



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS SUPERIORES
UNIDAD LEÓN

TITULO:
“EFECTO CITOTÓXICO Y ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA DE
NANOPARTICULAS MAGNÉTICAS DE ÓXIDO DE HIERRO:
REVISIÓN SISTEMÁTICA”

FORMA DE TITULACIÓN:
Actividad de Investigación

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
LICENCIADO EN ODONTOLOGÍA

P R E S E N T A:

ROSA ISELA MOSQUEDA FLORES



TUTOR: DR. RENÉ GARCÍA CONTRERAS

ASESOR: MTRO. ÁNGEL DAVID PAULINO GONZÁLEZ

(León Guanajuato 2022)



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

DEDICATORIAS.....	3
AGRADECIMIENTOS	4
RESUMEN	6
PALABRAS CLAVE	7
INTRODUCCIÓN	7
MARCO TEÓRICO	10
Generalidades.....	10
Nanotecnología.....	10
Nanopartículas Magnéticas.....	10
Liberación de Fármacos.....	10
Propiedades Fisicoquímicas.....	11
Biocompatibilidad	11
Citotoxicidad.....	11
ANTECEDENTES	12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
JUSTIFICACIÓN.....	17
OBJETIVO GENERAL	18
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	18
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	18
HIPÓTESIS.....	19
HIPÓTESIS NULA	19
METODOLOGÍA.....	21
Diseño de Estudio	21
Universo del Trabajo	21
Instrumento de Investigación.....	21
Desarrollo del Proyecto y Diseño de Análisis	21
Estrategia de búsqueda de literatura y extracción de datos	21
Criterios de elegibilidad	22
Criterios de Inclusión	22
Criterios de exclusión.....	22
Criterios de eliminación:	22
Búsqueda.....	23
.....	24

Evaluación de la calidad	25
Selección de los estudios, proceso de extracción de datos y listado de datos.....	26
Variables.....	26
Riesgo de sesgo en los estudios individuales	27
IMPLICACIONES ÉTICAS.....	29
RESULTADOS	31
Características de los estudios incluidos.....	31
Citotoxicidad.....	32
Actividad antimicrobiana	34
DISCUSIÓN.....	38
CONCLUSIONES	41
BIBLIOGRAFÍA	42
ANEXOS	49

DEDICATORIAS

A mi mamá, a mi papá, Merced, Enrique, Lucio, Marlene, Vania y Yazmín.
Gracias, por ayudarme a llegar hasta aquí, por su amor y aliento.

AGRADECIMIENTOS

A mi mamá, gracias por tu amor y cariño, por alentarme a seguir adelante y recordarme que yo puedo, por no dejarme caer.

A mi papá, gracias por tu amor y cariño, por ayudarme a cumplir este sueño y por creer en mí.

A mis hermanos, gracias por todo su apoyo y cariño, por acompañarme en cada paso, por creer y estar conmigo en mis noches de desvelo.

A mis tíos, primos y primas por su cariño y compañía.

A Dani por su amistad y enorme apoyo, gracias por tu compañía y tus consejos.

A la universidad Nacional Autónoma de México y a la Escuela Nacional de Estudios Superiores Unidad León por permitirme aprender de sus aulas.

A mi tutor, Dr. René García Contreras por su gran apoyo, gracias Doctor por su paciencia y su confianza, por creer en mí y acompañarme estos cuatro años. A mi asesor, Mtro. Ángel David Paulino González por su paciencia y enorme apoyo, por sus consejos y enseñanzas, gracias.

A todos mis profesores, gracias por sus consejos y enseñanzas a lo largo de estos 5 años.

Agradecimiento especial a Mtro. Danovan Venegas Lancon, Esp. Juan Manuel Mares, Dra. Ma. Concepción Arenas Arrocena, Dr. Francisco Germán Villanueva Sánchez, Dra. Paola Campos Ibarra, por todas sus enseñanzas y consejos.

A las personas que levantaron mi ánimo en tiempos difíciles, que me hicieron sonreír, me acompañaron y apoyaron: Dani, Elena, Leo, Gera, Majo, Mafer, Abril, Fer, Cobi, Alfredo.

A mis compañeros, gracias por su apoyo en clases y clínica.

Al grupo de danza, maestra y compañeros, gracias por los buenos momentos y aprendizajes.

A mis pacientes, gracias por confiar en mí.

RESUMEN

Introducción: La nanotecnología ha tenido un considerable progreso en los últimos años, sus avances se reflejan en distintas aplicaciones biomédicas.

Planteamiento del problema: El uso de nanomateriales y específicamente nanopartículas (NPs) con propiedades magnéticas resultan un área de interés por su potencial efecto antibacterial, sin embargo, existe poca evidencia bibliográfica que sirva como referencia de consulta eficaz respecto al efecto citotóxico y probables efectos secundarios. **Objetivo:** Realizar una revisión sistemática sobre el efecto antimicrobiano y citotóxico de las Nanopartículas magnéticas de Óxido de Hierro (Fe₃O₄).

Materiales y métodos: Se realizó una revisión bibliográfica siguiendo los lineamientos de la declaración PRISMA y pregunta PICO. Mediante dispositivos electrónicos se hizo la búsqueda en las bases de datos Pubmed, Science Direct y Google Académico. **Diseño:** Revisión sistemática.

Resultados: El promedio de la puntuación de calidad de los estudios revisados fue de 7.4. Cada uno cumplió con más del 50% de las características a evaluar. Los estudios revisados mencionan una buena actividad antimicrobiana y bajo efecto citotóxico en presencia de un recubrimiento polimérico. **Discusión:** A pesar del crecimiento acelerado en el desarrollo de nuevas tecnologías y sus posibles aplicaciones, el flujo de información enfocada a la evaluación de sus efectos a nivel celular no han sido bien esclarecidos y existe controversia sobre su impacto en el organismo, por lo cual a través de la presente revisión se busca proporcionar una herramienta para la toma de decisiones sobre su uso a través de la evidencia científica disponible.

Conclusión: Los datos obtenidos en la presente revisión muestran adecuada biocompatibilidad de las nanopartículas magnéticas de Fe₃O₄ en contacto con las células empleadas en los estudios, con un buen efecto antimicrobiano; sin embargo es necesario realizar más estudios para establecer un uso seguro y eficiente en biomedicina y odontología.

PALABRAS CLAVE

Nanopartículas de Fe₃O₄, Citotoxicidad, Efecto antimicrobiano, Nanopartículas magnéticas, Odontología, Células orales.

INTRODUCCIÓN

La nanotecnología ha permitido el surgimiento de nuevas alternativas a las terapias tradicionales, sin embargo, la evaluación e información disponible de aspectos como la biocompatibilidad, particularmente la citotoxicidad y el efecto antimicrobiano, no han sido equiparables; lo que ha llevado a un uso hasta cierto punto indiscriminado, sin considerar los probables efectos secundarios que pueden acarrear. ⁽¹⁻⁴⁾

Las nanopartículas magnéticas de Fe₃O₄ han atraído a investigadores de diversas disciplinas debido a sus múltiples propiedades, por ejemplo, ser buenos inductores de calor, propiciar una nueva modalidad terapéutica contra el cáncer basada en un aumento térmico de las células cancerígenas para provocar su muerte; superparamagnetismo y aparente seguridad. ⁽²⁻⁶⁾

Se ha demostrado que las nanopartículas magnéticas de Fe₃O₄ tienen propiedades antimicrobianas que dependen de factores como tamaño y concentración. ^(1-3,12-14)

Particularmente, nanopartículas hechas de material ferromagnético, es decir, nanopartículas de Fe₃O₄, pueden exhibir una forma única de magnetismo llamada superparamagnetismo, que aparece cuando el tamaño de NPs está por debajo de valores de 10 nm. ⁽⁴⁾

En muchos estudios, se ha informado que las nanopartículas magnéticas de Fe₃O₄ son altamente biocompatibles, de baja toxicidad y que no plantean una seria amenaza para el organismo. ^(5,11,12) A pesar de generalmente ser considerado como seguro, la posible toxicidad de NPs no puede ser completamente descartada ya que los resultados de los estudios en este sentido a menudo son contradictorios y los efectos de NPs a niveles como el genético o su implicación en el desarrollo de cáncer no han sido investigados del todo, ya

que aún falta información y estudios por realizar. Además, sus efectos en organismos completos y, especialmente, los riesgos para la salud humana relacionados con la exposición ambiental a NPs han sido escasamente evaluado. ⁽⁶⁻⁸⁾

En este estudio se hizo una revisión bibliográfica sobre la toxicidad y efecto antibacteriano de las nanopartículas magnéticas de Fe_3O_4 en el campo de la biomedicina y la odontología.

CAPÍTULO I

MARCO TEÓRICO

Generalidades

Nanotecnología

Los campos convergentes de los nanomateriales y la nanomedicina incluyen la tecnología aplicada al diagnóstico y tratamiento de distintas situaciones médicas. La investigación encaminada al desarrollo de la nanotecnología en específico las nanopartículas magnéticas de óxido de hierro, como dispositivos para el suministro y la orientación de los agentes terapéuticos ha surgido en los últimos años y existen reportes que sugieren la necesidad de comprender su comportamiento *in vitro* e *in vivo* para su aplicación en el campo biomédico.⁽¹¹⁻¹⁴⁾

Nanopartículas Magnéticas

Las nanopartículas magnéticas de Fe_3O_4 más utilizadas, están compuestas por un núcleo magnético y envoltura polimérica como polietilenimina, tween 80 y quitosano por mencionar los más comunes. Su tamaño final se conoce como tamaño hidrodinámico y es la suma del tamaño del núcleo magnético más la capa de polímero que las recubre.^(7,8)

Las nanopartículas magnéticas de Fe_3O_4 más utilizadas en biomedicina oscilan entre 5 y 100 nm de diámetro. Las NPs son estudiadas ampliamente y son utilizadas como agentes de contraste de imagen en resonancia magnética, como agentes terapéuticos encargados de transportar fármacos a zonas específicas del organismo o para producir muerte celular mediante hipertermia en respuesta a la aplicación de un campo magnético externo.⁽⁹⁻¹¹⁾

Liberación de Fármacos

Diferentes estudios multidisciplinarios tienen como objetivo dilucidar el impacto toxicológico de las NPs a nivel hematológico, vascular y neurológico.

El objetivo de desarrollar nanopartículas magnéticas de Fe_3O_4 como plataformas de administración específicas radica en la intención de evitar la biodistribución sistémica de fármacos, un obstáculo importante para la terapéutica actual y sus efectos secundarios posteriores.⁽¹⁰⁻¹³⁾

La implementación de la nanotecnología magnética para la liberación de fármacos en el sitio deseado en el cuerpo permitiría el uso de dosis de fármaco más bajas, lo que contribuiría a una mejora en el tratamiento de las patologías, así como a un menor impacto en el organismo. Siendo también un mecanismo potencial en el desarrollo de vacunas.⁽⁶⁻⁸⁾

Propiedades Físicoquímicas

Al diseñar las NPs para el suministro específico de medicamentos, es necesario considerar algunos requisitos asociados con cuestiones físicoquímicas y de biocompatibilidad. Con respecto a las propiedades físicoquímicas, se desea que los sistemas de administración de fármacos basados en compuestos nanomagnéticos exhiban características específicas tales como: tamaño hidrodinámico y una carga de superficie apropiados para mejorar la capacidad de extravasación y evitar la absorción por el sistema reticuloendotelial (RES), monodispersidad, para minimizar la agregación de NPs en dispersión y superparamagnetismo, que es necesario para evitar la embolia inducida por la aglomeración.⁽³⁻⁷⁾

Biocompatibilidad

La biocompatibilidad también es esencial para la aplicación de nanodispositivos magnéticos en biomedicina para este propósito, el recubrimiento del núcleo magnético con materiales inorgánicos y poliméricos es una práctica útil y actúa como soporte para biomoléculas en los diferentes ambientes otorgando mayor biocompatibilidad con las células disminuyendo el riesgo de citotoxicidad al favorecer su eliminación.⁽⁴⁻⁷⁾

Citotoxicidad

La toxicidad de los NPs en las entidades biológicas depende de una amplia gama de factores relacionados con sus propiedades intrínsecas conferidas por la composición estructural, la dosis y la vía de administración, así como la interacción con las diferentes estructuras y componentes celulares; las cuales surgen como las preocupaciones y limitaciones actuales relacionadas con el uso de la nanotecnología en biomedicina aunado a la poca información sobre los perfiles toxicológicos a corto, mediano y largo plazo.⁽¹⁰⁻¹²⁾

ANTECEDENTES

Las NPs magnéticas más utilizadas e investigadas hasta el momento son las partículas con núcleo magnético formado por óxido de hierro, debido fundamentalmente a sus propiedades magnéticas y a su relativo sencillo proceso de síntesis. Típicamente estas NPs están formadas por magnetita o maghemita nanocristalinas aisladas por una cubierta polimérica. Además de sus propiedades magnéticas, la utilidad de las NPs magnéticas de Fe_3O_4 viene dada por su aparente alta biocompatibilidad.⁽⁷⁻⁹⁾

En los últimos años la nanotecnología se está expandiendo rápidamente, especialmente con fines biomédicos. Actualmente están empleados en el etiquetado o marcaje celular, la selección de fármacos, los biosensores, terapia hipertérmica y el diagnóstico imagenológico.⁽¹¹⁻¹⁴⁾

Diversos estudios se han enfocado en evaluar los efectos citotóxicos de diversas NPs en contacto con células orales, siendo las NPs de TiO_2 estudiadas en modelos proinflamatorios gingivales con la evaluación de la expresión de prostaglandina E2 (PGE2), ciclooxigenasa (COX) 1 y 2 y análisis metabolómicos sin mostrar efectos citotóxicos y ser utilizadas con potencial aplicación en biomateriales y biomateriales dentales.⁽¹⁵⁻¹⁶⁾

Toropova Y. *et al.* investigaron la toxicidad potencial de las NPs fluorescentes recubiertas con una capa de SiO_2 de 50 nm. En su trabajo, estudiaron el patrón de biodistribución en ratones después de 28 días de exposición al nanodispositivo y los efectos toxicológicos generales que emplean marcadores bioquímicos.⁽⁴³⁾

Los autores concluyeron que estas NPs no causan toxicidad en las condiciones experimentales evaluadas en su trabajo. También propusieron que se requeriría más investigación para determinar los posibles efectos secundarios del tratamiento con NPs. Este estudio puede considerarse como un trabajo pionero en el estudio de la toxicidad asociada a los nanodispositivos. En el artículo de

revisión publicado por Ji-Eun Kim *et al.* se ha realizado un análisis exhaustivo de los efectos toxicogénicos *in vitro* de varias NPs en diversos tipos de células y además de las referencias mencionadas y otras en la literatura, aún son necesarios más estudios multidisciplinarios sobre los efectos sistémicos del tratamiento con NPs para obtener información sobre los efectos toxicológicos de los nanomateriales magnéticos destinados a dispositivos de administración.⁽²⁻³⁾ En 2015 se sintetizaron NPs de Fe_2+ y Fe_3+ sales de hierro en medios alcalinos mediante coprecipitación, por primera vez se encontró que las NPs mostraban actividades antimicrobianas, considerándose como un nuevo nano-antibiótico para numerosas aplicaciones antimicrobianas particularmente antituberculosas.⁽²⁻³⁹⁾

Las nanoestructuras son muy eficientes en la inhibición del crecimiento de bacterias, revelando un valor de concentración mínima inhibitoria (CMI) muy bajo. El valor obtenido de CMI para Fe_3O_4 demostró ser significativamente menor que el obtenido para la solución de antibiótico simple.⁽³⁻⁴⁾

A través del tiempo se han suscitado diversos acontecimientos importantes en la historia de las Nanopartículas, a continuación se resaltan algunas fechas significativas:

- 1947 Se introduce el prefijo “NANO” para indicar las unidades de una millonésima parte.⁽⁸¹⁾
- 1959 Richar Friedman es considerado el padre de la nanotecnología por abrir un campo de investigación en el mundo de la nanoescala. Mencionó que la mayoría de las células son diminutas pero están muy activas.⁽⁸²⁾
- 1974 Se utiliza por primera vez el término “NANOTECNOLOGÍA”.⁽⁸¹⁾
- 1998 Thomas Webster sintetizó y evaluó nanomateriales para aplicaciones médicas.⁽⁸³⁾

- 2003 Halas N y colaboradores comienzan a idear nanocápsulas para el tratamiento de cáncer.⁽⁵²⁾
- 2008 Stuart C McBain y col. Proponen que las NPs podrían conducir tratamientos para enfermedades como la fibrosis quística y tumores cancerosos localizados.^(69, 74, 46, 49)
- 2009 Erick N Taylor y Thomas J Webster evaluaron que la densidad de cultivo bacteriano disminuyó con las dosis de nanopartículas superparamagnéticas independientemente de la dosis utilizada, lo que podría ser útil para prevenir la formación de biopelículas.^(42, 53, 79)
- 2010 Erbo Ying y Huey-Min Hwang. Los resultados de los ensayos utilizados en el estudio exhibieron nanotoxicidad dependiente de la concentración.⁽⁴⁵⁾ Laura S. Acosta y colaboradores. Proponen a las NPs como un aditivo para la mejora de formulaciones de PMMA, polímero utilizado en la elaboración de prótesis dentales.⁽⁶³⁾
- 2011 Ji-Eun Bae y colaboradores. Mencionan que las nanopartículas superparamagnéticas indujeron efectos citotóxicos in vitro e in vivo.^(54, 56)
- 2012 Se describe que la cinética en la morfología celular cambia resultante de la exposición a NPs.⁽⁵⁸⁾ Moreno Vega y col. "Las NPs han mejorado el índice terapéutico de los medicamentos al reducir la toxicidad de los medicamentos o mejorar la eficacia de los medicamentos".^(55, 60, 61, 62) Igualmente las NPs demostraron ser un bactericida efectivo contra *Pseudomonas aeruginosa*.^(64, 65)
- 2013 Anna Schade y colaboradores. Desarrollaron un vector magnético para la entrega de microARN en células madres a través de Nanopartículas magnéticas.⁽⁴¹⁾ Rio Clar, M. y col. Comprobaron la eficacia de NPs para eliminar el mercurio de disoluciones acuosas.⁽⁶⁶⁾

- 2014 Brian D. Plouffe y col. “Las separaciones celulares mediante partículas magnéticas se han convertido en el método más utilizado y versátil para la purificación y el aislamiento de poblaciones celulares”.⁽⁷⁰⁾ Yoonjee C. Park y col. Estudiaron por primera vez el revestimiento de PEG en nanopartículas superparamagnéticas. Mostró buena estabilidad y contraste magnético con la menor citotoxicidad.⁽⁷⁸⁾ Donya Ramimoghadam y col. Consideran el método hidrotermal junto con el de descomposición térmica ideales para la obtención de NPs biocompatibles. También introdujeron a la síntesis electroquímica.^(51, 80)
- 2016 Sánchez Sanhuesa Gabriela y colaboradores realizaron una revisión sobre las Nanopartículas de cobre como agente terapéutico, ya sea medicación intraconducto e irrigante.⁽⁴⁰⁾
- 2017 Los estudios para las NPs va en aumento, enfocando el estudio a niveles de citotoxicidad, presencia de recubrimientos, alternativa antibiótica, Inducción de ROS mediada por estrés oxidativo, como indicadores en enfermedades neurodegenerativas, Yan, Yan y colaboradores.^(43, 44, 47, 48, 72, 73, 75, 77) Los andamios compuestos por NPs superparamagnéticas posee propiedades estructurales, mecánicas y citocompatibilidad para su aplicación en reparación ósea.^(68, 71, 59)

CAPÍTULO II

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El uso de nanomateriales y en especial de NPs se ha incrementado considerablemente en los últimos años para distintas aplicaciones biomédicas y en odontología.

El desarrollo y empleo de nuevos nanomateriales en especial NPs de Fe_3O_4 ha sido exponencial debido a sus potenciales aplicaciones, sin embargo, en la literatura hay pocos estudios de investigación dedicados al estudio de la toxicología de NPs por lo cual, a pesar de ser un campo emergente y promisorio a la fecha no existe evidencia bibliográfica que sirva como referencia de consulta sencilla, fiable y eficaz donde se pongan de manifiesto las características, propiedades, usos, conocimiento actual y perspectivas de este tipo de nanomateriales, lo cual se ve reflejado en la investigación a nivel mundial, donde la diferencia entre el desarrollo y aplicaciones de dicha tecnología es exponencial y la información sobre perfiles toxicológicos es notablemente inferior.^(4,3)

En México el desarrollo ha resultado más lento comparado con otros países y la generación de información aún es escasa para construir un marco regulatorio y normativo para el uso de las Nanopartículas.

JUSTIFICACIÓN

El uso de NPs magnéticas de Fe_3O_4 ha demostrado un efecto antimicrobiano favorable, además existe la posibilidad de emplearlas con ciertos materiales odontológicos por ejemplo resinas acrílicas o en andamios para regeneración tisular, sin embargo el empleo de nuevos materiales en las distintas disciplinas biomédicas y odontológicas requiere conocer sus propiedades y características para un uso seguro y eficiente con base en la evidencia científica. La importancia y pertinencia de la presente revisión radica en que pretende contribuir al desarrollo del área en el ámbito odontológico; con la perspectiva de ser una referencia en la construcción futura de un marco regulatorio en nuestro país en el uso de dichas nanopartículas.

OBJETIVO GENERAL

Realizar una revisión sistemática sobre el efecto antimicrobiano y citotóxico de las NPs magnéticas de Fe_3O_4 , avances y perspectivas actuales y futuras.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar y definir las bases de datos a emplear
2. Establecer palabras clave para la búsqueda.
3. Definir criterios de inclusión, exclusión y eliminación de artículos.
4. Evaluar la calidad de la información recopilada con en base a la declaración PRISMA.
5. Estructurar la revisión en base a las recomendaciones de Higgins y Green.
6. Realizar el análisis de los artículos y extracción de las variables, tamaño, forma, concentración, tiempo de exposición de las Nanopartículas.
7. Identificar el tipo de células utilizadas en los ensayos, y tipos de pruebas empleadas para el análisis de la citotoxicidad
8. Realizar síntesis cualitativa y cuantitativa de los resultados de acuerdo a los criterios PRISMA.
9. Estructurar y redactar un artículo científico.
10. Enviar el artículo a una revista.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el impacto citotóxico y efecto antimicrobiano de las NPs magnéticas de Fe_3O_4 y sus recubrimientos superficiales?

Paciente/Población	Intervención	Comparación	Resultados
NPs de Fe_3O_4	Nanopartículas de Fe_3O_4 con recubrimiento polimérico	Nanopartículas de Fe_3O_4 sin recubrimiento	Evaluación de: Propiedades Citotoxicidad Efecto antimicrobiano

HIPÓTESIS

Las nanopartículas magnéticas de Fe_3O_4 presentan adecuada biocompatibilidad y efecto antimicrobiano, por lo que su uso puede considerarse seguro con potencial aplicación en odontología.

HIPÓTESIS NULA

Las Nanopartículas Magnéticas de óxido de Hierro presentan una alta citotoxicidad y nulo o bajo efecto antimicrobiano sin potencial aplicación en odontología.

CAPÍTULO III

METODOLOGÍA

Diseño de Estudio

Revisión Sistemática según las recomendaciones de la declaración PRISMA. Se trata de un estudio comparativo y retrospectivo.

Universo del Trabajo

Células, bacterias, bases de datos, artículos relacionados a Nanopartículas de Fe_3O_4 .

Tamaño de Muestra

22 artículos en total cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

Instrumento de Investigación

Bases de datos

Desarrollo del Proyecto y Diseño de Análisis

Los parámetros de intervención, control y resultado se seleccionaron de acuerdo con los siguientes criterios PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) informados por Liberati y colaboradores, los fundamentos del Grupo Cochrane, y las recomendaciones de Higgins y Green inicialmente, se desarrolló un protocolo que especifica y documenta todo el proceso de la revisión sistemática; describió y definió los antecedentes, una pregunta con estructura PICO, criterios explícitos de elegibilidad para estudios individuales y metodologías de búsqueda replicables.

Estrategia de búsqueda de literatura y extracción de datos

La búsqueda de los artículos se realizó en las bases de datos MEDLINE-PubMed, ScienceDirect y Google Scholar. Se utilizaron como estrategia de búsqueda las siguientes palabras clave y también diferentes combinaciones entre ellas mediante operadores booleanos, AND y OR: Nanopartículas magnéticas, Nanopartículas de Fe_3O_4 , Citotoxicidad, Antimicrobiano, Odontología, Células orales. La búsqueda electrónica se realizó de enero 2018 a agosto de 2019, se incluyó literatura de 2007 a 2019 en los idiomas inglés y

español. La selección de los estudios incluidos fue realizada por 3 revisores independientes, de acuerdo con los siguientes criterios de elegibilidad: artículos de texto completo de ION, artículos originales, estudios *in vitro*.

Criterios de elegibilidad

Criterios de Inclusión

- Artículos que aborden el tema de NPs magnéticas de Fe₃O₄
- Artículos del 2007 a la fecha.
- Artículos originales
- Artículos de estudios *in vitro*.
- Artículos completos y bien estructurados
- Artículos escritos en español e inglés.
- Artículos que cumplan con las palabras clave

Criterios de exclusión

- Artículos que no cumplan con los criterios de inclusión
- Artículos incompletos
- Artículos que no tengan metodología completa
- Artículos de opinión
- Artículos sobre ensayos clínicos.

Criterios de eliminación:

- Artículos repetidos en dos o más bases de datos.
- Artículos cuyo título o resumen no concuerde con el desarrollo de la investigación.

Fuentes de información

Bases de datos

- PubMed
- Google académico
- ScienceDirect

Búsqueda

Se realizó la búsqueda de información en las bases de datos: PubMed, Science direct y Google Académico siguiendo los criterios de selección establecidos, con la combinación de las siguientes palabras clave:

- Iron Oxide Nanoparticles
- Citotoxicity
- Antimicrobial
- Magnetic Nanoparticles
- Dentistry
- Oral Cells
- Nanopartículas de Oxido de Hierro
- Citotoxicidad
- Antimicrobiano
- Nanopartículas magnéticas
- Odontología
- Células Orales

Arrojando distintos resultados de acuerdo a las combinaciones de palabras clave que se aplicaron en cada una de las bases de datos.

Consecuentemente tomamos los criterios de exclusión, inclusión y eliminación para seleccionar los artículos más acertados y usarlos en la revisión.

PubMed:

11 artículos

ScienceDirect:

10 artículos

Google Scholar

1 artículo

La búsqueda se realizó de enero 2018 a agosto 2019.

Se incluyeron algunas de las referencias utilizadas que se consideraron relevantes. Se realizó una evaluación de la calidad de los artículos considerando una metodología completa y coherente. Los resultados obtenidos en las bases de datos se muestran en la Figura 1.

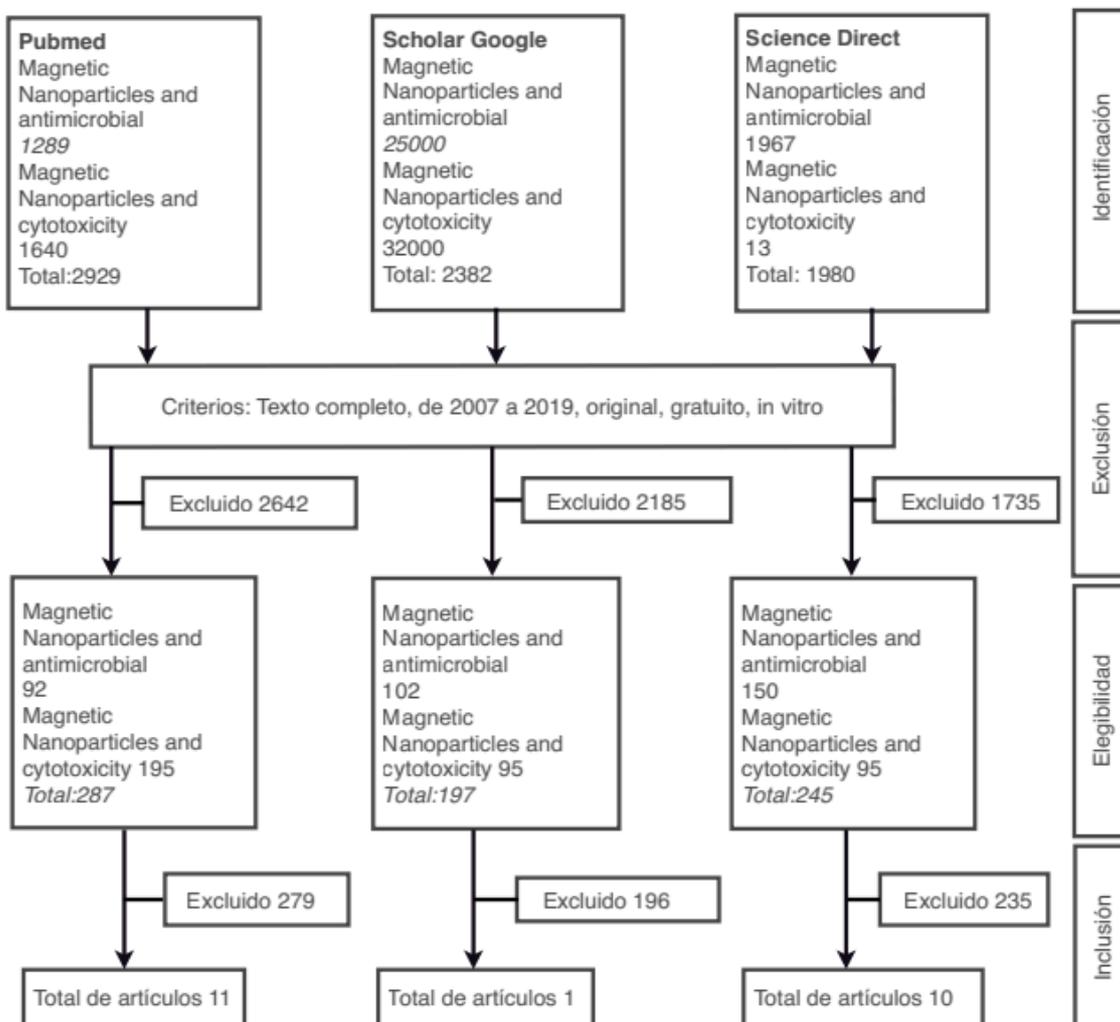


Diagrama PRISMA. Describe las etapas de la metodología de búsqueda.

Evaluación de la calidad

La calidad metodológica y la validez de los estudios incluidos fueron evaluadas individualmente por un revisor ciego que empleó el Desarrollo de la evaluación de la calificación de las recomendaciones (GRADE, Tabla 1), y la evaluación se describe más adelante y se considera adecuada para reducir los posibles sesgos (Tabla 2). Los revisores calificaron cada sección de la escala en función de su juicio y conocimiento para determinar el peso de la sección respectiva con respecto a los resultados finales y las conclusiones de cada estudio individual. El valor máximo fue 13, y este valor se correlacionó con la calidad del estudio (Tabla 2).

Tabla 1. Características evaluadas para los estudios

Sección	Descripción
Calculo Simple	Indica si el cálculo del tamaño de la muestra o un estudio piloto está presente o no en función del tipo de diseño metodológico, en función de los criterios estadísticos.
Aleatorización	Indica si está presente o no el proceso de aleatorización para los diferentes grupos experimentales, lo que normalmente puede determinarse por si el proceso se realiza cuando las características basales de los grupos son homogéneas.
Ciego	Indica si el método de cegamiento está presente y si se describe o no.
Variable de Respuesta	En función de las características de la variable respuesta o desenlace, esta variable puede determinar su objetividad o subjetividad y, de acuerdo con esta capacidad, las implicaciones clínicas que puedan tener impacto en los resultados y conclusiones.
Concordancia del método de medición	En el caso de que la variable respuesta sea cualitativa, se recomienda un procedimiento de concordancia entre los observadores del evento de interés, así como si los

procesos cuantitativos de laboratorio deben seguir las recomendaciones de calidad.

Supuestos de la prueba estadística Indica si los supuestos fueron evaluados para la correcta aplicación de la prueba estadística.

Resultados Indica si los resultados fueron reportados en su totalidad, siendo importante reportar la magnitud del efecto resultante en cada análisis a realizar, con su respectivo error.

Selección de los estudios, proceso de extracción de datos y listado de datos:

3 revisores independientes evaluaron los títulos y resúmenes de los artículos y se seleccionaron de acuerdo a las siguientes variables para la evaluación de la información obtenida cumpliendo con los criterios de inclusión, exclusión y eliminación.

Variables

- Nanopartículas de Fe_3O_4
- Nanopartículas con recubrimiento
- Nanopartículas sin recubrimiento
- Citotoxicidad
- Efecto antimicrobiano

Riesgo de sesgo en los estudios individuales

Para nuestra revisión sistemática se evaluaron los siguientes criterios de calidad.

Tabla 2. Características evaluadas en cada estudio seleccionado

Estudio	Calculo Simple	Aleatorización	Ciego	Variable de respuesta	Concordancia del método de medición	Supuestos de la prueba estadística	Resultados	Total
	1 Inespecífico/Estudio Piloto 2 Presente	0 No presenta 1 No es claro 2 Presente	0 No describe 1 No es claro /Inapropiado 2 Presente y descrito	0 Subjetivo Cualitativo 1 Objetivo Cualitativo 2 Cuantitativo	0 No presenta 1 No es claro 2 Presente	0 No presente 1 No es claro/Datos categóricos 2 Presente y descrito	0 Incompleto 1 Completo	
Yana GToropova et. al. 2017	1	0	0	2	2	2	1	8
Anna Schade et. al. 2013	1	0	0	2	2	2	1	8
Saba Naqvi et. al. 2010	1	0	0	2	2	1	1	7
Clare Hoskins et. al. 2012	1	0	0	2	2	2	1	8
Banafsheh Rastegari et. al. 2017	1	0	0	2	2	2	1	8
Katerina Tomankova et. al. 2015	1	0	0	2	2	1	1	7
Rakesh M. Patil et. al. 2018	1	0	0	2	2	2	1	8

Shinji Toki et. al. 2013	1	0	0	2	2	2	1	8
Chili Zhao et. al. 2017	1	0	0	2	2	2	1	8
Mohsen Fatemi et. al. 2018	1	0	0	2	2	1	1	7
Shivani R. Pandya et. al. 2018	1	0	0	2	2	2	1	8
Sathishkumar G. et. al. 2017	1	0	0	2	2	2	1	8
S. Arokiyaraj et. al. 2012	1	0	0	2	2	1	1	7
Erik N Taylor et. al. 2009	1	0	0	2	2	2	1	8
Nhiem Tran et. al. 2010	1	0	0	2	2	2	1	8
Grażyna Tokajuk et. al. 2017	1	0	0	2	2	2	1	8
Manoranjan Arakhan et. al. 2015	1	0	0	2	2	2	1	8
Gema Alas et. al. 2017	1	0	0	2	2	1	1	7
Katarzyna et. al. 2018	1	0	0	2	1	1	1	6
Uliana de Simone et. al. 2018	1	0	0	1	2	2	1	7

Nahid Shahabadi et. al. 2018	1	0	0	2	2	1	1	7
Oihane K. Arriortuaa et. al. 2018	1	0	0	1	1	1	1	5

IMPLICACIONES ÉTICAS

Debido a que no es un estudio experimental y no utiliza modelos humanos o animales no hay implicaciones éticas a considerar.

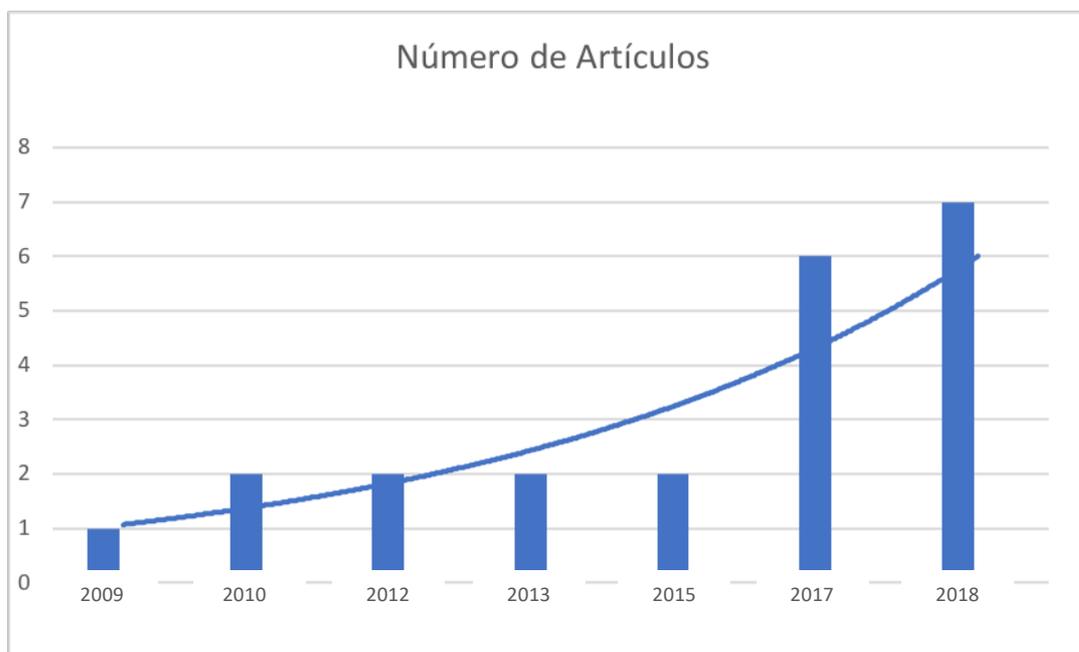
CAPÍTULO IV

RESULTADOS

Las búsquedas en bases de datos electrónicas identificaron un total de 659 artículos potenciales, luego de los duplicados o informes complementarios, revisando títulos y resúmenes se identificaron un total de 42 artículos, 22 fueron excluidos por no cumplir con los criterios de inclusión mencionados anteriormente, y finalmente 22 fueron incluido para realizar la revisión y extracción de datos. Un diagrama de flujo describe y resume la estrategia de búsqueda, los artículos excluidos e incluidos. Los resultados obtenidos en las bases de datos se muestran en la Figura 1. Los datos sobre citotoxicidad y actividad antimicrobiana de ION se muestran a continuación.

Características de los estudios incluidos

Se obtuvo un total de 22 artículos incluidos en esta revisión sistemática como texto completo redactado en inglés y español. Todos los documentos incluían la forma, el tamaño, el tipo de recubrimiento y la dosis. El ensayo de evaluación citotóxica y antibacteriana y la línea celular, tiempo de evaluación y resultado positivo o negativo.



Gráfica 1. Número de artículos encontrados por año (fuente propia).

Citotoxicidad

Entre los estudios incluidos, las formas de partículas estudiadas fueron: esférica (10 estudios) y de varilla (2 estudios). El tamaño medio de partícula fue de 40 nm \pm 44,42 (intervalo de 10 a 150 nm). La dosis media evaluada en estos estudios fue de 40 μ g \pm 39,5 μ g (rango 4-100 μ g). 8 artículos mencionan la presencia de revestimiento superficial, 2 estudios no indican la presencia de revestimiento; el quitosano fue el compuesto más utilizado para recubrir las nanopartículas (3 estudios). El tiempo medio de exposición celular fue de 27 horas y el ensayo más utilizado para la evaluación de la citotoxicidad fue el MTT colorimétrico rápido. Solo 2 estudios mencionan efectos negativos para la viabilidad celular. La Tabla 3 muestra las características de los datos analizados (Tabla 3).

La forma de la NP más frecuente fue en forma esférica en 10 de los estudios de citotoxicidad y la menos utilizada fue en forma de barra y bastón (1 artículo). Dos estudios no señalaron presencia de recubrimiento. Los recubrimientos más frecuentes fueron quitosán y PEI en 3 estudios cada uno. La dosis promedio en estudios de citotoxicidad fue de 266 μ g/ml \pm 30 μ g/ml, mientras que en efecto antimicrobiano fue de 130 \pm 20 μ g/ml, lo cual indica el potencial terapéutico que tienen sin afectar la viabilidad celular.

El ensayo más utilizado en los estudios de citotoxicidad fue MTT (6 estudios) frente al menos utilizado Near LIVE/DEAD fixable dead cells stain kit (citometría de flujo) (1 estudio). Mientras que en los estudios de efecto antimicrobiano el más usado fue de co-precipitación (5 estudios) y el menos utilizado fue mediación de la matriz utilizando PVA (1 estudio).

Tabla 3. Características individuales de los estudios de actividad de citotoxicidad

Autor y año	Forma	Tamaño	Presencia y tipo de recubrimiento	Dosis	Ensayo	Tiempo de exposición	Resultados de citotoxicidad
Yana G. Toropova et al. 2017	Esférica y barra	150 nm	none	70.7 µg/mL	MTT	48 h	(-)
Anna Schade et al. 2013	Esférica	10 nm	Poli(etilenimina) (PEI)	4-6 µg/mL	LIVE/DEAD fixable dead cells stain kit	5, 24, 72 h	(-)
Saba Naqvi et al. 2010	Esférica	30 nm	Tween 80	100 µg/mL	MTT	6 h	(-)
Clare Hoskins et al. 2012	Esférica	30-50 nm	Poli(etilenimina) (PEI) y Poli(etilenglicol) (PEG)	6 µg/mL	MTT	1, 4, 24, 72 h	(-) con PEG y (+) con PEI
Mohsen Fatemi et al. 2018	Esférica	18.8-28.3 nm	No presenta	5 mg/mL	MTT	4 h	(+)
Banafsheh Rastegari et al. 2017	Esférica	10-14 nm	Carboximetilquitosano	5 µg/mL	MTT	24 h	(-)
Katerina Tomankova et al. 2015	Esférica	13 nm	MagAlg-DOX	50 µg/mL	MTT	24 h	(-)
Rakesh M. Patil et al. 2018	Esférica y barra	25-100 nm	Dextrano Quitosano PEI Sílice	4 µg - 100 µg/mL	MTT	4-72 h	(-)
Shinji Toki et al. 2013	Esférica	30 nm	Dextrano	10 µg/mL	MTT	24 h	(-)

Chili Zhao et. al. 2017	Esférica	20 nm	Quitosano	100 µg/mL.	MTT	24 h	(-)
Uliana de Simone et. al. 2018	Esférica	48.7 nm	Piloviniipirrolidona	100 µg/mL.	MTT	24 h	(+)
Oihane et. al. 2018	Esférica	11 nm	PEG	0.5 mg/mL	MTT	24 h	(-)

Actividad antimicrobiana

Los aspectos más destacados de los estudios incluidos fueron: la forma más estudiada es la esférica con un tamaño medio de 25 nm ± 19,56 (rango 9-70 nm). De todas las cepas bacterianas mencionadas, *E. coli* fue la cepa más evaluada (6 estudios). La dosis media fue de 37,07 µg / ml. El tiempo medio de exposición fue de 22,6 horas. Todos los estudios mencionan una buena actividad antimicrobiana. La Tabla 4 muestra todos los datos de los artículos incluidos (Tabla 4).

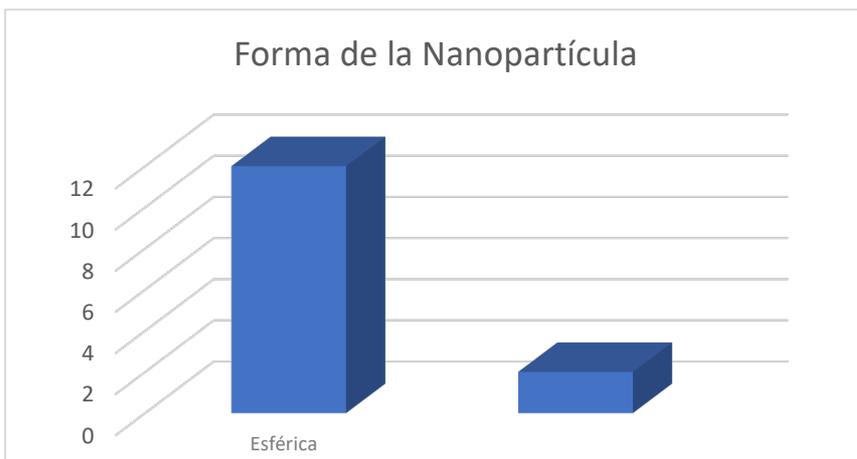
Tabla 4. Individual characteristics of the studies for antibacterial activity

Autor y año	Método de Síntesis	Forma	Tamaño	Separación	Dosis	Tiempo de exposición	Resultados
Shivani R. Pandya et. al. 2018	Co-precipitación	Esférica	17nm	<i>C. albicans</i> <i>E. coli</i> <i>B. subtilis</i>	125 µg/mL	24 h	(+)
Sathishkumar G. et. al. 2017	Co-precipitación	Esférica	17nm	<i>S. aureus</i> <i>E. coli</i> <i>S. typhi</i> <i>K. pneumoniae</i>	25µg/mL 50µg/mL 75µg/mL	24 h	(+)
S. Arokiyaraj et. al. 2012	Co-precipitación	Esférica	10-30 nm	<i>E. Coli</i> <i>P. mirabilis</i>	50 µg/mL	24 h	(+)
Erik N Taylor et. al. 2009	Hidrotermal	Esférica	50-70 nm	<i>S. epidermis</i> <i>S. aureus</i>	100 µg/mL	48 h	(+)

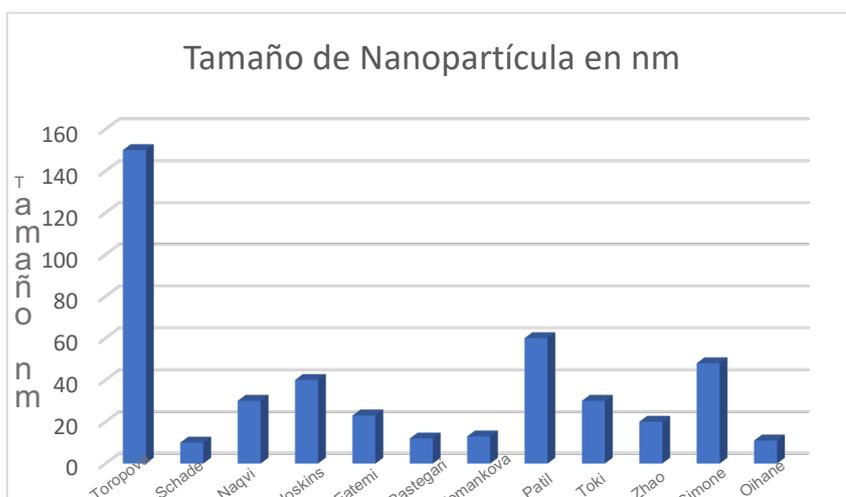
Nhiem Tran et. al. 2010	Hidrotermal	Esférica	9nm	<i>S. aureus</i>	300 µg/mL	4, 12, 24 h	(+)
Grażyna Tokajuk et. al. 2017	Co-precipitación	Esférica	20 nm	<i>Enterococcus faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i> <i>C. albicans</i> <i>E. Coli</i>	32 µg/mL	24 h	(+)
Manoranjan Arakha et. al. 2015	Co-precipitación	Esférica	10-20 nm	<i>B. subtilis</i> <i>E. coli</i>	50 µg/mL	18 h	(+)
Gema Alas et. al. 2017	Hidrotermal	Esférica	5-10 nm	<i>S.aureus</i> <i>B.licheniformis</i> <i>S.epidermis</i> <i>B.subtilis</i> <i>E.coli</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Xanthomonas</i> <i>P. aeruginosa</i>	200 µg/mL	24 h	(+)
Katarzyna et. al. 2018	Massart	Esférica	15-21 nm	<i>E. coli</i> <i>S.aureus</i> <i>C.albicans</i>	40 µg/mL	24 h	(+)
Nahid et. al. 2019	Co-precipitación	Esférica	10-15 nm	<i>E. coli</i> <i>Kleibsella pneumonia</i> <i>Acinetobacter baumannii</i>	20 µg/mL	24 h	(+)

CITOTÓXICIDAD

Dos de las variables más importantes que determinan la interacción con los sistemas biológicos son la forma y el tamaño, por lo que a continuación se presentan los datos obtenidos.



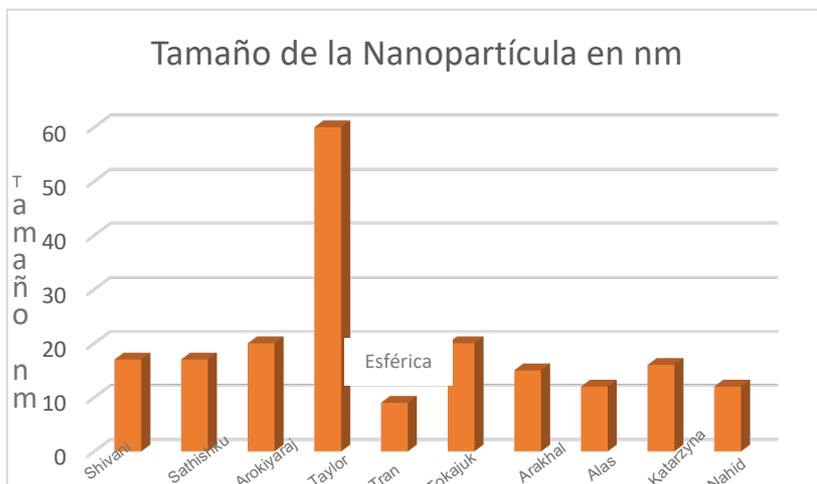
Gráfica 2. Forma de Nanopartícula estudiada (fuente propia), se observa que la forma esférica es la más estudiada.



Gráfica 3. Tamaño de Nanopartícula, se observa un mayor estudio de nanopartículas menores a 50 nm (fuente propia).

ANTIMICROBIANO

La forma esférica es la única forma estudiada en los estudios antimicrobianos.



Gráfica 3. Tamaño de Nanopartícula, se puede observar que predomina en su mayoría el uso de nanopartícula menor a 20 nm. (fuente propia)

DISCUSIÓN

El óxido de hierro se ha usado en varias aplicaciones biomédicas, como auxiliar diagnóstico o con fines terapéuticos, sin embargo, en odontología es un material explorado recientemente, sobre todo buscando un efecto antimicrobiano.

Estudios previos mencionan algunas propiedades antimicrobianas específicamente para *E. coli* y *S. aureus* que podrían explicarse por la ruptura de la membrana y / o la pared celular, lo que conduce a un aumento de la permeabilidad^(53, 57).

Hay varios factores en los estudios de los artículos seleccionados, relacionados a las propiedades bactericidas de las NPs magnéticas de Fe₃O₄, entre ellos el tamaño, la concentración y el estrés oxidativo generado por ROS.⁽⁴⁷⁾

Por ejemplo, se ha informado que la inactivación de *E. coli* por nanopartículas de hierro de valor cero podría deberse a la penetración de las partículas pequeñas (tamaños que varían entre 10-80 nm) en las membranas de *E. coli*.

En algunos estudios se destaca que la concentración de nanopartículas fue importante para la inhibición de la actividad de *S. aureus* y *E. faecalis*. Se observó un comportamiento similar dependiente de la concentración cuando se investigaron los efectos antimicrobianos de las nanopartículas de Ag y ZnO sobre *S. aureus* y *E. coli*. En un estudio de los efectos bactericidas de los ION en *S. epidermidis*, también se informó la inhibición de las bacterias dependientes de la concentración.⁽¹³⁾

Además, otros resultados indicaron que los ION pueden tener una doble función terapéutica que mejora el crecimiento óseo e inhibe la infección bacteriana.⁽⁶⁸⁾

Cambiar el potencial zeta de NPs magnéticas de Fe₃O₄ tal como se sintetizan de negativo a positivo mediante el recubrimiento de su superficie con quitosano biocompatible ha aumentado significativamente su actividad antimicrobiana frente a *Bacillus subtilis* y *Escherichia coli* (Arakha *et. al.*).^(67, 72, 75, 77)

Gema Alas *et. al.* trataron con NPM las biopelículas orales y mostraron una masa de biopelícula significativamente menor en comparación con los controles.

Hubo una notable reducción en la matriz extracelular en las biopelículas tratadas con NPM. Sin embargo, se conservaron los restos de la estructura del biofilm. Cuando las biopelículas tratadas con NPM se expusieron a campos magnéticos estáticos de una sola cara o estáticos, se observó destrucción completa de las biopelículas.⁽⁸⁴⁾

Ioannis Liakos *et. al.* menciona que el uso de NPs demostró ser muy importante para la estabilización y para la entrega dirigida eficiente de muchos agentes antimicrobianos. Parámetros como el tamaño de los NPs, la concentración de los fármacos y polímeros activos, el tipo de recubrimientos o agentes estabilizantes y el tiempo de administración del fármaco representan factores importantes para el tratamiento de enfermedades infecciosas.⁽⁵³⁾ Erik N Taylor *et. al.* propone la hipótesis de que las partículas magnéticas de óxido de hierro pueden evitar la formación de biopelícula. Específicamente, la actividad antibacteriana de las nanopartículas magnéticas fue evaluada por ensayos de bacterias vivas / muertas de 48 horas que muestran un crecimiento de bacterias significativamente inhibido a concentraciones de $100 \mu\text{g/ml} \pm 10 \mu\text{g/ml}$.⁽⁴²⁾

En relación al impacto sobre las células, se han informado dosis citotóxicas de $10 \text{ mg/ml} \pm 3 \text{ mg/ml}$, sin embargo, esto dependerá de factores como el tamaño y la superficie de las nanopartículas.^(43, 44, 47, 76, 78,)

También se informó un ligero grado de citotoxicidad, evaluada por exclusión con azul de tripano (2 estudios), en células epiteliales alveolares humanas A549 para nanopartículas de Fe_2O_3 , pero no para nanopartículas de Fe_3O_4 .⁽⁶⁸⁾

Los NPs magnéticas de Fe_2O_3 con un tamaño medio de 30 nm recubiertas con polímero no muestran una citotoxicidad significativa a concentraciones de hasta $100 \mu\text{g} / \text{ml}$ (5 estudios). Se encontró que la toxicidad se debe a la inducción de estrés oxidativo y posterior apoptosis (2 estudios).

Existen distintas posturas acerca del impacto de las NPs destacando el trabajo de Yana Toropova *et. al.* donde se mencionan cambios en la morfología celular dependientes de la dosis de las nanopartículas;⁽⁴³⁾ así como Clare Hoskins *et. al.*, señalan que las nanopartículas recubiertas con ciertos polímeros como polietilenimina y polietilenglicol mostraron como resultado un menor efecto

citotóxico en las líneas celulares utilizadas evaluando la viabilidad celular en respuesta a las nanopartículas mediante ensayo de exclusión con azul tripán. Se observó una reducción en la viabilidad del 50% y 20% en las líneas celulares a 100 µg/ml. Sin embargo, el NPM-PEI-PEG experimentó sólo un máximo del 5% de reducción de la viabilidad en las tres líneas celulares. Después de 168h, la viabilidad disminuyó al 10%, 20% y 30% para las células incubadas con NPM-PEI en comparación con aproximadamente el 90% para las NPM-PEI-PEG en todas las células.⁽³⁰⁾ Mientras que Katerina Tomanko *et. al.* mencionan que las nanopartículas recubiertas reducen el riesgo de citotoxicidad.⁽⁵⁵⁾

Banafsheh Rastegari *et. al.* investigó la toxicidad de células basales (NPs no revestidas y revestidas con quitosán usando un intervalo de concentración de 50-60 µg / ml. donde se muestra que las NPs sin recubrimiento tienen toxicidad celular en concentraciones superiores a 400 µg ml ± 20µg/ml, no se observaron diferencias significativas entre el control negativo y las células expuestas a concentraciones crecientes de NPs de hasta 60 µg/ml ± 20µg/ml. Concluyeron que el recubrimiento de polisacáridos podría ayudar a aumentar la biocompatibilidad de las NPs. Se utilizaron distintos tipos de recubrimientos poliméricos en cada uno de los estudios incluidos en la revisión, únicamente un trabajo con nanopartículas sin recubrimiento.⁽⁷⁵⁾

Esta revisión mostró que las NPs tienen un tamaño promedio de 56 ± 25 nm para efectos citotóxicos y un tamaño promedio de 17 ± 5 nm para el efecto antimicrobiano.

No se han reportado estudios de seguimiento epidemiológico a largo plazo, lo cual resulta de relevancia para futuras investigaciones.

Conocer los perfiles toxicológicos de los materiales utilizados en la actualidad es un objetivo de vital importancia para conocer la biocompatibilidad con los tejidos y las células orales, teniendo en cuenta los probables efectos negativos que pueden provocar, incluido el daño probable y la muerte celular.

CONCLUSIONES

Los hallazgos de la presente revisión son interesantes dadas las aplicaciones potenciales en biomedicina y odontología donde es importante considerar la interacción con los tejidos de la cavidad bucal siendo relevantes y trascendentes para ponderar el riesgo-beneficio de su uso y tomar decisiones responsables basadas en la evidencia. La información actual y la investigación sobre el potencial daño secundario en humanos es todavía controvertida, dado que son líneas de investigación con pocos años de estudio.

Los resultados podrían estar afectados por sesgos de publicación y por limitaciones en el análisis del efecto de las variables (tamaño, concentración, tiempo, etc).

En el futuro, la evidencia más profunda debe investigarse mediante ensayos de genotoxicidad, utilizando modelos animales, bioinformática e inteligencia artificial, para establecer el uso seguro de nanopartículas magnéticas.

La información disponible concuerda con la hipótesis formulada donde se planteó que las nanopartículas con recubrimientos poliméricos presentan una menor citotoxicidad y un mejor efecto antimicrobiano.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yun H, Lee E, Kim M, Kim J, Lee J. and Lee H. Magnetic Nanocomposite scaffold-induced stimulation of migration and odontogenesis of human dental pulp cells through integrin signaling pathways. *PLoS ONE*, 2015;10(9), pp. 1-14.
2. Mohammed L, Hassan G, Goma A, Ragab D, Zhu J. Magnetic nanoparticles for environmental and biomedical applications: A review. *Particuology*, 2016;30(20), pp. 1–14.
3. Dias A, Hussain A, Roque A. A biotechnological perspective on the application of iron oxide magnetic colloids modified with polysaccharides. *Biotechnology Advances. J biotechadv.* 2015;29(11) 142–155.
4. Senthil M, Ramesha C. Biogenic synthesis of Fe₃O₄ nanoparticles using *tridax procumbens* leaf extract and its antibacterial activity on *pseudomonas aeruginosa* Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures 2012;7(3), p.1655-1660.
5. Saxenaa N, Man Singh, Efficient synthesis of superparamagnetic magnetite nanoparticles under air for biomedical applications. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials.* 2017;429(6) 166–176.
6. Salehizadeh H, Hekmatian H, Sadeghi M, Kennedy K, Synthesis and characterization of core-shell Fe₃O₄-gold-chitosan nanostructure. *Journal of Nanobiotechnology.* 2012 10-3.
7. Pati S, L. Singh H, Guimaraes E. Magnetic chitosan-functionalized Fe₃O₄-Au nanoparticles: Synthesis and characterization. *Journal of Alloys and Compounds J allcom.* 2016;684(9) 68-74.
8. Yu K, Tun Y, Zhongwei Z, Mingyuan L, Yuan Y. Application of ferriferous oxide modified by chitosan in gene delivery. *Journal of Drug Delivery.* 2012;24(3) 1-7.
9. Soares P, Machado D, Laiab C. Thermal and magnetic properties of chitosan-iron oxide nanoparticles. *Carbohydrate Polymers.* 2016;149(7) 382–390.
10. A, Perez L, Cesteros L, Katime I. Biodegradable chitosan nanogels crosslinked with genipin *Carbohydrate Polymers.* 2013;94(23) 836– 842.
11. Shukula S, Jadaun A, In vitro toxicity assessment of chitosan oligosaccharide coated iron oxide nanoparticles. *Toxicology Reports J.Toxrep* 2015;2(4) 27-39
12. Coricovac D, Moaca E, Pinzaru L, Biocompatible colloidal suspensions based on magnetic iron oxide nanoparticles: synthesis, characterization and toxicological profile. *Frontiers in pharmacology* 2017;8(1) 154.
13. Tran N, Mir A, Mallik D. Bactericidal effect of iron oxide nanoparticles on *Staphylococcus aureus*. *International Journal of Nanomedicine.* 2010;10(5) 277-283.
14. Hong S, Lee H, Lee J, Kim H, Park J, Cho J, Han D, Subtle cytotoxicity and genotoxicity differences in superparamagnetic iron oxide nanoparticles coated with various functional groups, *Int. J. Nanomed.* 2011;6(8) 3219–3231.
15. Garcia-Contreras R, Sugimoto M, Umemura N, Akita S, Kaneko M, Hatakeyama Y. Alteration of metabolomic profiles by titanium dioxide nanoparticles in human gingivitis model. *Biomaterials* 2015;57 33-40.

16. Garcia-Contreras R, Argueta L, Mejía C, Jiménez R, Cuevas S, Sánchez PI. Perspectives for the use of silver nanoparticles in dental practice. *International Dental Journal*. 2011;61(6) 297-301.
17. Acosta L, López L, Núñez R, Hernández G, Castañón V. Biocompatible metal-oxide nanoparticles: Nanotechnology improvement of conventional prosthetic acrylic resins. *Journal of Nanomaterials*. 2011 1-8.
18. Garcia R, Scougall RJ, Contreras R, Ando Y, Kanda Y, Hibino Y. Induction of prostaglandin E₂ production by TiO₂ nanoparticles in human gingival fibroblast. 2014;28 217-222.
19. Garcia-Contreras R, Scougall-Vilchis RJ, Contreras-Bulnes R, Ando Y, et al. H. Effects of TiO₂ nanoparticles on cytotoxic action of chemotherapeutic drugs against a human oral squamous cell carcinoma cell line. *In vivo* 2014 28; 209-216.
20. Garcia-Contreras R, Sakagami H, Nakajima H, Shimada J. Type of cell death induced by various metal cations in cultured human gingival fibroblasts. 2010;24 513-518.
21. Szalay B, Tatrai E, Nyiro G, Vezer T, Dura G. Potential toxic effects of iron oxide nanoparticles in in vivo and in vitro experiments. *Journal of applied toxicology*. 2012;32(6) 446–453.
22. Mah M, Simchi A, Milani A, Stroeve P, Cell toxicity of superparamagnetic iron oxide nanoparticles, *J. Colloid Interface Sci*. 2009;336(2) 510–518.
23. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *British Medical Journal*. 2009;339(211) b2700
24. Higgins JPT, Green S (Eds). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*. [Updated March 2011]. London, UK: The Cochrane Collaboration, 2011.
25. Aris, V. M. Using microarrays to measure cellular changes induced by biomaterials, *Characterization of Biomaterials*. 2013; 262–285. doi: 10.1533/9780857093684.262.
26. Artech Pujana, M. LeyrePérez Álvarez L. Carlos Cesteros I K. Biodegradable chitosan nanogels crosslinked with genipin, *Carbohydrate Polymers*. Elsevier Ltd., 2013;94(2) 836–842. doi: 10.1016/j.carbpol.2013.01.082.
27. Rakesh M. Patil, Nanasaheb D. Thorat, Prajkta B. Shete, Poonam A Bedge, Shambala Gavde, Meghnad G. Joshi, Syed A.M. Tofail, Raghvendra A. Bohara Comprehensive cytotoxicity studies of superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *Biochemistry and Biophysics Reports*. 2018;13(12), 63–72. doi: 10.1016/j.bbrep.2017.12.002.
28. Sudeep Shukla, Alka Jadaun, Vikas Arora, Raj Kumar Sinha, Neha Biyani, V.K. Jain. In vitro toxicity assessment of chitosan oligosaccharide coated iron oxide nanoparticles. *Toxicology Reports*. 2014 27–39. doi: 10.1016/j.toxrep.2014.11.002.
29. Hapuarachchige S, Kato Y, Ngen E, Smith B, Delannoy M, Artemov D. Non-temperature induced effects of magnetized iron oxide nanoparticles in alternating magnetic field in cancer cells', *PLoS ONE*, 2016;11(5). 1–12.

30. Hoskins C, Cuschieri A. and Wang L. The cytotoxicity of polycationic iron oxide nanoparticles: Common endpoint assays and alternative approaches for improved understanding of cellular response mechanism. *Journal of Nanobiotechnology*. 2012;10(1) 10-15.
31. Park K, Tae J, Choi B, Kim Y, Moon C, Kim S, Lee H, Kim J, Kim J, Park J, Lee J, Lee JE, Joh JW, Kim S, D. Characterization, in vitro cytotoxicity assessment, and in vivo visualization of multimodal, RITC-labeled, silica-coated magnetic nanoparticles for labeling human cord blood-derived mesenchymal stem cells. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 2009 6(2). 263–276.
32. Liang, B. L. Adsorption Characteristics of Hg²⁺ Ions Using Fe₃O₄/Chitosan Magnetic Nanoparticles. *Advanced Materials Research*. 2011;291–294, 72–75.
33. Liu S, Wan X, Lu S, Zhang S, Yu S, Lu X. Evaluation of a magnetic particles-based chemiluminescence enzyme immunoassay for Golgi protein 73 in human serum. *Clinica Chimica Acta*. 2015;445(12) 54–59.
34. Dhivya SM, Sathiya SM, Manivannan G, Rajan J. A Comparative Study on the Biopolymer Functionalized Iron Oxide Nanocomposite for Antimicrobial Activity. *Materials Today: Proceedings*. 2016;3(10) 3866–3871.
35. Moreno A, Gómez A, Nuñez A, Acosta L, Castaño V. Polymeric and ceramic nanoparticles in biomedical applications', *Journal of Nanotechnology*. 2012 1-10.
36. Naqvi, Naqvi, Samim M, Abdin M, Ahmad F, Prashant C, Dinda A. Concentration-dependent toxicity of iron oxide nanoparticles mediated by increased oxidative stress. *International Journal of Nanomedicine*. 2010. 983.
37. Niemirowicz K, Surel U, Wilczewska A, Mystkowska J, Piktel E, Gu X, Namiot Z, Kulakowska A, Savage P, Bucki R. Bactericidal activity and biocompatibility of ceragenin-coated magnetic nanoparticles. *Journal of Nanobiotechnology*. 2015;13(1), 1–11.
38. Niemirowicz K, Durnás B, Tokajuk G, Gluszek K, Wilczewska A, Misztalewska I, Mystkowska J, Michalak G, Sodo A, Watek M, Kiziewicz B, Gozdz S, Gluszek S, Bucki R. Magnetic nanoparticles as a drug delivery system that enhance fungicidal activity of polyene antibiotics. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*. 2016;12(8). 2395–2404.
39. Priyadarsini, S., Mukherjee, S. and Mishra, M. Nanoparticles used in dentistry: A review. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*. 2018;8(1), 58–67.
40. Sánchez-Sanhueza G, Fuentes-Rodríguez D and Bello-Toledo, H. Copper Nanoparticles as Potential Antimicrobial Agent in Disinfecting Root Canals: A Systematic Review. *International journal of odontostomatology*. 2016;10(3), 547–554.
41. Schade A, Delyagina E, Scharfenberg D, Skorska A, Lux C, David R, Steinhoff G. Innovative Strategy for MicroRNA Delivery in Human Mesenchymal Stem Cells via Magnetic Nanoparticles. *International Journal of Molecular Sciences*. 2013;14(6) 10710–10726.
42. Taylor, E. N. and Webster, T. J. The use of superparamagnetic

- nanoparticles for prosthetic biofilm prevention. *International journal of nanomedicine*. 2009;4(8) 145–152.
43. Toropova Y, Golovkin A, Malashicheva A B, Korolev D V, Gorshkov A N, Gareev K G, Afonin M V, Galagudza M M. In vitro toxicity of Fe_mO_n , $Fe_mO_n-SiO_2$ composite, and $SiO_2-Fe_mO_n$ core-shell magnetic nanoparticles. *International Journal of Nanomedicine*. 2017;12(5) 593–603.
 44. Wang L; Hu C. S. The antimicrobial activity of nanoparticles present situation and prospects for the future. *International journal of nanomedicine*. 2017;12(9) 1227–1249.
 45. Ying E. and Hwang H. M. In vitro evaluation of the cytotoxicity of iron oxide nanoparticles with different coatings and different sizes in A3 human T lymphocytes. *Science of the Total Environment*. 2010;408(20) 4475–4481.
 46. Augustin E, Czubek B, Nowicka AM, Kowalczyk A , Stojek Z, Mazerska Z. Improved cytotoxicity and preserved level of cell death induced in colon cancer cells by doxorubicin after its conjugation with iron-oxide magnetic nanoparticles. *Toxicology in Vitro*. 2016 45–53.
 47. Gaharwar U S, Meena R. and Rajamani P. Iron oxide nanoparticles induced cytotoxicity, oxidative stress and DNA damage in lymphocytes. *Journal of Applied Toxicology*. 2017;30(10) 1232-1244.
 48. Gorobets, O., Gorobets, S. and Koralewski, M. Physiological origin of biogenic magnetic nanoparticles in health and disease: From bacteria to humans. *International Journal of Nanomedicine*. 2017;12(43) 4371–4395.
 49. Gaspar AS, Wagner FE, Amaral VS, Costa Lima SA, Khomchenko VA, Santos JG, Costa BF, Durães L. Development of a biocompatible magnetic nanofluid by incorporating SPIONs in Amazonian oils. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2016;172(8) 135–146.
 50. Valdíglesias V, Fernández-Bertólez N, Kiliç G, Costa C, Costa S, Fraga S, Bessa MJ, Pásaro E, Teixeira JP, Laffon B. Are iron oxide nanoparticles safe? Current knowledge and future perspectives. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2016;38 53-63.
 51. Saxena N. and Singh M. Efficient synthesis of superparamagnetic magnetite nanoparticles under air for biomedical applications. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*. 2016;429 166–176.
 52. Fatemi M, Mollania N, Momeni-Moghaddam M, Sadeghifar F. Extracellular biosynthesis of magnetic iron oxide nanoparticles by *Bacillus cereus* strain HMH1: Characterization and in vitro cytotoxicity analysis on MCF-7 and 3T3 cell lines. *Journal of Biotechnology*. 2018;270 1–11.
 53. Liakos I, Grumezescu, A. and Holban, A. Magnetite nanostructures as novel strategies for anti-infectious therapy. *Molecules*. 2014;19(8) 12710–12726.
 54. Watanabe M, Yoneda M, Morohashi A, Hori Y, Okamoto D, Sato S, Kurioka D, Nittami T, Hirokawa Y, Shiraishi T, Kawai K, Kasai H, and Totsuka Y. Effects of Fe_3O_4 Magnetic Nanoparticles on A549 Cells. *International Journal of Molecular Sciences*. 2013;14(8) 15546–15560.
 55. Tomankova K, Polakova K, Pizova K, Binder S, Kolarova M, Kriegova E, Zapletalova J, Malina L, Horakova J, Malohlava J, Kolokithas-Ntoukas A, Bakandritsos A, Kolarova H, Zboril R. In vitro cytotoxicity analysis of

- doxorubicin-loaded/superparamagnetic iron oxide colloidal nanoassemblies on MCF7 and NIH3T3 cell lines. *International Journal of Nanomedicine*. 2015;10 949–961.
56. Bae JE, Huh MI, Ryu BK, Do JY, Jin SU, Moon MJ, , Chang Y, Kim E, Chi SG, Lee GH, Chae KS. The effect of static magnetic fields on the aggregation and cytotoxicity of magnetic nanoparticles. *Biomaterials*. 2011;32(35) 9401–9414.
57. Niemirowicz K, Durnaś B, Tokajuk G, Głuszek K, Wilczewska AZ, Misztalewska I, Mystkowska J, Michalak G, Sodo A, Wątek M, Kiziewicz B, Gózdź S, Głuszek S, Bucki R. Magnetic nanoparticles as a drug delivery system that enhance fungicidal activity of polyene antibiotics. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*. 2016;12(8) 2395–2404.
58. Hoskins C, Cuschieri A and Wang L. The cytotoxicity of polycationic iron oxide nanoparticles: Common endpoint assays and alternative approaches for improved understanding of cellular response mechanism. *Journal of Nanobiotechnology*. 2012;10(1) 15-25.
59. Wang Q, Chen B, Cao M, Sun J, Wu H, Zhao P, Xing J, Yang Y, Zhang X, Ji M, Gu N. Response of MAPK pathway to iron oxide nanoparticles in vitro treatment promotes osteogenic differentiation of hBMSCs. *Biomaterials*. 2016;86 11–20.
60. Moreno-Vega AI, Gómez-Quintero T, Nuñez-Anita RE, Acosta-Torres LS, Castaño V. Polymeric and ceramic nanoparticles in biomedical applications. *Journal of Nanotechnology*. 2012 1-10.
61. Agotegaray MA, Campelo AE, Zysler RD, Gumilar F, Bras C, Gandini A, Minetti A, Massheimer VL, Lassalle VL. Magnetic nanoparticles for drug targeting: From design to insights into systemic toxicity. Preclinical evaluation of hematological, vascular and neurobehavioral toxicology. *Biomaterials Science*. 2017 772–783.
62. Coral DF. and Mera JA. Una Guía para el estudio de nanopartículas magnéticas de óxidos de hierro con aplicaciones biomédicas. Parte II', *Ingeniería y Ciencia*. 2017;13(26), 207–232.
63. Acosta-Torres LS, López-Marín LM, Núñez-Anita RE, Hernández-Padrón G, and Castaño VM. Biocompatible Metal-Oxide Nanoparticles: Nanotechnology Improvement of Conventional Prosthetic Acrylic Resins. *Journal of Nanomaterials*, 2011 1–8.
64. Dizaj SM, Lotfipour F, Barzegar-Jalali M, Hossein Zarrintan M, Adibka K. Antimicrobial activity of the metals and metal oxide nanoparticles. *Materials Science and Engineering*. 2014;44 278–284.
65. Senthil M, Ramesh C, Velur P. BIOGENIC SYNTHESIS OF Fe₃O₄ NANOPARTICLES USING TRIDAX PROCUMBENS LEAF EXTRACT AND ITS ANTIBACTERIAL ACTIVITY. *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures*. 2012;7(3) 1655–1660.
66. Rio Clar, M. Aplicación de nanopartículas magnéticas de hierro a la eliminación de mercurio del agua. *Química*. 2014;136 31.
67. Zamora-Mora V, Fernández-Gutiérrez M, González-Gómez A, Sanzcd B, San Román J, Goya G. Chitosan nanoparticles for combined drug delivery and magnetic hyperthermia: From preparation to in vitro studies. *Carbohydrate Polymers*. 2017;157(10) 361-370.

68. Yan Yan, Yi Zhang, Yi Zuo, Qin Zou, Jidong Li, Yubao Li. Development of Fe₃O₄–HA/PU superparamagnetic composite porous scaffolds for bone repair application. *Materials Letters*. 2017;212(1) 303–306.
69. Gholoobi A, Meshkat Z, Abnous K, Ghayour-Mobarhand M, Ramezani M, Homaei Shandiz F, Verma KD, Darroudi M. Biopolymer-mediated synthesis of Fe₃O₄ nanoparticles and investigation of their in vitro cytotoxicity effects. *Journal of Molecular Structure*. 2017;1141 594–599.
70. Plouffe BD, Murthy SK, and Lewis LH. Fundamentals and Application of Magnetic Particles in Cell Isolation and Enrichment. 2015;78(1) 646–656.
71. Wang Q, Chen B, Ma F, Lin S, Cao M, Li Y, Gu N. Magnetic iron oxide nanoparticles accelerate osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells via modulation of long noncoding RNA INZEB2. *Nano Research*. 2017;10(12) 626–642.
72. Soher NJ, Najihah M, Misni M, Baharuddin. In vitro evaluation of osteoprotegerin in chitosan for potential bone defect applications. *PeerJ*. 2016;4(1) 2229-2248.
73. Gaharwar US, Meena R. and Rajamani P. Iron oxide nanoparticles induced cytotoxicity, oxidative stress and DNA damage in lymphocytes. *Journal of Applied Toxicology*. 2017;37(10) 1232–1244.
74. Stuart CM, Humphrey HY, Jon D. Magnetic nanoparticles for gene and drug delivery. *International Journal of Nanomedicine*. 2008;3(2) 169–180.
75. Rastegari B, Karbalaeei-Heidari HR, Zeinali S, Sheardown H. The enzyme-sensitive release of prodigiosin grafted β-cyclodextrin and chitosan magnetic nanoparticles as an anticancer drug delivery system: Synthesis, characterization and cytotoxicity studies. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2017;158(1) 589–601.
76. Silva LH, Silva JR, Ferreira GA, Silva RC, Lima EC, Azevedo RB and Oliveira DM. Labeling mesenchymal cells with DMSA-coated gold and iron oxide nanoparticles: Assessment of biocompatibility and potential applications. *Journal of Nanobiotechnology*. 2016;14(1) 1–15.
77. Asadi Z, Nasrollahi N, Karbalaeei-Heidari H, Eigner V, Dusek M, Mobaraki N, Pournajati R. Investigation of the complex structure, comparative DNA-binding and DNA cleavage of two water-soluble mono-nuclear lanthanum(III) complexes and cytotoxic activity of chitosan-coated magnetic nanoparticles as drug delivery for the complexes. *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. 2017;178(3) 125–135.
78. Park YC, Smith JB, Pham T, Whitaker RD, Sucato CA, Hamilton JA, Bartolak-Suki E, Wong JY. Effect of PEG molecular weight on stability, T2 contrast, cytotoxicity, and cellular uptake of superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs). *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2014;119(6) 106–114.
79. Priyadarsini, S, Mukherjee S, Mishra, M. Nanoparticles used in dentistry: A review. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*. 2017;8(1) 58–67.
80. Ramimoghdam D, Bagheri S, Hamid, SBA. Progress in electrochemical synthesis of magnetic iron oxide nanoparticles. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*. 2014;368(2) 207–229.

81. Kreuter J. Nanoparticles a historical perspective. *International Journal of pharmaceutics*. 2007;331 1-10.
82. Friedman R. There's plenty of room at the bottom. *Engineering and Science*. 1960;23 22-36.
83. Seil JT, Webster TJ. Antimicrobial applications of nanotechnology: methods and literature. 2012;7 2767-2781.
84. Alas G, Pagano RE, Nguyen JQ, Bandara N. Effects of iron-oxide nanoparticles and magnetic fields on oral biofilms. *SPIE Bios*. 2017;10078(12) 12.

ANEXOS



Copyright © 2020 American Scientific Publishers
All rights reserved
Printed in the United States of America

SENSOR LETTERS
Vol. 18, 1–9, 2020

Iron Oxide Nanoparticles: Antibacterial and Cytotoxic Activity—A Systematic Review

Rosa Isela Mosqueda-Flores, Silvia Daniela Bravo-Ramírez,
Angel David Paulino-Gonzalez, and Rene Garcia-Contreras*

Laboratorio de Investigación Interdisciplinaria (LI), Área de Nanoestructuras y Biomateriales,
Escuela Nacional de Estudios Superiores, Unidad León, Universidad Nacional Autónoma de México Blvd UNAM 2011,
Predio el Saucillo y el Potrero, Comunidad de los Tepetates, 37684 León, Guanajuato, México



About Contact Help Cart YouTube Twitter LinkedIn

Search Ingenta Connect Search by Advanced Search BROWSE BY: Publications Publisher Subjects

Home / Sensor Letters, Volume 18, Number 8



Iron Oxide Nanoparticles: Antibacterial and Cytotoxic Activity—A Systematic Review

Buy Article:
\$107.14 + tax
(Weiland Pricing)
ADD TO CART
BUY NOW

Sign-in - Register
Username:
Password:
SIGN IN NOW
 Remember Login Login reminder
OpenAthens Shibboleth

Authors: Mosqueda-Flores, Rosa Isela; Bravo-Ramírez, Silvia Daniela¹; Paulino-Gonzalez, Angel David²; Garcia-Contreras, Rene³;
Source: Sensor Letters, Volume 18, Number 8, August 2020, pp. 596-604(9)
Publisher: American Scientific Publishers
DOI: <https://doi.org/10.1166/sl.2020.4253>

< previous article | view table of contents | next article > ADD TO FAVOURITES

Abstract References Citations Supplementary Data Suggestions

Iron oxide nanoparticles (IONs) have been used as magnetic materials with potential applications in biomedicines owing to their multiple specific physicochemical properties. This systematic review focused on depicting the state of the art of IONs by collecting the currently available data on its antimicrobial and cytotoxic properties. The review was carried out following the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA), and Patients, Intervention, Comparison, and Outcome (PICO) criteria. The search strategy included databases, such as MEDLINEPubMed, ScienceDirect, and Google Scholar. The selection of included studies was carried out by three independent reviewers, according to the following eligibility criteria: full-text availability, and original articles and *in vitro* studies on IONs. The methodological quality and validity of the included studies were independently assessed by each blinded reviewer using the Grading of Recommendations Assessment Development (GRADE) approach. A total of 659 potential articles were identified. After screening for eligibility, 22 articles were included in the systematic review. The most studied shape of IONs were spherical. The average particle size and dose were 40±44.2 nm (range 10–150 nm) and 40±39.5 µg/mL (range 4–370 µg/mL), respectively. The average

Tools
Reference exports +
Linking options +
 Receive new issue alert
Latest TOC RSS Feed
Recent Issues RSS Feed
Get Permissions
Favourites
Accessibility