shinde S., Gorai	Liposomal nanotheranostics for multimode targeted in vivo bioimaging and near-infrared laser-induced photothermal therapy
6	1	Wang D., Wu H., Phua S.Z.F., Yang G., Qi Lim W., Gu L., Qian C., Wang H., Guo Z., Chen H., Zhai	Self-assembled single-atom nanozyme for enhanced photodynamic therapy treatment of tumor
7	1	Shi M., Zuo F., Tao Y., Liu Y., Lu J., Zheng S., Lu J., Hou P., Li J., Xu K.	Near-infrared laser-induced phase-shifted nanoparticles for US/MRI-guided therapy for brain tumor
8	1	Ganguly S., Margel S.	Review: Remotely controlled magneto-regulation of therapeutics from magnetoelastic gel
9	1	Pu Y., Zhou B., Xiang H., Wu W., Yin H., Yue W., Yin Y., Li H., Chen Y., Xu H.	Tyrosinase-activated prodrug nanomedicine as oxidative stress amplifier for melanoma-specific photodynamic therapy
10	1	Luo W., Shu X.-P., Liu P.-Y., Yu S.-K., Zhu Q.-Y., Dai J.	Lanthanide-titanium oxo-clusters, new precursors of multifunctional colloids for effective photodynamic therapy
11	1	Qian K.-Y., Song Y., Yan X., Dong L., Xue J., Xu Y., Wang B., Cao B., Hou Q., Peng W., Hu J., Jian	Injectable ferrimagnetic silk fibroin hydrogel for magnetic hyperthermia ablation of deep-seated tumor
12	1	Xu M., Hu Y., Ding W., Li F., Lin J., Wu M., Wu J., Wen L.-P., Qiu B., Wei P.-F., Li P.	Rationally designed rapamycin-encapsulated ZIF-8 nanosystem for overcoming chemotherapeutic resistance
13	1	Huang L., Yang L., Li Y., Wang C., Xu Y., Huang L., Song Y.	p-n BfO/BfO4Cl hybrid junction with enhanced photocatalytic performance in removing organic pollutants
14	1	da Silva A.B., Rufato K.B., de Oliveira A.C., Souza P.R., da Silva E.P., Muniz E.C., Vilsinski B.H.,	Composite materials based on chitosan/gold nanoparticles: From synthesis to biomedical applications
15	1	Xie X., Peng Z., Wang Z., Hua X., Wang Z., Deng K., Yang X., Huang H., Liu X.	Monitoring biothiols dynamics in living cells by ratiometric fluorescent gold carbon dots
16	1	Li Q., Hang L., Jiang W., Dou J., Xiao L., Tang X., Yao Y., Wang Y.	Pre- and post-irradiation mild hyperthermia enabled by NIR-II for sensitizing radiotherapy
17	1	Fan Y.Z., Liu S.G., Zhang Y., Ren W., Sun Z., Li B.L., Luo H.Q., Li N.B.	Surface state-regulated redox carbon nanodots for plasmonic morphology-dependent ratiometric fluorescence sensing
18	1	Wang S., Wei Z., Li L., Ning X., Liu Y.	Luminescence imaging-guided triple-collaboratively enhanced photodynamic therapy by triple-targeted carbon dots
19	1	Samani R.K., Tavakoli M.B., Maghsoudinia F., Motaghi H., Hejazi S.H., Mehrgardi M.A.	Trastuzumab and folic acid functionalized gold nanoclusters as a dual-targeted radiosensitizer for cancer therapy
20	1	Hu J.-J., Lei Q., Zhang X.-Z.	Recent advances in photonanomedicines for enhanced cancer photodynamic therapy
21	1	Park W., Shin H., Choi B., Rhim W.-K., Na J.-H.	Advanced hybrid nanomaterials for biomedical applications
22	1	Wang X., Cheng L.	Multifunctional Prussian blue-based nanomaterials: Preparation, modification, and their applications

Figura 4. Base de datos realizada con las publicaciones encontradas.

Luego de esto, se seleccionaron aquellos documentos que estuvieran relacionados con el tema del proyecto, de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión. En la tabla 3, se puede ver la cantidad de artículos seleccionados luego de la depuración. Es importante mencionar que cada uno de los resúmenes se leyeron con el fin de no descartar referencias potenciales y que el número de artículos reportados a partir de la ecuación dos, contienen los 57 artículos de la ecuación uno. Esto se debe, a el cambio gradual de cada una de las ecuaciones para evitar la re-lectura de resúmenes y agilizar el proceso.

Tabla 3
Artículos seleccionados a partir de la lectura de su resumen.

Número de ecuación	Cantidad de documentos seleccionados por resumen
1	57
2	64
3	62
4	59

Una segunda revisión se realizó por parte de los profesores tutores para corroborar si los documentos seleccionados hasta ese momento eran relevantes o era necesario rechazarlos.

4.2. Objetivo específico 2: Determinar las características principales en la síntesis de puntos de carbono con potencial en radioterapia, de acuerdo con lo reportado en la documentación bibliográfica

Los artículos seleccionados se clasificaron a partir de los resúmenes en categorías que destacarán las principales características tales como método de síntesis de PCs, introducción de dopantes, funcionalización de la superficie de los PCs y si reportan aplicaciones con radiación ionizante (Tabla 4).

Tabla 4

Clasificación de resúmenes de artículos por características de síntesis de puntos de carbono.

Autores	Método de Síntesis	Aplicación	Dopante	Funcionalización
F. Jiang et al.,[33]	Reacción hidrotermal	Terapia fototermal	No específica	Óxido de cobre
W. Wang et al., [34]	Solvotermal	MRI	No específica	EDTA
N. Irmania et al., [35]	Hidrotermal	Terapia fotodinámica	Magnesio	No específica
B. Geng et al., [36]	hidrotermal ultrarrápido asistido por microondas	Terapia fototermal	No específica	No específica
Y. Shen et al., [37]	Auto ensamblaje en ambiente ácido	Terapia fototermal	No específica	No específica
L. Phan et al., [38]	one-pot synthetic	Terapia fototermal	No específica	No específica
M. Chowdhury et al., [39]	No específica	No específica	No específica	Riboflavina
Y. Zhao et al., [40]	Hidrotermal	MRI y tomografía	Gadolinio e iterbio	No específica

		axial computarizada		
Z. Ji et al., [41]	Microondas	MRI	Magnesio	No especifica
N. Licciardello et al., [42]	No especifica	Imagen	No especifica	No especifica
Q. Jia et al., [43]	Auto ensamblaje cooperativo con DSPE-PEG	Terapia fotodinámica	No especifica	No especifica
L. Zhang et al., [44]	Hidrotermal	Terapia fotodinámica	No especifica	No especifica
F. Du et al., [45]	Hidrotermal	Radioterapia y MRI	Gadolinio	No especifica

Si bien se reportan hasta el momento 13 artículos como aceptados, en el anexo 1 se puede observar los artículos que se seleccionaron para ser tenidos en cuenta como parte de la discusión o estado del arte del artículo de revisión que se pretende realizar en un futuro en conjunto con el grupo de trabajo y otros grupos de investigación colaboradores.

4.3. Objetivo específico 3: Establecer la tendencia actual de las investigaciones acerca de los puntos de carbono con radiación

Primero, se estableció la cantidad de publicaciones relacionadas con un nanomaterial en concreto. En la figura 5 se especifica el número de estas publicaciones con respecto a cada material.

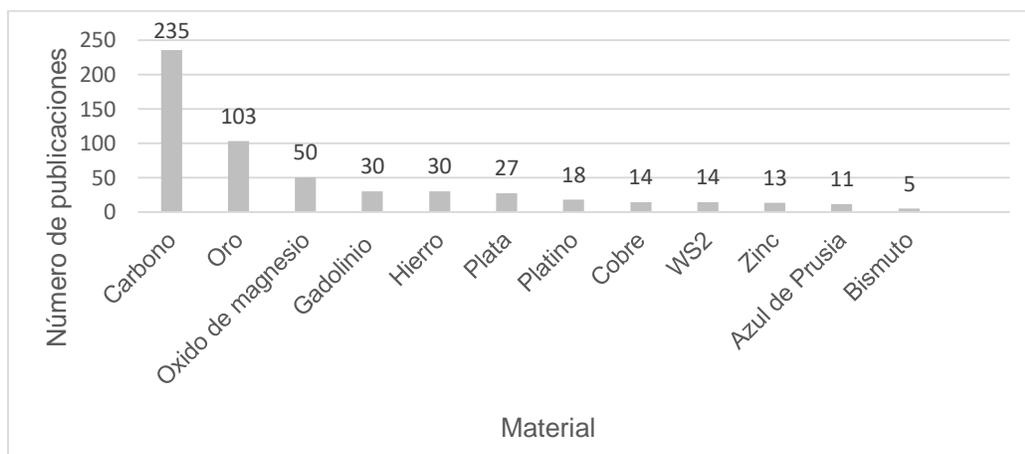


Figura 5. Número de publicaciones hechas con material específico.

De igual manera, en la figura 6 se puede ver el número de publicaciones realizadas que utilizaban nanomateriales para el mejoramiento de aplicaciones biomédicas basadas en radiación y/o terapias oncológicas.

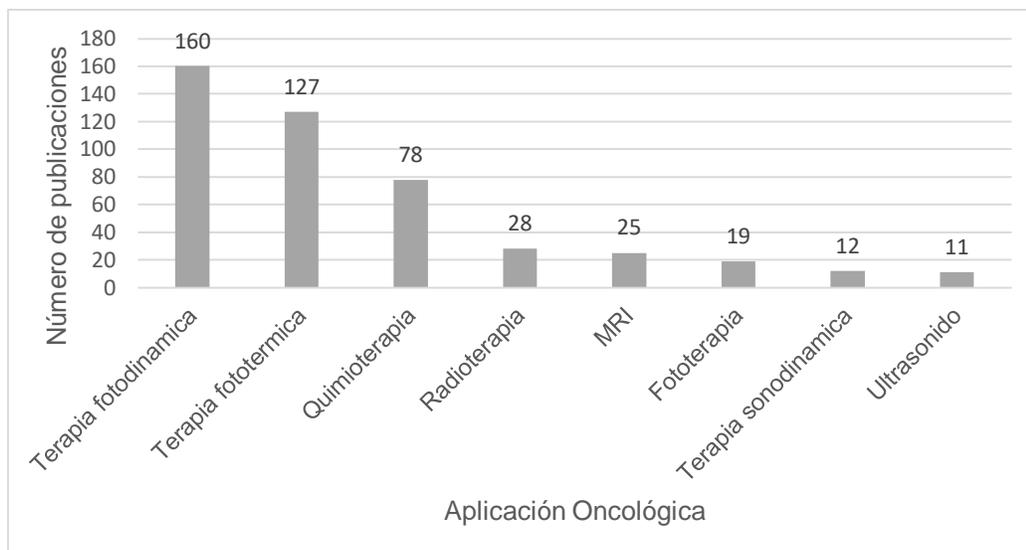


Figura 6. Número de publicaciones hechas con aplicaciones biomédicas basadas en radiación y/o terapias oncológicas.

En la figura 7 se tiene el número de publicaciones realizadas por año acerca del uso de nanomateriales en aplicaciones biomédicas que involucren radiación. Entre esas publicaciones se tienen: artículos de prensa, revisiones sistemáticas, artículos científicos, capítulos de libros, resúmenes de conferencia y libros.

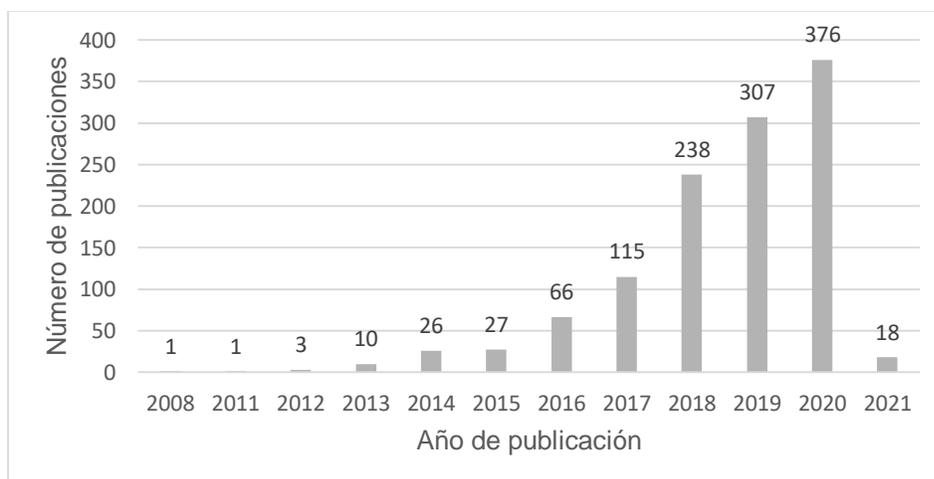


Figura 7. Cantidad de publicaciones hechas por año.

5. DISCUSIÓN

Como se muestra en la tabla 2, la base de datos Scopus contenía la mayoría de publicaciones puesto que es la base de datos de literatura revisada por pares más grande que existe [46]. Scopus tiene la ventaja de que la información se puede extraer en distintos formatos, entre los cuales se encontraba el formato tipo texto que podía ser plasmado en EXCEL®, por esta razón se decidió hacer la base de datos propia en este software.

Durante la fase de selección de artículos, se notó que había una mayoría considerable de literatura que trataba sobre el mejoramiento de la terapia fotodinámica y fototérmica con nanomateriales (ver figura 6), entre los cuales se encontraba los puntos de carbono. Aunque en las ecuaciones de búsqueda de la tabla 1 no se considera como palabra clave: *photodynamic*, *photothermal* o *phototherapy*, se puede observar que de igual forma, se tuvieron en cuenta artículos que trataban específicamente de estos tratamientos (Tabla 4) debido a que presentan similitudes con la RT en relación a los efectos biológicos. De igual manera, las metodologías implementadas en estos artículos, pueden indicar características de los PCs en fototerapia que pueden aprovecharse en RT, o formas de evaluación dichos efectos para la investigación de PCs en RT.

Es importante resaltar que, si se consideró una ecuación de búsqueda con estas palabras claves, pero por la limitación del tiempo y debido a que los resultados en las bases de datos académicas arrojaban más de tres mil artículos, no se reportó en el actual documento este resultado en particular. De igual manera, para la continuación del estudio no se descarta la inclusión de éstas, en las ecuaciones de búsqueda.

Una razón por la que las investigaciones se concentran en su mayoría en el uso de PCs en fototerapia, es debido a las propiedades fotoluminiscentes del nanomaterial, a los procesos de funcionalización que permiten la producción de radicales libres para causar daño en ADN canceroso y sus potentes efectos fotodinámicos que permiten el mejoramiento de dicha terapia [22].

Para la elaboración de la tabla 4 cabe aclarar que los artículos no se han terminado de revisar en su totalidad debido a la planeación que se hizo. Igualmente, se puede ver una clara tendencia de preferencia por el método hidrotermal, que corresponde al enfoque “bottom-up”, entre los métodos de síntesis de PCs para las aplicaciones planteadas, el gadolinio y el magnesio como dopantes y hasta el momento solo un artículo utiliza los puntos de carbono en la radioterapia específicamente.

Las estadísticas presentadas son una aproximación del total de artículos, ya que, para estas, no se tuvo en cuenta las publicaciones reportadas en ScienceDirect y PubMed. Sin embargo, se puede ver que gracias a las ecuaciones de búsqueda (Figura 5), la mayoría de publicaciones estaban relacionadas con nanomateriales basados en carbono, pero en forma de óxido de grafeno u otras nanoestructuras basadas en carbono no relacionadas con PCs, por lo que fue fundamental la inclusión de esto en los criterios de exclusión. Además, la mayoría de literatura se publicó en el año 2020 (Figura 7), lo que indica el interés masivo por la mejoría de aplicaciones biomédicas basadas en radiación a partir de nanomateriales.

6. RECOMENDACIONES Y TRABAJOS FUTUROS

Para la continuación de la revisión sistemática de literatura, es necesario realizar la búsqueda con los términos mencionados anteriormente (photodynamic, photothermal o phototherapy), para así tener un mayor conocimiento de las aplicaciones de los puntos de carbono en esta área. Seguidamente, se debe realizar la selección y clasificación de los resúmenes de esta nueva búsqueda, para poder pasar a la lectura de los artículos completos y empezar la escritura del artículo de revisión.

Un esquema propuesto para el artículo de revisión es:

- Describir la importancia de la radioterapia para el tratamiento de cáncer en la actualidad y dar las razones por las que se desea buscar el mejoramiento de esta con los puntos de carbono
- Exponer los recientes avances que se tienen en el uso de puntos de carbono en aplicaciones basadas en radiación ionizante.
- Mencionar los métodos de síntesis, dopaje y funcionalización de los puntos de carbono más comunes entre las publicaciones, así como las ventajas que trae este nanomaterial en cuanto al mejoramiento de los efectos de la radiación ionizante en el cuerpo.
- Indicar los posibles riesgos o contraindicaciones del uso de este nanomaterial con la radiación para tener el contexto completo.
- Comparar con otros nanomateriales que tengan la función de mejorar la radioterapia para demostrar las ventajas que tiene investigar sobre el nanomaterial propuesto.

7. CONCLUSIONES

Se realizó la fase inicial de la revisión de literatura sobre el uso de puntos de carbono en radioterapia. Se establecieron cuatro ecuaciones de búsqueda en donde se tuvo en cuenta el uso de los puntos de carbono en aplicaciones en salud que utilizaran la radiación ionizante. Fueron tres las bases de datos académicas utilizadas para determinar la cantidad de publicaciones hechas alrededor del tema. Se logró revisar 1.222 resúmenes de distintos tipos publicaciones. Hasta el momento se han identificado 13 como las más relevantes para su revisión completa y 17 como artículos de apoyo para la escritura del artículo de revisión.

Con la información revisada hasta el momento se puede decir que, la propuesta del uso de los puntos de carbono en radioterapia es novedosa. Dentro de las características principales de la síntesis de puntos de carbono su uso en radiación, se tiene que el método que más se repite para la síntesis es el método hidrotermal. Los iones dopantes que más se destacaron fueron el gadolinio y el magnesio. La mayoría de artículos están siendo enfocados al mejoramiento de aplicaciones oncológicas como la quimioterapia, fototerapia, terapia fotodinámica y fototermal.

REFERENCIAS

- [1] P. Zhang, A. Darmon, N. Mohamed and S. Paris, "Radiotherapy-Activated Hafnium Oxide Nanoparticles Produce Abscopal Effect in a Mouse Colorectal Cancer Model", *International Journal of Nanomedicine*, vol. 15, pp. 3843-3850, 2020.
- [2] R. Baskar, K. Lee, R. Yeo and K. Yeoh, "Cancer and Radiation Therapy: Current Advances and Future Directions", *International Journal of Medical Sciences*, vol. 9, no. 3, pp. 193-199, 2012
- [3] K. Haume et al., "Gold nanoparticles for cancer radiotherapy: a review", *Cancer Nanotechnology*, vol. 7, no. 1, 2016.
- [4] Radiotherapy Risk Profile. World Health Organization, 2008.
- [5] D. Kwatra, A. Venugopa and S. Anant, "Nanoparticles in radiation therapy: a summary of various approaches to enhance radiosensitization in cancer", *Translational Cancer Research*, vol. 2, no. 4, 2013.
- [6] B. Zhivotovsky, B. Joseph and S. Orrenius, "Tumor Radiosensitivity and Apoptosis", *Experimental Cell Research*, vol. 248, no. 1, pp. 10-17, 1999.
- [7] W. Garcia, "Radiosensibilidad y factores genéticos de riesgo en el cáncer de tiroides", Doctorado, Universidad Autónoma de Barcelona, 2012.
- [8] K. Cepeda Forero et al., "Radioresistencia en glioblastoma: papel de la hipoxia en la genotoxicidad inducida por radiaciones ionizantes", *Ciencia e Investigación Médico Estudiantil Latinoamericana*, vol. 23, no. 1, 2018.
- [9] J. Xie, L. Gong, S. Zhu, Y. Yong, Z. Gu and Y. Zhao, "Emerging Strategies of Nanomaterial-Mediated Tumor Radiosensitization", *Advanced Materials*, vol. 31, no. 3, p. 1802244, 2018
- [10] S. Lim, W. Shen and Z. Gao, "Carbon quantum dots and their applications", *Chemical Society Reviews*, vol. 44, no. 1, pp. 362-381, 2015.
- [11] N. Kumar and S. Kumbhat, *Essentials in nanoscience and nanotechnology*. New Jersey, Canada: John Wiley & Sons, Inc., 2016.
- [12] M. Molaei, "Carbon quantum dots and their biomedical and therapeutic applications: a review", *RSC Advances*, vol. 9, no. 12, pp. 6460-6481, 2019.
- [13] M. Tuerhong, Y. XU and X. YIN, "Review on Carbon Dots and Their Applications", *Chinese Journal of Analytical Chemistry*, vol. 45, no. 1, pp. 139-150, 2017.
- [14] M. Abeloff, J. Niederhuber, J. Armitage and J. Tepper, *Abeloff's Clinical oncology*, 5 ed. Saunders, 2014, pp. 393-422.
- [15] M. Granados García, A. Martín and J. Hinojosa Gómez, *Tratamiento del cáncer*. Distrito Federal: Editorial El Manual Moderno, 2016.
- [16] M. Beyzadeoglu, G. Ozyigit and C. Ebruli, *Basic Radiation Oncology*, 1 ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010.
- [17] Horst Frank, Jailbird, *Espectro electromagnético*. 2016.
- [18] W. Potzel et al., "Interference Effects of Radiation Emitted from Nuclear Excitons", *Hyperfine Interactions*, vol. 151, pp. 263-281, 2003.
- [19] S. Bushong, *Manual de radiología para técnicos*, 11 ed. Barcelona: Elsevier, 2018, pp. 146-162.
- [20] M. Joiner and A. Kogel, *Basic clinical radiobiology*, 4 ed. Boca Raton: CRC Press/Taylor & Francis Group, 2009.
- [21] J. Verdú Rotellar, M. Algara López, P. Foro Arnalot, M. Domínguez Tarragona and A. Blanch Mon, "Atención a los efectos secundarios de la radioterapia", *Medifam*, vol. 12, no. 7, pp. 426-435, 2002.

- [22] P. Devi, S. Saini and K. Kim, "The advanced role of carbon quantum dots in nanomedical applications", *Biosensors and Bioelectronics*, vol. 141, pp. 1-17, 2019.
- [23] K. Ghosal and A. Ghosh, "Carbon dots: The next generation platform for biomedical applications", *Materials Science and Engineering: C*, vol. 96, pp. 887-903, 2019.
- [24] P. Chandra and R. Prakash (Eds.), *Nanobiomaterial Engineering*. Singapore: Springer Singapore, 2020, pp. 49-70.
- [25] S. Dufort et al., "Nebulized Gadolinium-Based Nanoparticles: A Theranostic Approach for Lung Tumor Imaging and Radiosensitization", *Small*, vol. 11, no. 2, pp. 215-221, 2014.
- [26] F. Ferriols Lisart and J. Pitarch Molina, "Principios de la fototerapia y su aplicación en el paciente oncológico", *Farmacias Hospitalarias (Madrid)*, vol. 28, no. 3, pp. 75-83, 2004.
- [27] Biblioteca Nicolás Salmerón, *La Ecuación de Búsqueda*, Almería: Universidad de Almería.
- [28] L. Codina, "Ecuaciones de búsqueda: qué son y cómo se utilizan en bases de datos académicas · 1 - Operadores booleanos", *Lluís Codina*, 2017. [Online]. Available: <https://www.lluiscodina.com/ecuaciones-de-busqueda-bases-datos-operadores-booleanos/>. [Aceso: 06- Nov- 2020].
- [29] L. Codina, *Bases de datos académicas para investigar en Comunicación Social: revisiones sistematizadas, grupo óptimo y protocolo de búsqueda*, 1st ed. Barcelona: Lecciones del portal, 2017.
- [30] Universidad Politécnica de Valencia, *Guía general para búsquedas en bases de datos*. Biblioteca y documentación científica, 2017.
- [31] University of York, "PROSPERO", *Crd.york.ac.uk*. [Online]. Disponible: <https://www.crd.york.ac.uk/prospero>.
- [32] U.S. National Library of Medicine, "Home - ClinicalTrials.gov", *Clinicaltrials.gov*. [Online]. Disponible: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/home>.
- [33] F. Jiang et al., "Biocompatible CuO-decorated carbon nanoplatfoms for multiplexed imaging and enhanced antitumor efficacy via combined photothermal therapy/chemodynamic therapy/chemotherapy", *Science China Materials*, vol. 63, no. 9, pp. 1818-1830, 2020.
- [34] W. Wang et al., "Multifunctional red carbon dots: a theranostic platform for magnetic resonance imaging and fluorescence imaging-guided chemodynamic therapy", *The Analyst*, vol. 145, no. 10, pp. 3592-3597, 2020.
- [35] N. Irmania, K. Dehvari, G. Gedda, P. Tseng and J. Chang, "Manganese-doped green tea-derived carbon quantum dots as a targeted dual imaging and photodynamic therapy platform", *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, vol. 108, no. 4, pp. 1616-1625, 2020.
- [36] B. Geng et al., "Carbon dot/WS2 heterojunctions for NIR-II enhanced photothermal therapy of osteosarcoma and bone regeneration", *Chemical Engineering Journal*, vol. 383, p. 123102, 2020.
- [37] Y. Shen et al., "Mitochondria-targeting supra-carbon dots: Enhanced photothermal therapy selective to cancer cells and their hyperthermia molecular actions", *Carbon*, vol. 156, pp. 558-567, 2020.
- [38] L. Phan et al., "One-pot synthesis of carbon dots with intrinsic folic acid for synergistic imaging-guided photothermal therapy of prostate cancer cells", *Biomaterials Science*, vol. 7, no. 12, pp. 5187-5196, 2019.

- [39] M. Chowdhury, S. Sarkar and P. Das, "Photosensitizer Tailored Surface Functionalized Carbon Dots for Visible Light Induced Targeted Cancer Therapy", *ACS Applied Bio Materials*, vol. 2, no. 11, pp. 4953-4965, 2019.
- [40] Y. Zhao et al., "Facile Preparation of Double Rare Earth-Doped Carbon Dots for MRI/CT/FI Multimodal Imaging", *ACS Applied Nano Materials*, vol. 1, no. 6, pp. 2544-2551, 2018.
- [41] Z. Ji et al., "Manganese-Doped Carbon Dots for Magnetic Resonance/Optical Dual-Modal Imaging of Tiny Brain Glioma", *ACS Biomaterials Science & Engineering*, vol. 4, no. 6, pp. 2089-2094, 2018.
- [42] N. Licciardello et al., "Biodistribution studies of ultrasmall silicon nanoparticles and carbon dots in experimental rats and tumor mice", *Nanoscale*, vol. 10, no. 21, pp. 9880-9891, 2018.
- [43] Q. Jia et al., "A Magnetofluorescent Carbon Dot Assembly as an Acidic H₂O₂ -Driven Oxygenerator to Regulate Tumor Hypoxia for Simultaneous Bimodal Imaging and Enhanced Photodynamic Therapy", *Advanced Materials*, vol. 30, no. 13, p. 1706090, 2018.
- [44] L. Zhang, Z. Lin, Y. Yu, B. Jiang and X. Shen, "Multifunctional hyaluronic acid-derived carbon dots for self-targeted imaging-guided photodynamic therapy", *Journal of Materials Chemistry B*, vol. 6, no. 41, pp. 6534-6543, 2018.
- [45] F. Du et al., "Engineered gadolinium-doped carbon dots for magnetic resonance imaging-guided radiotherapy of tumors", *Biomaterials*, vol. 121, pp. 109-120, 2017.
- [46] "What is Scopus Preview? - Scopus: Access and use Support center", *Service.elsevier.com*, 2020. [Online]
.Disponibile: https://service.elsevier.com/app/answers/detail/a_id/15534/supporthub/scopus/#tips

ANEXOS

Anexo 1. Referencias que hasta el momento han sido conservadas para discusión del artículo de revisión o para mirar las referencias que citan.

- [47] J. Hu, Q. Lei and X. Zhang, "Recent advances in photonanomedicines for enhanced cancer photodynamic therapy", *Progress in Materials Science*, vol. 114, 2020.
- [48] W. Park, H. Shin, B. Choi, W. Rhim, K. Na and D. Keun Han, "Advanced hybrid nanomaterials for biomedical applications", *Progress in Materials Science*, vol. 114, 2020.
- [49] S. Miao, K. Liang, J. Zhu, B. Yang, D. Zhao and B. Kong, "Hetero-atom-doped carbon dots: Doping strategies, properties and applications", *Nano Today*, vol. 33, 2020.
- [50] X. Gui et al., "Fluorescent hollow mesoporous carbon spheres for drug loading and tumor treatment through 980-nm laser and microwave co-irradiation", *Biomaterials*, vol. 248, p. 120009, 2020.
- [51] M. Magro, A. Venerando, A. Macone, G. Canettieri, E. Agostinelli and F. Vianello, "Nanotechnology-Based Strategies to Develop New Anticancer Therapies", *Biomolecules*, vol. 10, no. 5, p. 735, 2020.
- [52] J. Yu, X. Loh, Y. Luo, S. Ge, X. Fan and J. Ruan, "Insights into the epigenetic effects of nanomaterials on cells", *Biomaterials Science*, vol. 8, no. 3, pp. 763-775, 2020.
- [53] H. Zhu, N. Ni, S. Govindarajan, X. Ding and D. Leong, "Phototherapy with layered materials derived quantum dots", *Nanoscale*, vol. 12, no. 1, pp. 43-57, 2020.
- [54] L. Dong, W. Li, L. Sun, L. Yu, Y. Chen and G. Hong, "Energy-converting biomaterials for cancer therapy: Category, efficiency, and biosafety", *WIREs Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 2020.
- [55] B. Zhi, X. Yao, Y. Cui, G. Orr and C. Haynes, "Synthesis, applications and potential photoluminescence mechanism of spectrally tunable carbon dots", *Nanoscale*, vol. 11, no. 43, pp. 20411-20428, 2019.
- [56] B. Chen, M. Liu, C. Li and C. Huang, "Fluorescent carbon dots functionalization", *Advances in Colloid and Interface Science*, vol. 270, pp. 165-190, 2019.
- [57] D. Lu, R. Tao and Z. Wang, "Carbon-based materials for photodynamic therapy: A mini-review", *Frontiers of Chemical Science and Engineering*, vol. 13, no. 2, pp. 310-323, 2019.
- [58] Z. Zhu et al., "Surface charge controlled nucleoli selective staining with nanoscale carbon dots", *PLOS ONE*, vol. 14, no. 5, 2019.
- [59] B. Yang, Y. Chen and J. Shi, "Reactive Oxygen Species (ROS)-Based Nanomedicine", *Chemical Reviews*, vol. 119, no. 8, pp. 4881-4985, 2019.
- [60] J. Xie, L. Gong, S. Zhu, Y. Yong, Z. Gu and Y. Zhao, "Emerging Strategies of Nanomaterial-Mediated Tumor Radiosensitization", *Advanced Materials*, vol. 31, no. 3, 2018.
- [61] J. Saleem, L. Wang and C. Chen, "Carbon-Based Nanomaterials for Cancer Therapy via Targeting Tumor Microenvironment", *Advanced Healthcare Materials*, vol. 7, no. 20, 2018.
- [62] S. Zou et al., "Biomimetic Synthesis of Cerium-Doped Carbonaceous Nanoparticles for Highly Hydroxyl Radical Scavenging Activity", *Nanoscale Research Letters*, vol. 13, no. 1, 2018.