

NANOPARTÍCULAS PARA EL USO EN IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA: Contrastes simples y duales.

Amezcuca Hernández V 1, Doello González K 1, Mesas Hernández C 2,3.

1 Medical Oncology Service, Virgen de las Nieves Hospital, 18014 Granada, Spain

2Institute of Biopathology and Regenerative Medicine (IBIMER), Center of Biomedical Research (CIBM), University of Granada, 18100 Granada, Spain;

3Department of Anatomy and Embryology, Faculty of Medicine, University of Granada. 18071 Granada, Spain

*Corresponding author: Víctor Amezcuca Hernández. Medical Oncology Service, Virgen de las Nieves Hospital, 18014 Granada, Spain. Email: euroncame@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Actualmente hay un uso generalizado de la imagen diagnóstica como complemento de la práctica clínica diaria, ya que los datos que esta aporta en muchas ocasiones son concluyentes para emitir de una manera razonable un juicio clínico sobre la situación de un paciente. En concreto, la Resonancia Magnética, se ha posicionado como una de las más utilizada dado que se trata de una herramienta muy poderosa y no invasiva que alcanza una gran profundidad de penetración y emite una imagen de alto grado, de buena definición y muy bien contrastada de la mayoría de los tejidos blandos.

Su fundamento, grosso modo, consiste en excitar mediante ultrasonidos, campos magnéticos y radiofrecuencias, la densidad protónica del agua interna, lípidos y proteínas. Esto va a dar un tiempo de relajación de esos protones, que estudiando el acortamiento de esos tiempos de relajación van a emitir dos tipos de imágenes llamadas T1 de relajación longitudinal (splicelattice) y T2 relajación transversa (spin-spin) emitiendo realces tanto en una secuencia como la otra, que se denominan imágenes hiperintensas o

hipointensas. Todo esto precisa la nitidez de la imagen diagnóstica y la consecuente caracterización de las imágenes patológicas que ahí pudieran aparecer. En los últimos tiempos, se han producido avances notables en los métodos de contraste a nivel molecular y celular más allá del tradicional Gadolinio. La combinación de la biología molecular y la imagen en vivo ha evolucionado en tal cantidad que ha surgido una nueva disciplina relacionada con el tema que se denomina "imagen molecular". La razón de existir de esta nueva especialidad es la monitorización y la medición de los procesos biológicos en sujetos vivos mediante el análisis espectral, intentando proporcionar casi la misma información que la visualización directa de los tejidos mediante biopsia pero con ninguna invasividad. Las aplicaciones clínicas de toda esta tecnología, como hemos mencionado más arriba es tanto el diagnóstico de procesos neoplásicos como la evaluación de la respuesta a la terapia. Los avances en materia de contrastes, ha llevado a crear nuevas modalidades de diagnóstico por la imagen - al margen del TAC, imagen óptica, PET, SPECT o incluso la RMN- como la tomografía mediada por

fluorescencia o la tomografía fotoacústica que aún están en desarrollo. La nanotecnología no ha pasado de largo de la imagen diagnóstica ya que tiene múltiples ventajas con respecto a los contrastes convencionales como veremos más adelante. Los más importantes son que la concentración del contraste puede ser altamente controlada desde los procesos de síntesis y la posibilidad de utilizar la superficie de las nanopartículas para dirigir el contraste a una localización específica del cuerpo.

CONTRASTES EXÓGENOS PARA RESONANCIA MAGNÉTICA:

Se trata de elementos químicos compuestos de una gran variedad de composiciones. Pueden ser complejos de enlace mononucleares o polinucleares paramagnéticos, metaloporinas, carriers poliméricos o macromoleculares unidos covalentemente o no, contrastes fluorinados o no fluorinados organizados en micelas o liposomas, partículas paramagnéticas o superparamagnéticas (óxido de hierro, y zeolitos de Gadolinio), polímeros diamagnéticos CES, gases y aerosoles generados por hiperpolarización diamagnética y compuestos o iones ligados a carbono-13. La mayoría de este tipo de contrastes, actuarían tanto en la secuencia T1 como en la secuencia T2, aunque hemos de decir, que algunos de ellos tienen especial afinidad para actuar compleja, capaz de medir el ratio de relajación. No obstante, de forma sumariada, se puede decir que la mayoría de los agentes de contraste actualmente disponibles son complejos paramagnéticos con alta afinidad para la secuencia T1 y para la secuencia T2, la mayoría de ellos son óxidos de hierro superparamagnéticos.

CONTRASTES CON AFINIDAD PARA T1

La primera generación –aún vigente- de

contrastos para T1, consisten normalmente en iones metálicos paramagnéticos como el Manganeseo, hierro en estado férrico o gadolinio.

Estos métodos de contraste producen señales hiperintensas en T1. Son buenos métodos pero no están exentos de toxicidad, pues su difusión en los tejidos puede producir una destrucción de macrófagos o del metabolismo fosfo-cálcico. Para evitar esto, se han desarrollado complejos de unión a los iones de baja carga molecular. El gadolinio, es el ión metálico paramagnético más comúnmente usado como método de diagnóstico para T1. Los iones libres son citotóxicos y son retenidos en el hígado, bazo y hueso. Para evitar esta toxicidad, se aplica un proceso de quelación al gadolinio, que consiste en formar un complejo estable con moléculas orgánicas de gran tamaño, dispuestas alrededor de ese gadolinio. Esto disminuye la toxicidad intrínseca del ión, lo hace más hidrosoluble y permite una más correcta eliminación vía renal del método de contraste. Ejemplos de complejos de quelación son el DTPA, DOTA, DPDP. Estas combinaciones de ión-complejo de quelación, han sido aprobadas por la Agencia Europea del Medicamento y la Food and Drug administration americana. Sin embargo, aún así, sigue sin estar exento de toxicidad. El gadolinio tiene una complicación característica, como la fibrosis retroperitoneal y sistémica nefrogénica. La OMS, recomienda no administrarlo bajo contraindicación formal en pacientes con insuficiencia renal crónica severa, insuficiencia renal aguda, síndrome hepatorenal y en el periodo peritransplante de hígado. No obstante, tienen la limitación de ser intravenosas y no específicos, además de comportarse como contrastes extracelulares que se filtran muy rápidamente desde los vasos en el intestino en unos 5 minutos, que es por otra parte la

vida media que tienen. El aclaramiento completo a nivel renal, se produce en unos 80 minutos. Todo esto puede conferir limitación en cuanto al tiempo de realización de la RMN, que si se sitúa por encima de la vida media, puede limitar también la resolución de la imagen, en determinadas regiones, sobretodo en puntos anatómicamente lejanos al punto de punción y zonas corporales muy pequeñas. Este efecto, se conoce en la literatura científica como “dilución parcial de volumen”, y es un aspecto a mejorar sobre el que se están centrando muchos de los esfuerzos de quienes se dedican a la imagen diagnóstica. Se han propuesto varias opciones hasta la fecha, para solventar esta problemática. Lo más común es intentar asociar a las moléculas de Gd, directamente anticuerpos o proteínas que sirvan para dirigir las hacia una región concreta. Aunque la idea era buena, había problemas de “delivery”, ya que era normalmente poco contraste paramagnético el que llegaba a las áreas a estudiar. En RMN específicas de vasos (MRA Angiography), se estrechaba mucho el tiempo de permanencia en los vasos por la rápida extravasación, no pudiendo emitir imágenes diagnósticas en alta resolución. La fabricación de contrastes pesados (>20 Kda) conseguían ralentizar la extravasación por su tamaño, pero enlentecían el tiempo de duración de la prueba dada la lentitud de distribución del contraste por baja velocidad intravascular.

Algo innovador, es asociar a los contrastes micromoléculas (liposomas, micelas, nanopartículas fluoradas, dendrímeros, polímeros, etc) mejorando sustancialmente el comportamiento del contraste paramagnético en comparación con otros métodos para aumentar el “delivery”.

Caso aparte, es el comportamiento del magnesio como método de contraste. Se trata de un elemento de 5 electrones desapareados que por sus propiedades

pueden ser utilizados como medio de contraste. Entorno a este elemento, se desarrollaron en su momento métodos para ser asociados a pequeñas moléculas que mejoraran la distribución. Podemos encontrarlos de dos tipos: agentes de pequeña molécula y agentes nanoparticulares.

Pequeñas moléculas, son las citadas anteriormente y formadas de quelados de magnesio asociados a DTPP, DTPA o anillos de porfirina, de la misma manera y con la misma tecnología que se asociada el gadolinio. Pero progresivamente, esta tecnología se ha ido superando mediante el desarrollo de sistemas de mejora de entrega consistentes en el encerramiento de los quelados paramagnéticos en una bicapa lipídica. Las nanopartículas en diagnóstico por la imagen, por lo general están fabricadas de óxidos de manganeso como MnO₂, MnO y Mn₃O₄. Estas partículas tienen la propiedad de que después de la introducción en células, debido a la degradación proteolítica pueden convertirse de métodos de contraste exclusivamente para la secuencia T1 a métodos de contraste también válidos para la secuencia T2.

En cuanto a la toxicidad, sabemos que el polvo para contraste a altas dosis contiene magnesio.

Sabemos también de la interferencia del magnesio en el metabolismo fosfocálcico, entrando en las células a través de los canales de calcio. Esta razón es la que hace que el magnesio tenga su potencial en neuroimagen. Sin embargo, este comportamiento molecular hace que el cerebro sea el órgano más afectado en caso de toxicidad. También sufre del aclaramiento precoz en los vasos sanguíneos y de un decremento de la eficiencia al ser sometidos a campos magnéticos elevados.

AGENTES DE CONTRASTE PARA T2

Los contrastes para la fase T2 o contrastes

negativos, producen un decremento de la intensidad de la señal por resonancia magnética en aquellas regiones donde se depositan. Esto hace que lo patológico sea visto como “hipointenso” en la secuencia T2 y que las regiones afectadas aparezcan como más oscuras. Con esta fase las partículas de óxido de hierro han sido utilizadas como un medio de contraste en fase T2, descrito hace más de 25 años, tanto las dos formas disponibles – Fe₃O₄ y γ-Fe₂O₃ – son elementos útiles como contrastes por su estabilidad química bajo condiciones fisiológicas, baja toxicidad y momentos magnéticos de suficiente embergadura.

Dado que la distribución de estas nanopartículas depende directamente de su tamaño, han sido clasificadas dependiendo del mismo:

- a) Nanopartículas de óxido de hierro superparamagnéticas ultrapequeñas con diámetro inferior a 50 nm (USPIONS)
 - b) Nanopartículas de óxido de hierro superparamagnéticas con tamaño de cientos de nanómetros (SPION)
 - c) Partículas micrónicas de óxido de hierro con tamaño mayor a 1 micrómetro.
- El tamaño también influye en la forma de administración. Las dos primeras pueden ser dadas de manera IV y la última puede ser dada de manera oral. Han sido aprobadas varias SPION por la EMEA, FDA pero la mayoría de sus componentes han sido retiradas del mercado. Actualmente sólo está comercializada la SPION para administración oral (Gastronux ®) que únicamente vale como método de contraste para el área gastrointestinal. También el tamaño influye en los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de las nanopartículas. Las más pequeñas <5nm-son aclaradas por los riñones. Las SPION con diámetro global mayor de 200 nm son rápidamente eliminadas por las células fagocíticas y acumuladas en el sistema mononuclear fagocítico (MPS)

principalmente en el hígado y en el bazo. Se sabe, por la ley ADME, que cuando se inyecta un contraste SPION intravenoso, el 80% de la dosis va a acumularse en el hígado y un 5-10% va a acumularse en el bazo, teniendo aproximadamente una vida media de menos de 10 minutos. Esta acumulación es fundamental para su comportamiento diagnóstico. Los tumores malignos o metástasis tienen una pérdida de células de Kuppfer, por lo tanto no van a ser capaces de captar las nanopartículas y van a producir un fuerte contraste entre tejidos normales y anormales en la imagen T2. Esa evasión hace que la vida media de los USPIONS esté incrementada hasta alcanzar más de 2 horas, lo que conlleva una mayor probabilidad de difusión correcta a los tejidos objeto de estudio. Tanto SPIONS como USPIONS son metabolizados a formas solubles no superparamagnéticas y son incorporadas los integrantes del normal metabolismo del hierro (ferritina, hemosiderina, hemoglobina) en un par de días. La colonización del tumor se produce sirviéndose de su tamaño, ya que se produce infiltración a través de la vasculatura al intestino. El pobre drenaje linfático del microambiente tumoral, hace que la nanopartícula permanezca atrapada en la zona del tumor. En la práctica clínica habitual los SPIONS son utilizados como un método diagnóstico negativo de contraste, mientras que la aplicación típica de los USPIONS es la imagen de los nodos linfáticos (linfografías y angiografías, contrastes para médula ósea, contrastes de perfusión cerebral y renales). ¿Y para abordar otras células que no sean macrófagos? Se requieren una serie de modificaciones bioquímicas que pueden hacer que un tejido diana incremente su sensibilidad para captar partículas SPIONS y por tanto su concentración. Las modificaciones consisten en alterara la superficie de las SPIONS, haciéndolas muy

activas para interactuar con las células diana. Esto se consigue en la adicción de ligandos a esa superficie. La polietilamina (PET) es uno de los ligandos más usados. También se ha usado ácido hialurónico en combinación con nanopartículas de hierro, reportando buenos resultados tanto en modelos *in vitro*, como con modelos *xenograph in vivo*. Otras posibles modificaciones serían la adicción de anticuerpos, pequeños péptidos, lectinas, aptámeros, proteínas modificadas por ingeniería genética y fragmentos proteicos. También existe otro inconveniente de las partículas SPION y es el modo en que su mecanismo de contraste emite una imagen. Como hemos mencionado anteriormente, van a emitir una imagen en negativo por efecto decremental de imagen, por lo que la imagen oscura puede ser confundida con otras condiciones patológicas o fisiológicas. Las posibilidades de un falso positivo se incrementan en órganos de alta susceptibilidad magnética (pulmones) o en presencia de eventos hemorrágicos. Esto confiere una limitación a su uso y se conoce como “artefactos de resplandor”. Para solventar estas limitaciones se realizan pulsos específicos de off-resonance capaces de generar un brillo de contraste especial en presencia de SPION que mejora la precisión diagnóstica. Recientemente se habla de supresión del agua para la recuperación de la inversión de la Onresonance (IRON-MRI). Se ha desarrollado esta tecnología para obtener un contraste positivo. Desafortunadamente estas técnicas no eliminan la pérdida de señal o los artefactos de susceptibilidad magnética, pero sí que mejoran los efectos de contraste incluso a expensas de los detalles anatómicos especiales de las áreas de alrededor. Otro avance reciente es la preparación de una plataforma de óxido de hierro coloidal (CION), la cual es conseguida integrando las partículas magnéticas en una matriz

hidrofóbica compuesta de aceites vegetales y fosfolípidos reticulados parcialmente. Al contrario de las expectativas iniciales, esta formulación disminuye los efectos T2, permitiendo la detección positiva de contraste con imagen positiva. El CION puede ser utilizado para detectar biofirmas vía voxels en áreas nanomolares de muy baja densidad.

CONTRASTES DUALES T1-T2

La RMN convencional utiliza contrastes en un solo modo de imagen, T1 ó T2. No son la panacea, pues pueden generar una imagen con ambigüedad en el diagnóstico, especialmente cuando el área de interés es pequeña. La combinación de un contraste con efectos para la secuencia T1 o T2 potencialmente puede producir más precisión en la RMN, con una mayor diferenciación entre áreas normales o patológicas. Reduce también la posibilidad de artefactos. Sin embargo, la producción de este tipo de contraste es algo altamente retante.

La propuesta que se está intentando promulgar es la de la combinación de ambos tipos de óxidos de hierro, tanto SPIONs como USPIONs para formar un único agente de contraste. El emparejamiento magnético de los contrastes (T1 y T2) produce una alteración del giro y de la relajación en la secuencia T1, produciendo una disminución significativa del mismo. Se ha propuesto como solución a este problema, la colocación de una capa de separación entre los dos elementos que pueda modular el acoplamiento magnético de los mismos. Con este fin, también se crean estructuras micelares que incorporan copolímeros orgánicos en bloque, materiales inorgánicos porosos y materiales inorgánicos con un core-shell y han sido considerados como marco de referencia. Como ejemplo, se suele colocar en la parte más externa el material de contraste válido

para la secuencia T1, por su efecto al entrar en contacto directo con el agua. Más abajo, se coloca una capa de unos 16-20 nm separando ambos 2 y en el interior colocaremos en el núcleo un método de contraste superparamagnético que induciría un campo de largo rango para la relajación del agua. Otro problema a solventar es el paso de los métodos de contraste a través de la barrera hematoencefálica. El gadolinio convencional o los quelatos con Gd-DTPA no lo pueden hacer sin servirse de técnicas más invasivas, por lo que suponen una importante limitación en la neuroimagen. Una ventaja de utilizar SPIONs es su área de superficie relativamente grande, la que permite la adicción eficiente de moléculas activas biológicas que funcionarían como péptidos con capacidad de penetrar la barrera hematoencefálica y por tanto constituyen un medio de neuroimagen cerebral no invasivo.

SONDAS PARAMAGNÉTICAS / SUPERPARAMAGNÉTICAS CON LIPOSOMAS

En el contexto de la imagen por RMN los contrastes unidos a liposomas han sido fármacos muy atractivos. La primera razón es que son capaces de encapsular sustancias hidrofílicas en su dominio interior. En segundo lugar, pueden encapsular compuestos hidrofóbicos mediante una bicapa lipídica y otra opción a considerar es que no tienen efectos tóxicos ni dañinos para los sistemas biológicos. Estas propiedades les permiten utilizar a los liposomas como carriers tanto diagnósticos como terapéuticos en sistemas in vivo. Hemos mencionado antes que los quelatos de Gd se difunden rápido a los tejidos y al espacio intersticial, por lo que determinadas lesiones o situaciones. Además para evitar la toxicidad latente, es deseable que los pacientes tengan una buena función renal. El aclaramiento óptimo y precoz puede

influir en la vida media de los contrastes. Pero al margen del esto, hay un problema principal con los contrastes basados en gadolinio, y es que se produce una imagen RMN de baja sensibilidad, ya que para que se produzca un realce contrastado del 50% es necesario una concentración local del agente entorno a 0.5 mM. Para incrementar la carga de contraste que llega al sitio diana, la ciencia ha desarrollado sistemas en el que un solo carrier puede portar muchos ligandos que se unen los marcadores moleculares que nos interesen. Los liposomas y otras estructuras coloidales, en este sentido pueden funcionar adecuadamente como carriers.

LIPOSOMAS

El método de contraste puede ser incorporado fundamentalmente de dos maneras: una sería la conjugación del gadolinio con una mitad de la bicapa lipídica (Gd-DTPA-Colesterol) y otra la encapsulación del gadolinio en el espacio acuoso (Gd-DTPA). Es crucial que se mantenga un bien equilibrio entre el contenido de colesterol de la membrana (por la rigidez que genera) y la cantidad de lípidos que conforman el liposoma, ya que todo esto influye en la relajación del sistema de contraste que incorporan con ellos. Si hay mucha concentración de lípidos el liposoma tiende a aglomerarse y a quedarse inservible. De haber pocos, se genera un liposoma de poco tamaño, que puede funcionar como carrier de muy pocas moléculas y al final voy a necesitar muchos liposomas, que pueden generar más fallos de delivery y obviamente encarece sustancial el sistema. No obstante, a pesar de todo, encapsular en un liposoma, hace que en términos de circulación por el torrente sanguíneo tenga mayores propiedades que el gadolinio distribuido libremente. Entre otras cosas, se produce una menor eliminación y por lo tanto un mayor aumento de la vida media

del metal. Así mismo, tiene el inconveniente de que si es reconocido por determinadas proteínas del suero, puede verse comprometida la estabilidad del gadolinio y producirse un filtrado a la circulación sistémica del mismo, con reducción de la biodisponibilidad en el tejido diana y con un incremento de la toxicidad y la repercusión en la emisión de imagen.

Se ha intentado mitigar todas esas polémicas biológicas mediante el desarrollo de la tecnología de pegilación para estabilizar los liposomas. Hay comercializados liposomas pegilados que encapsulan el quelado paramagnético de Gd-DTPA, que tendrían mayor distribución, comportamiento y relajación del método de contraste. Por lo tanto, por todo en general pero por los problemas de relajación en particular en la secuencia T1, se recomienda usar quelados de gadolinio en bicapa lipídica. No solo es eso, sino que a los liposomas pueden ser incorporados un marcador específico que permita distinguir fenómenos biológicos complejos tan distintos como la aterosclerosis, angiogénesis, apoptosis y tumores.

El fundamento anterior, lleva al desarrollo de liposomas superparamagnéticos conocidos como magnetoliposomas (MP) que son un híbrido entre liposomas y nanopartículas que se está desarrollando desde 1988 y mejorando hasta la actualidad. Si esos liposomas contienen partículas SPIONs, funcionarían como método de contraste para T2 y si de lo contrario contienen USPIONs, servirían como contraste para T1. Existen kits comerciales con varios tipos, como constructos con óxido de hierro, magnetoliposomas unilaminares o vesiculares extraídos (con diámetros de pocos cientos de nanómetros) o magnetoliposomas formados por precipitación de óxido de hierro en el espacio interior de las vesículas. Normalmente los más comúnmente

utilizados son los liposomas extraídos. Mencionar así mismo, que al margen de los elementos de liposomas utilizados únicamente para el diagnóstico, el caso de los liposomas SPIONs, pueden tener otras ventajas, especialmente en el campo del teranóstico (aunar funciones diagnóstico y terapéuticos). Otra ventaja es la versatilidad de los tipos de lípidos y de los distintos tipos de conjugación lipídica que permiten la combinación de cores magnéticos con distintos fármacos, conjugados con fluorocitos lipídicos y ligandos para diseñar un nanosistema único que pueda ser detectado por varios métodos de imágenes. Desde el punto de vista oncológico, existe una ventaja adicional muy interesante, que es básicamente encapsular en un liposoma, nanopartículas desnudas de óxido de hierro y dirigir las a los puntos de interés, en este caso tumores. Posteriormente se puede realizar un seguimiento de las mismas mediante resonancia.

El problema de esta técnica radica fundamentalmente en cómo dirigir hacia el tumor esas nanopartículas. Grosso modo, podemos decir que se pueden hacer de dos maneras:

- a) Adjuntando anticuerpos o ligandos a la superficie de la vesícula para que puedan ser selectivamente reconocidos por receptores específicos presentes en las células (dianas biológicas)
 - b) Aplicación de un punto de atracción magnética cerca de las zonas diana para que los magnetoliposomas se dirijan de manera autónoma por fenómenos de atracción a esa área (diana magnética)
- Ambas dos tenían como resultado neto una reducción en el número total de nanopartículas targeteadas usadas en comparación con nanopartículas no marcadas resultando en una mayor eficiencia del sistema. Decir también que esas MLP pueden albergar en su interior métodos de contraste dual que permita precisar el diagnóstico, o un fármaco dentro unido a una sonda

fluorescente de manera que por métodos indirectos puede inferirse si se está entregando a nivel del tumor mucha o poca cantidad del fármaco. Todo ello puede ser evaluado por métodos de microscopía confocal.

CONCLUSIONES

En los últimos 25 años, varias nanopartículas y complejos han sido estudiados como métodos de contraste para RMN y nuevas formulaciones han sido aprobadas para su uso clínico.

Estos agentes de contraste están formados, bien por metales de transición o lantánidos, nanopartículas de óxido de hierro y más recientemente nanopartículas ferríticas. Los metales de transición como el gadolinio, han sido extensamente utilizados como agentes de contraste T1 desde que demostraron su eficacia mediante el incremento de los tiempos de relajación longitudinal. Una nueva generación de agentes de contraste T1 formados por complejos de gadolinio inmovilizados en varios materiales nanoestructurados (sílices nanoporosos, dendrímeros, nanopartículas de perfluorocarbón y nanotubos). Las nanopartículas de óxido de hierro de diámetros globales mayores de 50 nm pueden ser también usados como métodos de contraste par RMN debido a su capacidad de acortar los tiempos de relajación en hígado, bazo y médula ósea mediante la incorporación selectiva y acumulación en el sistema monocito-macrófago tisular. Las nanopartículas de óxido de hierro con diámetros inferiores a < 50 nm han sido usadas para la imagen de los ganglios linfáticos, además dependiendo del tamaño del core de hierro y su concentración, estas pequeñas nanopartículas de hierro pueden potenciar los tiempos de relajación de T1. También, esas nanopartículas de hierro, pueden ser funcionalizadas con materiales bioactivos y usadas para targetear una zona concreta,

generando una imagen diagnóstica óptima, sirviéndose de la vía de la acumulación sitio-específica.

La presencia de métodos de diagnóstico mediante agentes duales con fuertes efectos T1-T2 de contraste, es muy prometedora desde que han ido poco a poco demostrando que mejoran la precisión de la imagen biomédica.

Además a esto se le une que el desarrollo de nanomateriales, hace que los artefactos que se generan en la RMN sean discriminados, pudiendo establecer cuáles proceden de los agentes de contraste y cuáles son verdaderos artefactos. Los liposomas superparamagnéticos (MLP) son un ejemplo de plataformas multifuncionales donde se pueden aunar tanto el diagnóstico como la terapéutica. Pueden ser cuidadosamente manipuladas en su composición, para incorporar lípidos catiónicos, conjugados de lípidos fluorescentes, ligandos dirigidos a un target, fármacos, PEG, y todo ello contenido en un solo nanosistema.

Por supuesto, hoy en día todo esto cuenta con limitaciones relacionadas generalmente con el uso de agentes de contraste. Lo más común son los límites en los cuales se detecta ese contraste y la pérdida de especificidad en el tejido. Los límites para la detección actual, necesitan ser mejorados para la translación exitosa de nanopartículas en el laboratorio a sistemas de aplicación in vivo. Estas limitaciones hacen que se esté desarrollando un sistema con avances cada vez mayores, en métodos de adquisición de imagen RMN y modificación postsíntesis de nanopartículas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rudin M, Weissleder R. Molecular imaging in drug discovery and development. *Nature Rev.* 2003;2:123–131.
2. Cherry SR. Multimodality in vivo imaging systems: twice the power or double the

trouble? *Annu Rev Biomed Eng.* 2006;8:35–62.

3. Weissleder R, Pitter M. Imaging in the era of molecular oncology. *Nature.* 2008;452:580–589.

4. Lam T, Pouliot P, Avti PK, et al. Superparamagnetic iron oxide based nanoprobe for imaging and theranostics. *Adv Colloid Interface Sci* 2013;199–200:95–113.

5. Opina AC, Ghaghada KB, Zhao P, Kiefer G, Annapragada A, Sherry AD. TmDOTA-tetraglycinate encapsulated liposomes as pH-sensitive LipoCEST agents. *PLOS One.* 2011;6:e27370.

6. Aime S, Castelli DD, Terreno E. Highly sensitive MRI chemical exchange saturation transfer agents using liposomes. *Angew Chem Int Ed.* 2005;44:5513–5515.

7. Wu Y, Soesbe TC, Kiefer GE, Zhao P, Sherry D. A responsive europium (III) chelate that provides a direct readout of pH by MRI. *J Am Chem Soc.* 2010;132:14002–14003.

8. Frascione D, Diwoky C, Almer G, et al. Ultrasmall superparamagnetic iron oxide (USPIO)-based liposomes as magnetic resonance imaging probes. *Int J Nanomedicine.* 2012;7:2349–2359.

9. Fattahi H, Laurent S, Liu F, et al. Magnetoliposomes as multimodal contrast agents for molecular imaging and cancer nanotheragnostics. *Nanomedicine.* 2011;6:529–544.

10. Yang H, Zhuang Y, Sun Y, et al. Targeted dual contrast T1- and T2-weighted magnetic resonance imaging of tumors using multifunctional gadolinium-labeled superparamagnetic iron oxide nanoparticles. *Biomaterials.* 2011;32:4584–4593.

11.- Kamaly N, Miller AD. Paramagnetic liposome nanoparticles for cellular and tumour imaging. *Int J Mol Sci.* 2010;11:1759–1776.