

**Centro de Investigación Científica y de Educación
Superior de Ensenada, Baja California**



**Maestría en Ciencias
en Nanociencias**

**Nanopartículas optomagnéticas para su posible aplicación
como tratamiento para cáncer de piel del tipo melanoma**

Tesis
para cubrir parcialmente los requisitos necesarios para obtener el grado de
Maestro en Ciencias

Presenta:

Claudia Alcira Espinoza González

Ensenada, Baja California, México
2019

Tesis defendida por
Claudia Alcira Espinoza González
y aprobada por el siguiente Comité

Dr. Gustavo Alonso Hirata Flores
Codirector de tesis

Dra. Patricia Juárez Camacho
Codirectora de tesis

Miembros del Comité

Dra. Johanna Bernáldez Sarabia

Dr. Bonifacio Alejandro Can Uc

Dr. Juan Carlos García Ramos



Dr. Sergio Fuentes Moyado
Coordinador del Posgrado en Nanociencias

Dra. Rufina Hernández Martínez
Directora de Estudios de Posgrado

Resumen de la tesis que presenta **Claudia Alcira Espinoza González** como requisito parcial para la obtención del grado de Maestro en Ciencias en Nanociencias.

Nanopartículas optomagnéticas para su posible aplicación como tratamiento para cáncer de piel del tipo melanoma

Resumen aprobado por:

Dr. Gustavo Alonso Hirata Flores
Codirector de tesis

Dra. Patricia Juárez Camacho
Codirectora de tesis

El cáncer de piel es la tercera incidencia de cáncer, en mujeres y hombres a nivel mundial. La prueba "ABCDE" es el método tradicional para diagnosticar melanoma en etapas tempranas, sin embargo, siendo una prueba a ojo humano y de modo preventivo, a menudo se relacionan con resultados falsos negativos, disminuyendo las probabilidades de supervivencia. En este trabajo, se desarrollaron nanopartículas optomagnéticas (OP-NPs). Primeramente, se sintetizaron nanopartículas luminiscentes (LNPs) de ortovanadato de itrio (YVO_4), ortovanadato de lantano (LaVO_4), granate de itrio y aluminio ($\text{Y}_3\text{Al}_5\text{O}_{12}$) y óxido de gadolinio (Gd_2O_3) con co-dopaje de neodimio y europio mediante el método de sol-gel. Se caracterizaron por microscopía electrónica de transmisión (TEM), difracción de rayos-X (XRD), catodoluminiscencia (CL), espectroscopias en ultravioleta (UV) e infrarrojo (IR) con la finalidad de seleccionar el material con mejores propiedades fisicoquímicas y morfológicas, para la fabricación de OP-NPs. Se seleccionó $\text{Gd}_2\text{O}_3:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}$ a (2%, 3%). Y se sintetizaron tres OP-NPs, es decir, se combinaron LNPs y nanopartículas magnéticas (MNPs) a diferentes proporciones, embebidas en sílice (SiO_2) por el método de Stöber. Todo esto, con la finalidad de proponer un nuevo material para el diagnóstico y terapia a cáncer de piel tipo melanoma. Las OP-NPs se caracterizaron por: TEM, XRD, CL, espectroscopia en IR y espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR). Para las OP-NPs, se determinó una morfología esférica, con un tamaño promedio de 230 nm de diámetro. Se identificaron las vibraciones de los grupos funcionales de las LNPs, MNPs y SiO_2 . Adicionalmente los resultados de EDS confirman la formación del composito con LNPs y MNPs embebidas en sílice. Además, se evaluó la citotoxicidad a diferentes dosis de las OP-NPs, LNPs y MNPs en la línea celular B16-F1 (células de melanoma murino) y 293T (células sanas de riñón humano). Las OP-NPs en la línea celular B16-F1 son citotóxicas dependiente de la dosis; y en 293T no muestra una toxicidad aparente. Finalmente se evaluó la emisión en IR de las OP-NPs variando la temperatura, corroborando que las OP-NPs fabricadas en este trabajo de investigación pueden ser utilizadas como termómetros y calentadores para terapia en melanoma.

Palabras clave: nanotermómetro, biomarcador, nanocalentador, citotoxicidad

Abstract of the thesis presented by **Claudia Alcira Espinoza González** as a partial requirement to obtain the Master of Science degree in Nanoscience.

Optomagnetic nanoparticles for its possible application as a treatment for skin cancer of the melanoma type

Abstract approved by:

PhD. Gustavo Alonso Hirata Flores
Co-director of thesis

PhD. Patricia Juárez Camacho
Co-director of thesis

Skin cancer is the third incidence of cancer in women and men worldwide. The "ABCDE" test is the traditional method to diagnose melanoma in the early stages, however, being a human eye test and preventive method, they are often related to false negative results, which decreases the chances of survival. In this work, optomagnetic nanoparticles (OP-NPs) were developed. First, luminescent nanoparticles (LNPs) of yttrium orthovanadate (YVO_4), lanthanum orthovanadate ($LaVO_4$), yttrium aluminum garnet ($Y_3Al_5O_{12}$) and gadolinium oxide (Gd_2O_3) with neodymium and europium co-doping were synthesized by the sol-gel method. They were characterized by transmission electron microscopy (TEM), X-ray diffraction (XRD), cathodoluminescence (CL), ultraviolet (UV) and infrared (IR) spectroscopy in order to select the material with the best physicochemical and morphological properties, for the creation of OP-NPs. $Gd_2O_3:Nd^{3+}$, Eu^{3+} (2%, 3%) was selected as the best composition and three OP-NPs were synthesized, that is, LNPs and magnetic nanoparticles (MNPs) were combined in different proportions, embedded in silica (SiO_2) by the Stöber method. All this, in order to propose a new material for the diagnosis and therapy of melanoma skin cancer. For OP-NPs, a spherical morphology was determined, with an average size of 230 nm in diameter. The vibrations of the functional groups of the LNPs, MNPs and SiO_2 were identified. Additionally, the results of EDS confirm the formation of the composer with LNPs and MNPs embedded in silica. In addition, cytotoxicity was evaluated at different doses of OP-NPs, LNPs and MNPs in the B16-F1 cell line (murine melanoma cells) and 293T (healthy human kidney cells). OP-NPs in the B16-F1 cell line are cytotoxic depending on the dose, and in 293T it shows no apparent toxicity. Finally, the intensity of IR emission of the OPNPs was evaluated by varying the temperature, stating that the OPNPs synthesized in this research work can be used as thermometers and heaters for melanoma therapy.

Keywords: nanothermometer, biolabel, nanoheater, cytotoxicity

Dedicatoria

A mi mami, Claudia Alcira González García por escucharme, apoyarme, comprenderme, darme ánimos, ser mi mejor amiga, mi confidente, mi pilar, mi persona favorita, por todo tu amor y esfuerzo que haces para mi bienestar, por darme la oportunidad de elegir mi propio camino y a pesar de la distancia sentirte tan cerca apoyándome como siempre en cada una de mis decisiones, sin ti no hubiese cumplido este sueño que hoy finalizo, sin duda eres mi mejor ejemplo a seguir.

A mis abuelos Concepción García Acuña y Ramón González Godoy por todo su infinito amor, que me lo demuestran día a día, por sus sabios consejos, estar presente en todo momento y festejar conmigo cada pequeño logro en mi camino.

“Cada experiencia, no importa lo malo que parezca,
tiene en su interior una bendición de algún tipo.
El objetivo es encontrarla”

- Budha

Agradecimientos

Al Centro de Investigación Científica y de Educación Superior de Ensenada (CICESE) y al Centro de Nanociencias y Nanotecnología (CNyN) de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) por otorgarme el espacio, confianza y formación para la obtención del grado.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por la beca otorgada durante mis estudios de posgrado, con el número de registro 634125 del programa de becas de posgrado.

A Universidad Nacional Autónoma de México por su apoyo económico DGAPA-UNAM No. IN111017 y No. 284548 para la realización del presente proyecto de investigación.

A mis mentores, Dr. Gustavo Alonso Hirata Flores y Dra. Patricia Juárez Camacho por su dirección, apoyo, paciencia, enseñanza y confianza durante todo el trabajo de investigación.

A mi comité de tesis conformado por Dra. Johanna Bernáldez Sarabia, Dr. Juan Carlos García Ramos y Dr. Bonifacio Can Uc, por el tiempo que destinaron para guiarme durante mi formación, compartiendo conmigo parte de su experiencia y pasión por la ciencia.

Al coordinador del posgrado de nanociencias, Dr. Sergio Fuentes Moyado y asistente de coordinación M.C. Laura A. Rosales Vasquez por todo su apoyo en los trámites administrativos del posgrado CICESE-UNAM.

Al personal administrativo del CICESE, Norma Fuentes, Citlali Romero, Ruth Eaton, Elizabeth Avilés, Linda Lomeli, Antonio Molina que siempre tuvieron la atención y servicio con una sonrisa.

Al personal académico y técnico del CICESE, CNyN-UNAM, FIAD-UABC, les estoy infinitamente agradecida: M.C. Eloisa Aparicio y Dra. Eunice Vargas por su apoyo técnico en difracción de rayos-X, M.C. Francisco Ruiz y Jaime Mendoza por su apoyo para los análisis de microscopía electrónica de transmisión, Ing. Israel Gradilla por su apoyo para los análisis de microscopía electrónica de barrido, Dr. Priscy Luque por su apoyo para los análisis de espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier, Ing. Pedro Casillas por su ayuda con los equipos electrónicos, Tec. Enrique Medina por su apoyo con la fabricación de piezas para laboratorio, Lic. Juan Peralta y M.C. Aldo Rodríguez quienes estuvieron siempre atentos con el equipo de cómputo.

A todos mis profesores, Fernando Rojas, Rubén Cadena, Hugo Borbón, Juan García, Miguel Estrada, Catalina López, Joel Antúnez, Karla Juárez, Leonardo Morales, Leonel Cota, Isabel Pérez, Gustavo Hirata, Bonifacio Can, Óscar Contreras, por compartirme su conocimiento y motivación a lo largo de mi posgrado.

A Karina Garay, Pierrick Fournier y Patricia Juárez, por darme la oportunidad de ingresar como oyente a sus clases.

A la Dirección de Impulso a la Innovación y el Desarrollo (DIID), en especial a M.C. Concepción Mendoza y M.A. Elizabeth Rubi, por su invaluable apoyo, conocimientos, experiencias, atenciones

y buena energía para motivarme siempre a esforzarme más y sacar adelante el proyecto de NoBI, por hacerme participe del puente entre la investigación e innovación, por integrarme en su visión que la investigación y los negocios no están peleados.

A mi grupo de investigación de “Materiales luminiscentes” dirigido por Dr. Gustavo Hirata, por confiar y transmitirme el gusto por los nanomateriales luminiscentes desde la ingeniería. A mis compañeros Prakhar Sengar, Akhil Jain, Nayeli Reyes, Marcelo Tejeda, Itamar Calderón, Bonifacio Can, Kora Rojas, Carlos Muñoz y Karelid García, por todo el apoyo, tiempo y conocimiento transmitido, quienes me alentaron a ser perseverante y conseguir lo que deseo.

A mi grupo de investigación de “Cáncer y Hueso” dirigido por Dr. Pierrick Fournier y Dra. Patricia Juárez, por forjarnos y alentarnos a dar lo mejor de nosotros mismos como futuros científicos. A mis compañeros P&P: Danna Arellano, Arturo Hernández, Fernando Guerra, Florian Drescher, Brenda Iduarte, Mitzu Fajardo, Manuel Carballo, Rodrigo Osorio, Erick Martínez, Sharlin Landeros, Gerardo Corral, Juan Corral, Carlos Cabrera, Zoila Mora, Mónica Rodríguez, Verónica Castro, Verónica Martínez, Paloma Acosta, Paloma Almeida, Erika Aguilar y Erick Huerta. Me reforzaron el valor de unidad, lealtad y compromiso. ¡Me llevo un pedacito de cada uno como mi familia científica!

A mis alumnitos, Nayeli Reyes, Aldo Camacho, Aleksy Moreno, Dillian Toledo, que en algún momento de la realización de mi proyecto estuvieron a mi cargo, por ser entusiastas, ponerme en jaque, enseñándome a tener paciencia, hacerme ver que la docencia no es tan mala como pensaba y motivarme a prepararme más cada día.

A la unidad deportiva y cultural en especial a Iván Castillo por promover el deporte en nuestra institución. “Generamos ciencia, hacemos deporte”.

A mi equipo deportivo “DIBinos”: Ricardo González, Kee Dan, Daniela Castro, Itzae Avedaño, Arturo Hernández, Danna Arellano, Daniel Fernández, Carolina Delgado, Mitzu Fajardo, Marla Macias, Mateo, Jorge Vazquez, Salvador Dueñas, Vareska Zarate. Por enseñarme de compañerismo y divertirnos siempre en la cancha.

A todos mis amigos que hicieron de mi estancia de posgrado el mejor, Carlos Belman, Danna Arellano, Arturo Hernández, Kee Dan, Ricardo Crespo, Gil Otanez, Emiliano Ventura, Luis Arce Aarón Reyes, Ángela Marín, Edgardo Balderrama, Lamborghini Sotelo, Juan Castrillón, José Toscano, David Martínez, Yryx Luna, Laura Caballero, Edith Escarrega, Erick Martínez, Rafael Betanzos, Mario Mazón, Vareska Zárate, Germán Morales, Irving Fernández, Eduardo Pérez, por estar al pendiente de mi, escucharme, animarme y siempre poder contar con ustedes.

A Joaquin Quezada, Erick Flores, Efrain Mendoza, Israel Gradilla, Alejandro Huerta, Francisco Ruíz, Enrique Medina, Felipe Castillon, Aldo Rodriguez, Carlos Belman, por hacerme sentir CNYN como un hogar, darme animos, escucharme, aconsejarme y compartir su experiencia conmigo siempre con una sonrisa.

A mis mejores amigas de toda la vida, Valeria Rodríguez, Alejandra Llanos y Alejandra Solano, por todas sus muestras de cariño, pues siempre han estado a mi lado a pesar de la distancia tanto en

las buenas como en las malas, por tenerme la paciencia de escucharme y preguntarme sobre mis proyectos, y como ellas me dicen: “no te entiendo nada, pero me encanta verte así de feliz con lo que haces”.

A mi familia González García, tíos y primos, por todas sus muestras de cariño y apoyo brindado.

A mi papá, Pedro Rosales, por siempre estar al pendiente de mis estudios y de una u otra manera motivarme a esforzarme cada vez más para lograr siempre mis objetivos.

Estoy agradecida con la vida, Dios, el universo por permitirme hacer lo que de verdad me gusta y me motiva.

Tabla de contenido

	Página
Resumen en español.....	ii
Resumen en inglés.....	iii
Dedicatorias.....	iv
Agradecimientos.....	3
Lista de figuras.....	xi
Lista de tablas.....	xiii
Capítulo 1. Introducción	
1.1 Cáncer.....	1
1.1.1 Cáncer de piel.....	1
1.2 Técnica actual de detección y tratamientos.....	4
1.2.1 Detección y diagnóstico de melanoma.....	4
1.2.2 Tratamientos.....	8
1.3 Uso de nanotecnología en imágenes de diagnóstico y terapias clínicas.....	9
1.4 Luminiscencia.....	10
1.5 Nanopartículas magnéticas.....	12
1.6 Nanopartículas optomagnéticas.....	14
1.7 Justificación.....	16
1.8 Hipótesis.....	16
1.9 Objetivos.....	16
1.9.1 Objetivo general.....	16
1.9.2 Objetivos específicos.....	17
Capítulo 2. Metodología	
2.1 Síntesis de nanopartículas luminiscentes.....	18
2.1.1 Redes cristalinas que se trabajó.....	18
2.1.2 Porcentajes de co-dopaje para cada red cristalina.....	18
2.1.3 Ecuaciones químicas.....	19
2.1.4 Proceso de síntesis por Sol-Gel.....	20
2.2 Fabricación de nanopartículas optomagnéticas.....	21
2.3 Toxicidad <i>in-vitro</i>	23
2.3.1 Cultivo celular.....	23
2.3.2 Ensayo de toxicidad <i>in-vitro</i>	23
2.3.3 Ensayo de proliferación celular para la línea celular B16-F1.....	24
2.3.4 Evaluación de citotoxicidad de nanopartículas.....	24
2.4 Caracterización.....	26

2.4.1 Difracción de rayos-X (XRD)	26
2.4.2 Catodoluminiscencia (CL)	27
2.4.3 Fotoluminiscencia en UV-Visible.....	28
2.4.4 Fotoluminiscencia en infrarrojo.....	30
2.4.5 Microscopio Electrónico de Transmisión (TEM)	31
2.4.6 Espectrometría Infrarroja por Transformada de Fourier (FTIR)	32
2.4.7 Absorbancia en UV-Visible.....	33
2.4.8 Fotografías de polvos luminiscentes.....	34
Capítulo 3. Resultados	
3.1 Nanopartículas luminiscentes.....	35
3.1.1 Difracción de rayos-X (XRD)	35
3.1.2 Catodoluminiscencia (CL)	38
3.1.3 Fotoluminiscencia en UV-Visible.....	42
3.1.4 Fotoluminiscencia en infrarrojo.....	46
3.1.5 Microscopio Electrónico de Transmisión (TEM).....	49
3.1.5.1 Imágenes.....	49
3.1.5.2 Histograma de distribución.....	51
3.1.6 Fotografías de nanopartículas luminiscentes.....	53
3.1.7 Sensibilidad térmica.....	55
3.2 Nanomateriales optomagnéticos.....	57
3.2.1 Difracción de rayos-X (XRD).....	57
3.2.2 Catodoluminiscencia (CL).....	57
3.2.3 Fotoluminiscencia en infrarrojo.....	59
3.2.4 Espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FTIR).....	60
3.2.5 Microscopía electrónica por transmisión.....	61
3.2.5.1 Imágenes.....	61
3.2.5.2 Histogramas de distribución.....	62
3.2.5.3 Análisis de espectroscopía de energía dispersiva (EDS).....	63
3.2.6 Fotografías de nanopartículas optomagnéticas.....	65
3.3 Ensayo de toxicidad <i>in-vitro</i>	65
3.3.1 Ensayo de proliferación celular para la línea celular B16-F1.....	65
3.3.2 Evaluación de citotoxicidad de nanopartículas optomagnéticas en la línea celular B16-F1.....	66
3.3.3 Evaluación de citotoxicidad de nanopartículas optomagnéticas en la línea celular 293T.....	68
Capítulos 4. Conclusiones.....	70

Capítulo 5. Perspectivas.....	72
Literatura citada.....	73
Anexos.....	78

Lista de figuras

Figura	Página
1	Incidencia de cáncer a nivel mundial..... 2
2	Representación estructural de la piel 3
3	Mortalidad por cáncer de piel..... 3
4	Mapas digitales corporales mediante microscopía epiluminiscencia digital..... 5
5	Esquematzación del proceso de luminiscencia..... 11
6	Esquematzación visual de las nanopartículas optomagnéticas..... 15
7	Esquematzación de la síntesis de materiales luminiscentes por el método de sol-gel..... 21
8	Esquematzación de la fabricación de nanopartículas optomagnéticas mediante el proceso de Stöber modificado 23
9	Representación esquemática de la Ley de Bragg..... 26
10	Interacción del haz de electrones al material de análisis..... 28
11	Diagrama de Jablonski sobre proceso de fotoluminiscencia en un material semiconductor..... 29
12	Diagrama generalizado de la estructura interna del microscopio electrónico de transmisión..... 31
13	Celda de reflectancia total atenuada en FTIR..... 32
14	Comparación de difractogramas de rayos-X de los nanomateriales de $\text{YVO}_4:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}$ 36
15	Comparación de difractogramas de rayos-X de los nanomateriales de $\text{LaVO}_4:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}$.. 37
16	Comparación de difractogramas de rayos-X de los nanomateriales de $\text{YAG}:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}$ 37
17	Comparación de difractogramas de rayos-X de los nanomateriales de $\text{Gd}_2\text{O}_3:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}$.. 38
18	Emisiones por catodoluminiscencia de los materiales de $\text{YVO}_4:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}$ 40
19	Emisiones por catodoluminiscencia de los materiales de $\text{LaVO}_4:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}$ 40
20	Emisiones por catodoluminiscencia de los materiales de $\text{YAG}:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}$ 41
21	Emisiones por catodoluminiscencia de los materiales de $\text{Gd}_2\text{O}_3:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}$ 41
22	Espectros de excitación y emisión en el espectro UV-Vis para los materiales de $\text{YVO}_4:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}$ 44
23	Espectros de excitación y emisión en el espectro UV-Vis para los materiales de $\text{LaVO}_4:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}$ 44
24	Espectros de excitación y emisión en el espectro UV-Vis para los materiales de $\text{YAG}:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}$ 45
25	Espectros de excitación y emisión en el espectro UV-Vis para los materiales de $\text{Gd}_2\text{O}_3:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}$ 45
26	Emisiones en IR de los materiales de $\text{YVO}_4:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}$ 47
27	Emisiones en IR de los materiales de $\text{LaVO}_4:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}$ 48
28	Emisiones en IR de los materiales de $\text{YAG}:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}$ 48
29	Emisiones en IR de los materiales de $\text{Gd}_2\text{O}_3:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}$ 49
30	Imágenes de TEM correspondientes a $\text{YVO}_4:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}$ 50
31	Imágenes de TEM correspondientes a $\text{LaVO}_4:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}$ 50

32	Imágenes de TEM correspondientes a YAG:Nd ³⁺ ,Eu ³⁺	51
33	Imágenes de TEM correspondientes a Gd ₂ O ₃ :Nd ³⁺ ,Eu ³⁺	51
34	Histogramas de distribución de tamaño para las nanopartículas luminiscentes.....	52
35	Imágenes fotográficas correspondientes al material de YVO ₄ :Nd ³⁺ ,Eu ³⁺	53
36	Imágenes fotográficas correspondientes al material de LaVO ₄ :Nd ³⁺ ,Eu ³⁺	54
37	Imágenes fotográficas correspondientes al material de YAG:Nd ³⁺ ,Eu ³⁺	54
38	Imágenes fotográficas correspondientes al material de Gd ₂ O ₃ :Nd ³⁺ ,Eu ³⁺	54
39	Emisión en IR del material Y ₃ Al ₅ O ₁₂ :Nd ³⁺ ,Eu ³⁺ a (1 %, 3 %) bajo diferentes temperaturas	55
40	Emisión en IR del material Gd ₂ O ₃ :Nd ³⁺ ,Eu ³⁺ a (2 %, 3 %) bajo diferentes temperaturas...	56
41	Emisión en IR del material Gd ₂ O ₃ :Nd ³⁺ ,Eu ³⁺ a (2 %, 3 %) bajo diferentes temperaturas sin señal de ruido.....	56
42	Difractogramas de rayos-X de los nanomateriales de Gd ₂ O ₃ :Nd ³⁺ ,Eu ³⁺ @Fe ₃ O ₄ @SiO ₂	57
43	Emisiones por catodoluminiscencia de los materiales Gd ₂ O ₃ :Nd ³⁺ ,Eu ³⁺ @Fe ₃ O ₄ @SiO ₂	58
44	Emisiones en IR de los materiales de Gd ₂ O ₃ :Nd ³⁺ ,Eu ³⁺ @Fe ₃ O ₄ @SiO ₂	59
45	Espectros de FTIR de los materiales de Gd ₂ O ₃ :Nd ³⁺ ,Eu ³⁺ @Fe ₃ O ₄ @SiO ₂	60
46	Imágenes de TEM correspondientes a Gd ₂ O ₃ :Nd ³⁺ ,Eu ³⁺ @Fe ₃ O ₄ @SiO ₂	61
47	Histogramas de distribución de tamaño para Gd ₂ O ₃ :Nd ³⁺ ,Eu ³⁺ @Fe ₃ O ₄ @SiO ₂	62
48	Imagen de TEM correspondiente a Gd ₂ O ₃ :Nd ³⁺ ,Eu ³⁺ @Fe ₃ O ₄ @SiO ₂	64
49	Composición elemental por TEM correspondientes al material de Gd ₂ O ₃ :Nd ³⁺ ,Eu ³⁺ @Fe ₃ O ₄ @SiO ₂ de [4:1].....	64
50	Imágenes fotográficas correspondientes a Gd ₂ O ₃ :Nd ³⁺ ,Eu ³⁺ @Fe ₃ O ₄ @SiO ₂	65
51	Ensayo de viabilidad celular mediante de MTT para la línea celular B16-F1.....	66
52	Evaluación de citotoxicidad por 24 horas mediante MTT en la línea celular B16-F1.....	67
53	Evaluación de citotoxicidad por 24 horas mediante MTT con lavado en la línea celular B16-F1.....	68
54	Ensayo de citotoxicidad por 24 horas mediante MTT en la línea celular 293T.....	69
55	Imagen de TEM reportada por SkySpring® de nanopartículas de Fe ₃ O ₄	78

Lista de tablas

Tabla		Página
1	Clasificación de estadios para melanoma.....	7
2	Porcentajes de co-dopajes para cada material.....	19
3	Tratamiento térmico para cada material.....	21
4	Proporción de materiales para la fabricación de nanopartículas optomagnéticas.....	22
5	Concentraciones celulares para ensayo de viabilidad.....	24
6	Concentración para el tratamiento con nanopartículas.....	25
7	Longitudes de onda específicas para cada nanomaterial.....	30
8	Precusores para la síntesis de nanopartículas luminiscentes.....	77

Capítulo 1. Introducción

1.1 Cáncer

El cáncer es una de las principales causas de muerte a nivel mundial. Estimaciones realizadas por la Organización Mundial de Salud (OMS) en 2015, demostraron que el cáncer es una de las principales causas de muerte antes de los 70 años. El cáncer se define como la proliferación o crecimiento anormal de células, las cuales dejan de responder a las señales de paro de crecimiento y adquieren autonomía proliferando sin control. Se replican a una mayor velocidad que las células normales, provocando un desequilibrio en el suministro de nutrientes y en la eliminación de productos de desechos metabólicos. Dicha proliferación anormal conlleva a una transformación del tejido, generando tumores con la capacidad de diseminarse a otros tejidos. En 2018 la OMS reportó que el cáncer afectó a nivel mundial a más de 18 millones de personas y ocasionó más de 9.5 millones de muertes. Para el caso de México, la incidencia fue de 147,000 casos para ese año con una mortalidad de más de 78,000 personas (Bray et al., 2018) (Hanahan and Weinberg, 2011).

Existen dos tipos de tumores: los tumores malignos y los tumores benignos. En algunos casos, los tumores malignos las células cancerosas se desprenden de estos cúmulos y se mueven a través del sistema linfático y/o del sistema circulatorio a distintas partes del cuerpo humano; Esto puede formar nuevos tumores en un proceso conocido como metástasis. En el caso de los tumores benignos, no se extienden a tejidos lejanos o cercanos (Alberts y Bray, 2006). La diseminación en el cáncer ocasiona alrededor del 90 % de las muertes ocurridas por cáncer (Mehlen and Puisieux, 2006), debido a esto, es importante el desarrollo de nuevas tecnologías para detección temprana del cáncer y agentes terapéuticos.

1.1.1 Cáncer de piel

La piel es el órgano más grande del cuerpo humano y estadísticas elaboradas en 2018 por GLOBOCAN en colaboración con la Agencia Internacional para la Investigación de Cáncer (IARC); Han reportado que el cáncer de piel ocupa el tercer lugar en incidencia a nivel mundial, seguido de cáncer de pulmón y cáncer de mama (**Figura 1**); Así afectando a 1'329,779 personas, correspondiente a un porcentaje de incidencia neto del 7.4 %, de las cuales fallecen 125,867 personas, que representan el 1.3 %.

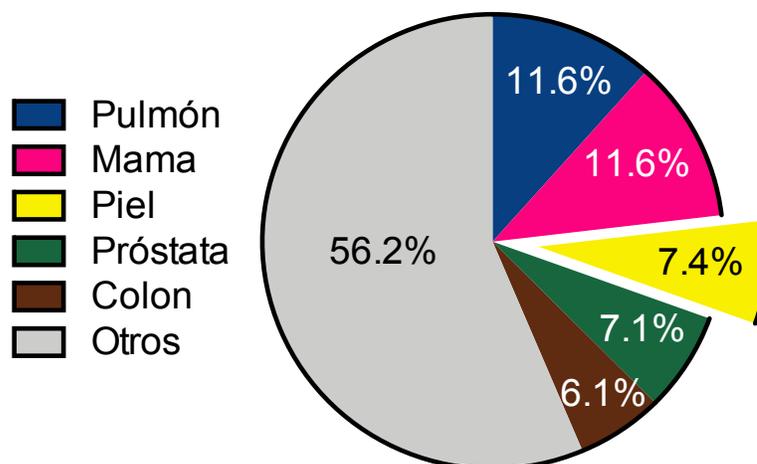


Figura 1. Incidencia de cáncer a nivel mundial. Se muestran los 5 tipos de cáncer con mayor incidencia, donde el cáncer de piel ocupa el tercer lugar. (World Health Organization, 2019)

Por otra parte, la piel protege al cuerpo humano contra el calor, luz solar, lesiones e infecciones. Ayuda también a controlar la temperatura del cuerpo y almacena agua, grasa y vitamina D. La piel tiene varias capas, pero las dos principales son la epidermis (capa superior o externa) y la dermis (capa inferior o interna). El cáncer de piel comienza en la epidermis que está compuesta por tres tipos de células (**Figura 2**) (Casariego and Baudo, 2010):

- Células escamosas: son células delgadas y planas que forman la capa superior de la epidermis.
- Células basales: células redondas debajo de las células escamosas.
- Melanocitos: células que producen melanina y se encuentran en la parte inferior de la epidermis. La melanina es el pigmento que da el color natural a la piel. Cuando la piel está expuesta al sol, los melanocitos producen más pigmento y hacen que la piel se oscurezca.

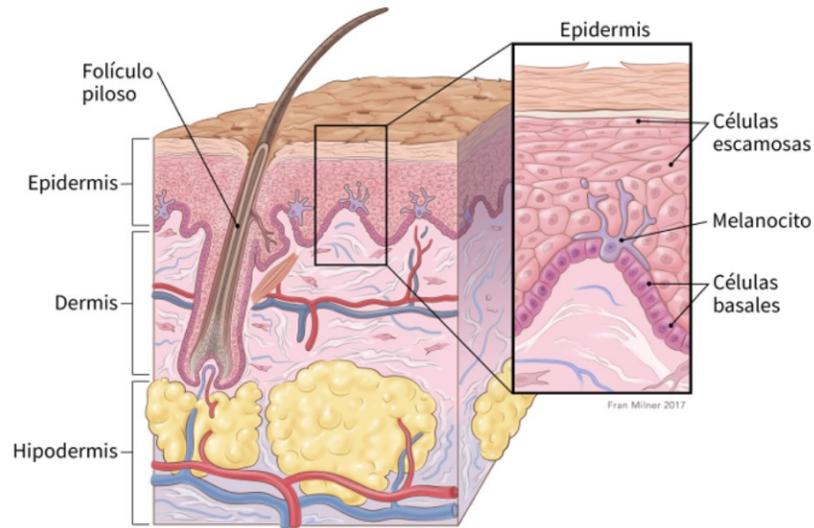


Figura 2 . Representación estructural de la piel. Conformada por epidermis, dermis e hipodermis. (American Cancer Society, 2019)

El cáncer de piel se divide en dos tipos: no-melanoma y melanoma. Entre cáncer de piel más común es **no-melanoma** que involucra el mal funcionamiento de células basales y células escamosas con una incidencia del 78 % y una mortalidad del 52 %. Mientras que el tipo **melanoma**, involucra el mal funcionamiento de los melanocitos y es más agresivo. Lo anterior se ve reflejado en el porcentaje de mortalidad del 48 %, aunque su incidencia es de solo del 22 % (**Figura 3**) (Bray et al., 2018).

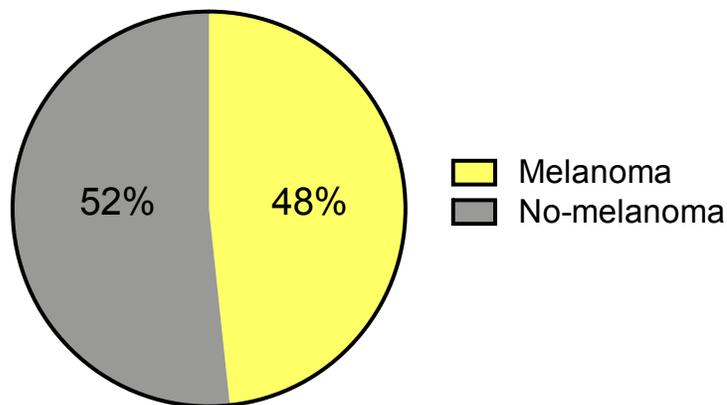


Figura 3 Mortalidad por cáncer de piel. Englobando los dos subtipos de cáncer de piel, melanoma y no-melanoma. (World Health Organization, 2019)

El melanoma es la neoplasia más maligna de la piel debido a su facilidad de diseminación a otros órganos principalmente a hígado, pulmones, huesos y cerebro, es frecuente en personas jóvenes y su cuya incidencia aumenta cada año (Gallegos Hernández and Nieweg, 2014).

Los principales factores de riesgo a cáncer de piel tipo melanoma son (Casariego and Baudo, 2010)(Baranowski, Yeung, Chen, Gillespie, and Goodman, 2019):

- Historial genético: antecedentes familiares de lunares anormales o padecimiento familiar de melanoma.
- Aumento en nevos displásicos, es decir nuevos lunares cuya apariencia es diferente a lunares comunes.
- Exposición solar y radiación UV: la radiación UVB (entre los 290 y 320 nm) es parcialmente filtrada por la capa de ozono, pero puede penetrar hasta la capa basal de la epidermis e inducir alteraciones cancerígenas en las células. También está la radiación UVA (entre 320 a 400 nm), que no es filtrada por el ozono y es la principal responsable del bronceado solar, de igual manera del envejecimiento prematuro. Sin embargo, es menos agresivo que la radiación UVB.

1.2 Técnica actual de detección y tratamientos

1.2.1 Detección y diagnóstico de melanoma

El método de detección más común del cáncer de piel se fundamenta en la observación visual de las lesiones sospechosas con las características “**ABCDE**” que significan:

- **A**simetría
- **B**ordes irregulares o poco definidos
- **C**olor irregular (depende de la zona localizada del lunar pueden ser de color: rojo, blanco, café claro, café oscuro, azul grisáceo y negro)
- **D**íámetro (mayor a 5 mm)

- Evolución (cambios morfológicos)

No todas las lesiones pigmentadas presentan los 5 parámetros, pero es la combinación de estos es lo que hace a una lesión sospechosa (Borge, 2013).

Para la evaluación de la evolución de los melanomas, se utiliza la dermatoscopia. Es un equipo de diagnóstico por imagen no invasiva. El cuál, proporciona al médico una visualización de las estructuras pigmentadas, el dermatoscopio cambia instantáneamente entre los modos de polarización del dispositivo. Esta técnica permite el mapeo corporal para la localización de lesiones mediante imágenes. Con esto se hace un control preciso para detectar cambios mínimos en la piel (**Figura 4**) (De La Fuente-García and Ocampo-Candiani, 2010).

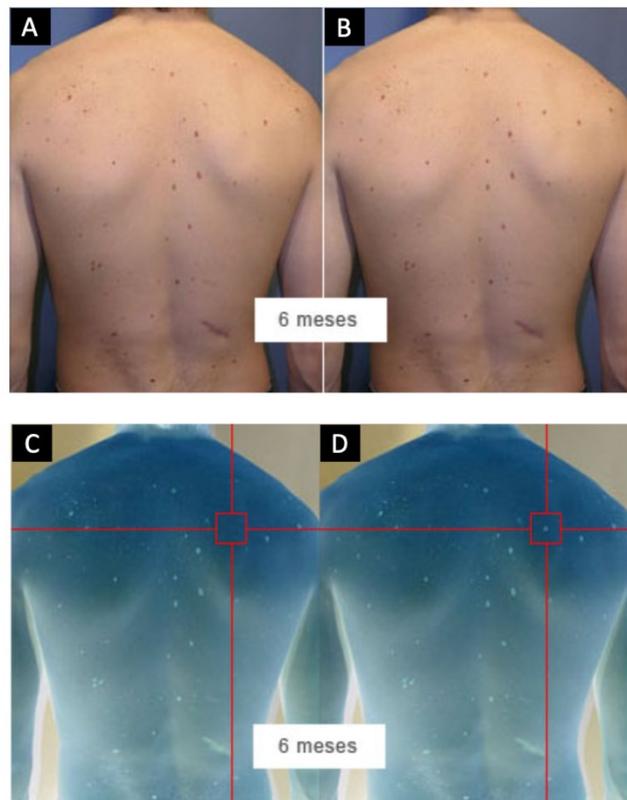


Figura 4. Mapas digitales corporales mediante dermatoscopia. Se observan fotografías de un paciente con antecedentes de melanoma *in-situ* en la zona lumbar derecha y múltiples lesiones melanocíticas sospechosas. (A, C) día inicial (cero), (B, D) seis meses después con la observación de un nevo displásico (lunar). (Puig, 2019)

Sin embargo, el diagnóstico del melanoma exige, de forma inexcusable, el estudio histopatológico para la confirmación del diagnóstico de melanoma mediante una biopsia. Esto consiste en la extracción completa de la lesión sospechosa para su posterior análisis en laboratorio y a su vez la confirmación de tumor benigno o maligno a detalle. En este estudio histopatológico se dan como resultados (De La Fuente-García and Ocampo-Candiani, 2010) (Lozano, 2004):

- Grosor máximo o grosor de Breslow: indica la profundidad en la piel que ha sido invadida por el tumor y se mide en milímetros.
- Índice mitótico en caso de un grosor menor a 1 mm: indica la velocidad a la que se dividen las células de melanoma.
- Presencia o ausencia de úlceras: indica que el melanoma está invadiendo la piel suprayacente.
- Presencia y extensión de la regresión del tumor: en algunas ocasiones, el patólogo observa signos que indican que el tumor ha sufrido una regresión en algunas zonas de la biopsia, significa que el tumor era más grande.
- Márgenes positivos o negativos: el patólogo comprueba si se ha extirpado el tumor completo analizando si está totalmente rodeado por tejido sano.
- Invasión linfovascular: supone la existencia de células tumorales en vasos sanguíneos y linfáticos, es decir que tiene una probabilidad de metástasis a otros órganos.
- Análisis de mutaciones existentes en células tumorales: para pacientes cuyo melanoma se ha diseminado, se busca la presencia o ausencia de la mutación BRAF, NRAS (mutaciones bien conocidas para melanoma).

Mediante los resultados del estudio histopatológico y confirmado el diagnóstico de melanoma, se genera una estadificación de la lesión; esto es de suma importancia debido a que permite clasificar el cáncer para un posterior tratamiento (**Tabla 1**) (Casariego and Baudo, 2010)(IMSS, 2015) (Staius Muller, van Leeuwen, Borgstein, Pijpers, and Meijer, 1999).

Tabla 1. Clasificación de estadios para melanoma. Descripción de guías médicas utilizadas por el personal de salud pública.

Estadio	Definición
Estadio 0 (Melanoma <i>in situ</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • El tumor se limita a la epidermis y no se ha expandido a la dermis. • No hay células tumorales en los ganglios linfáticos.
Estadio I	<ul style="list-style-type: none"> • El espesor del tumor es inferior a 2 mm sin úlceras o inferior a 1 mm, pero con úlceras o ha invadido la capa inferior de la dermis (dermis reticular o grasa subcutánea). • No hay células tumorales en los ganglios linfáticos. • Se divide en: IA y IB, de acuerdo con la combinación de espesor, profundidad de la invasión en la dermis y presencia o no de úlceras.
Estadio II	<ul style="list-style-type: none"> • El espesor del tumor es superior a 1 mm con úlceras o superior a 2 mm (con o sin úlceras). • No hay células tumorales en los ganglios linfáticos. • Se divide en: IIA, IIB, IIC, de acuerdo con la combinación de espesor y presencia o ausencia de úlceras.
Estadio III	<ul style="list-style-type: none"> • Independientemente del espesor del tumor y de la presencia de úlceras, el tumor se ha extendido a ganglios linfáticos o hay células tumorales a menos de 2 cm con respecto al tumor inicial (metástasis satélite) o en el recorrido desde el tumor inicial a los ganglios linfáticos (metástasis en tránsito) • Se divide en: IIIA, IIIB, IIIC, de acuerdo con su ubicación, el número y extensión de metástasis locorregionales (metástasis: a ganglios linfáticos, satélite, en tránsito) a las que se hayan extendido las células tumorales.
Estadio IV	<ul style="list-style-type: none"> • El tumor se ha extendido: a partes de la piel o de los ganglios linfáticos más allá de los ganglios linfáticos regionales o a otros órganos como hígado, pulmones o cerebro.

Para pacientes en el estadio III y IV por metástasis clínicas en tránsito es necesario evaluar por algún método de imagen como: tomografía computarizada (TC), tomografía por emisión de positrones (PET) o resonancia magnética (RM) con el objeto de visualizar tumores en otros órganos debido a que no existen marcadores séricos para melanoma. Todo esto se realiza con el fin de obtener el estadio que mejor se adecua al paciente para su pertinente tratamiento (Kimlin et al., 2019).

1.2.2 Tratamientos

Existen diferentes tratamientos, pero no todos son efectivos para los pacientes, todo esto depende de la etapa/estadio en que se encuentre cada paciente (Wickremesekera et al., 2019). Algunos de ellos son:

- **Cirugía:** consiste en la remoción total del tumor. Es el único tratamiento que ha demostrado por sí solo una eficacia próxima del 100 %, dependiendo del estadio evolutivo.
- **Quimioterapia:** es la administración de sustancias químicas para la eliminación de células cancerosas. Para melanoma se utiliza: decarbazina, temozolamida, paclitaxel, fotemustina, carboplatino, cisplatino o vindesina.
- **Radioterapia:** es la utilización de rayos-X para dañar y eliminar células cancerosas. Se produce mediante una fuente externa y se dirige hacia el tumor o los ganglios linfáticos.
- **Inmunoterapia:** es la administración de anticuerpos específicos que ayuda al sistema inmunitario a combatir el melanoma. Algunos ejemplos específicos son las citocinas como interleucina-2 e interferón-alfa (Wickremesekera et al., 2019).

Sin embargo, todos estos tratamientos tienen efectos secundarios como: anemia, alopecia, fatiga, náuseas y vómitos, problemas de memoria, sangrado y moretones, falta de apetito, estreñimiento, cambios en la piel y uñas, dolor, entre otros. Debido a todos estos efectos colaterales de los tratamientos actuales, se están investigando en las áreas de nanociencias la creación de nuevos tratamientos de diagnóstico y terapias específicas (National Institute of Health, 2015).

1.3 Uso de nanotecnología en imágenes de diagnóstico y terapias clínicas

La utilización de nanotecnología en el cáncer constituye un área interdisciplinaria que comprende la física, química, biología, ingeniería y medicina, para producir diversas aplicaciones como imagen molecular, diagnóstico molecular y la terapia enfocada a nivel celular (Nie, Xing, Kim, and Simons, 2007). Con la nanociencia y nanotecnología, se estudian materiales de dimensiones desde un nanómetro (mil millonésima parte de un milímetro) hasta 100 nanómetros cuya interacción con sistemas biológicos (llamados biomateriales) a nivel atómico y supramolecular faciliten la detección, el diagnóstico y el tratamiento de distintos tipos de cáncer (Nagarajan and Zhang, 2011).

Una de las aplicaciones de la nanotecnología en biomedicina es la creación de nanomateriales con superficies que puedan ser modificadas químicamente para adjuntar moléculas que sean biocompatibles. De tal manera, que estos nanomateriales se pueden ser utilizados como vehículos para el suministro dirigido de fármacos, bioetiquetadores fluorescentes a escala molecular, agentes de contraste o biosensores para identificar y tratar las células cancerosas directamente. En otras palabras, los nanomateriales que se funcionalizan en la superficie al estar en contacto con las células se unen a ellas por afinidad, lo cual permite que el tratamiento del cáncer se pueda ser dirigido al tumor específico y, así, reducir el daño a células sanas (McNeil, 2005)(Jain, Fournier, et al., 2018).

La activación de los nanomateriales diseñados como agentes de tratamiento o diagnóstico puede realizarse empleando diferentes fuentes de energía como electricidad, campos magnéticos, incremento local de la temperatura, luz, etc. En el caso de activación utilizando longitudes de onda específicas, éstas que tienen que ser elegidas cuidadosamente (Sengar et al., 2018). Existe una gran absorción de luz por parte de ciertos componentes en los tejidos biológicos, principalmente la hemoglobina y la desoxihemoglobina, por lo que es necesario recurrir a bandas/intervalos de excitación y emisión que se encuentren en el infrarrojo, concretamente en los intervalos espectrales conocidos como ventanas biológicas.

La primera ventana biológica está en el rango de 750-950 nm, la segunda situada en el rango de 1000-1350 nm y, por último, la tercera en la región 1500-1800 nm. En estas regiones la absorción de tejidos biológicos es menor y con esto es posible optimizar la relación de señal y ruido, para alcanzar profundidades de penetración superiores al centímetro (Ntziachristos, Ripoll, and Weissleder, 2002).

Es muy importante considerar las ventanas biológicas de absorción y emisión para el desarrollo de materiales luminiscentes con aplicaciones biomédicas para evitar posibles interferencias entre los materiales luminiscentes y los tejidos biológicos. Teniendo en cuenta lo anterior, el uso de nanopartículas luminiscentes (LNPs) como NPs dopadas con iones de tierras raras tienen como ventaja: tamaño controlable, espectros de fotoluminiscencia ajustables, resistencia al ambiente, entre otros (Stadius Muller et al., 1999).

Por otro lado, existen interferencias de emisión de los materiales luminiscentes y de los propios tejidos biológicos. Ya que, los tejidos biológicos absorben la luz por ciertos componentes, principalmente como: hemoglobina y desoxihemoglobina. Por lo que, es necesario recurrir a bandas/rango de excitación y emisión que se encuentren en el infrarrojo, concretamente en los rangos espectrales conocidos como ventanas biológicas. Debido a que en los rangos de las ventanas biológicas la absorción de tejidos biológicos es menor y con esto es posible optimizar la relación de señal y ruido. La primera ventana biológica está en el rango de 750-950 nm, la segunda situada en el rango de 1000-1350 nm y, por último, la tercera en la región 1500-1800 nm (Ntziachristos et al., 2002).

1.4 Luminiscencia

La luminiscencia es un fenómeno físico que presentan algunos materiales de emitir luz cuando son sometidos a determinada energía de excitación. Los materiales que presentan este fenómeno son llamados materiales luminiscentes. Existen diferentes tipos de luminiscencia de acuerdo con la fuente externa de energía aplicada (Lucas, Lucas, Le Mercier, Rollat, and Davenport, 2015):

- Fotones → Fotoluminiscencia
- Electrones → Catodoluminiscencia
- Campo eléctrico → Electroluminiscencia
- Reacción química → Quimioluminiscencia
- Fuerza mecánica → Triboluminiscencia
- Calor, radiación ionizante → Termoluminiscencia

Un material luminiscente convierte ciertos tipos de energía en radiación electromagnética. Esta radiación se encuentra usualmente en el intervalo visible, pero puede estar también en otros intervalos espectrales, como el ultravioleta y el infrarrojo. Para que el fenómeno de luminiscencia pueda ocurrir, el material luminiscente deberá estar formado por una red anfitriona, que generalmente está compuesta por un nitrato, un sulfato o un óxido y al menos con un ion activador de algún elemento perteneciente a los lantánidos o mejor conocidos como tierras raras. Cuando este ion activador absorbe la radiación, ocasiona un estado excitado del electrón. Este es impulsado de su estado inicial o también llamado estado basal, al siguiente nivel de energía. Al regresar el electrón a su estado base emite fotones en forma de luz. En este proceso, también existe una liberación de fonones, en menor cantidad que se presenta como vibraciones de la red cristalina (**Figura 5**) (Blasse & Grabmaier, 1994).

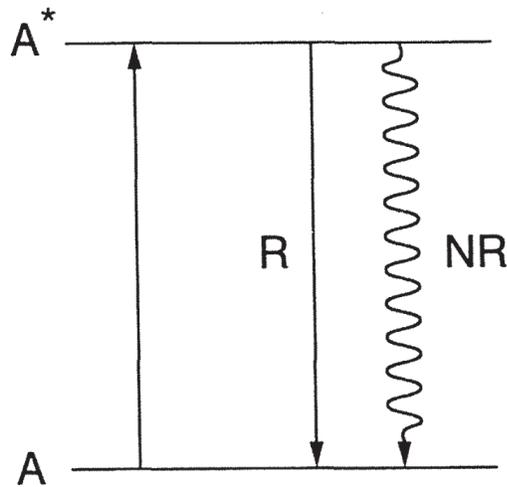


Figura 5. Esquematización del proceso de luminiscencia. Donde al excitar al material luminiscente, formado por una red anfitriona con impurezas o iones activadores. Este, absorbe una energía de excitación, que va del estado base (A) al estado excitado (A*); y al decaer/regresar al estado base, emite energía radiativa (R) en forma de fotones y no radiativa (NR) en forma de fonones. (Blasse and Grabmaier, 1994)

Por otro lado, se han reportado trabajos donde ciertos nanomateriales luminiscentes son capaces de censurar la temperatura a nivel celular. El granate de itrio y aluminio (YAG, por sus siglas en inglés Yttrium Aluminum Garnet) dopado con neodimio como nanopartículas (60 nm) es altamente eficaz en la medición de la temperatura local monitoreando el cambio en su intensidad lumínica. A estas nanopartículas por su aplicación y similitud se ha renombrado como nanotermómetros. La ventaja del uso de este nanomaterial, es que se excita en el infrarrojo cercano y emite en esa misma región, que coincide con la primera ventana biológica (750-950 nm); la cuál es importante debido a que es una región espectral donde la transparencia

de los tejidos vivos es alta, debido a su baja absorción óptica. En consecuencia, los iones de neodimio ofrecen la posibilidad de imágenes de luminiscencia de tejidos profundos y detección térmica (Pedroni et al., 2017)(Benayas et al., 2015).

Así mismo, se han reportado otros nanomateriales luminiscentes como posibles candidatos para nanotermómetros como: óxido de gadolinio dopado con neodimio ($Gd_2O_3:Nd^{3+}$), ya que su morfología es de nanorrodillos y presenta sensibilidad térmica (Sangeetha Balabhadra et al., 2015). El ortovanadato de itrio dopado con neodimio ($YVO_4:Nd^{3+}$) presenta sensibilidad térmica y la emisión en el infrarrojo, coincidiendo con la primera y segunda ventana biológica (Kolesnikov, Golyeva, Kurochkin, Lähderanta, and Mikhailov, 2016).

Finalmente, en los últimos años, ha aumentado el interés por la fabricación de nuevos materiales dopados con iones de tierras raras, con emisión en el infrarrojo. Debido a su prometedora aplicación biomédica como termómetros, por lo que, en la literatura existen más de mil artículos sobre “nanotermómetros” de los cuáles se siguen realizando pruebas termosensibles, *in-vitro* y *ex-vivo*, con la finalidad de la obtención del nanomaterial con una mejor eficiencia termosensible, morfológica, tamaño y biocompatibilidad (Quintanilla and Liz-Marzán, 2018a).

1.5 Nanopartículas magnéticas

El magnetismo es un fenómeno natural por el cual algunos objetos producen fuerza de atracción o repulsión sobre otros materiales. Las nanopartículas magnéticas (MNPs) exhiben una gran área superficial debido a su dimensión. Esto les permite ser funcionalizadas con el fin de crear una biocompatibilidad con tejido biológico, obteniendo una baja toxicidad y pueden ser toleradas por el organismo humano. Dichas características, las convierten en una posible herramienta de la biomedicina como agentes de contraste en resonancia magnética y sistemas transportadores de fármacos, entre otros (Lee et al., 2011)(Owens, 2015) .

Las características más importantes de las nanopartículas magnéticas son (Pankhurst, Connolly, Jones, and Dobson, 2003)(Zhukov, 2016):

- Control de tamaño en un intervalo de 1 a 100 nm, mediante la síntesis.

- Al ser magnéticas pueden ser manipuladas mediante un gradiente de campo magnético externo. Con la capacidad de “responder a distancia” y la combinación con la propiedad intrínseca de un campo magnético al penetrar el tejido humano. Esto con la facilidad de utilizarse para el transporte y/o inmovilización de estas nanopartículas por el cuerpo humano.
- Las nanopartículas magnéticas pueden entrar en resonancia como respuesta a un campo magnético. Es decir, las nanopartículas pueden calentarse y ser usadas como agentes de hipertermia; en otras palabras, las nanopartículas pueden transmitir energía térmica dañando entidades biológicas (tumores) o para aumentar la eficiencia de la quimioterapia y radioterapia (ablación térmica).

Por otra parte, en medicina se refieren a ablación térmica como, el procedimiento en donde se utiliza calor para la extirpación de cualquier órgano, tumor o parte del cuerpo. Las ventajas de ablación térmica sobre la remoción del tejido por cirugía son invasividad mínima y tiempo de recuperación menor. Esta aproximación también permite tratar tumores que se encuentran en lugares que no pueden ser removidos quirúrgicamente. El factor clave para la ablación térmica de células cancerosas es exceder de manera confiable el umbral de resistencia de calor que tiene la célula. El umbral de calor para destruir células individuales no es necesariamente el calor necesario para elevar la temperatura de toda la célula, sino que puede ser menor si se induce un daño localizado a sub-compartimientos de la célula, siendo el umbral terapéutico es de 42 °C durante 30 minutos o más.

Por lo que, las nanopartículas magnéticas al ser introducidas en sistemas biológicos, permitirán inducir calor, a partir de un campo magnético externo. Con esto, dañando y causando muerte celular en la célula.(Xu et al., 2012)(Figuerola, Di Corato, Manna, and Pellegrino, 2010).

La generación de calor mediante el uso de nanopartículas magnéticas está en función de los dipolos magnéticos atómicos, es decir, el alineamiento con la polaridad del campo magnético. A continuación, se presentan algunos arreglos de los dipolos magnéticos, como (Harrison and Putnis, 1996)(Pankhurst et al., 2003)(Buschow, 1986):

1. **Diamagnéticos:** son aquellos átomos que no presentan electrones desapareados en sus orbitales atómicos. Sus momentos magnéticos están apareados ya que el giro de los spines se compensa, resultando átomos magnéticamente neutros. Así la susceptibilidad magnética (propiedad que mide el grado de magnetización ante un campo magnético externo aplicado) será negativa ($\chi < 0$) y un campo magnético aplicado sobre ellos se verá repelido.

2. **Paramagnéticos:** los electrones que se encuentran desapareados se orientan al aplicar un campo magnético. Esto se debe a que, en presencia del campo magnético, los spines tienden a orientarse en el estado de más baja energía, es decir en la misma dirección del campo ($\chi \approx 0$). Cuando el campo magnético se elimina, la agitación térmica fuerza a los spines a orientarse de forma aleatoria, de forma que no existe comportamiento magnético remanente.
3. **Ferrimagnéticos/ferromagnéticos:** son aquellos en los que se encuentran spines orientados en el mismo sentido del campo y otros se orientan en sentido contrario al mismo. Sin embargo, los momentos magnéticos son de distinta magnitud por lo que resulta una magnetización no nula. Exhiben un fuerte comportamiento magnético al ser sometidos a un campo magnético, y mantienen la magnetización una vez retirado el campo.
4. **Superparamagnéticos:** posee una susceptibilidad magnética elevada, propia de materiales ferro y ferrimagnéticos pero con la característica de poder invertir los spines de forma aleatoria bajo la influencia de la temperatura.

Para el caso de las nanopartículas superparamagnéticas, son monodominio, y todos los spines se orientan en una misma dirección. En cambio, los materiales ferri o ferromagnéticos se observa comportamiento cooperativo debido a que son polidominios por consecuencia tiene aumento en el tamaño (Akbarzadeh, Samiei, and Davaran, 2012)(Buschow, 1986). Por lo tanto, las nanopartículas superparamagnéticas son más susceptibles al campo magnético externo y esto conlleva a un rápido aumento en la temperatura.

1.6 Nanopartículas optomagnéticas.

Debido a las múltiples ventajas proporcionadas por un lado por los nanomateriales luminiscentes y por otro lado como nanopartículas magnéticas, se han realizado investigaciones para la combinación de ambas propiedades en un solo material, llamándolos “optomagnéticos”. Etimológicamente “opto” hace referencia a óptica, que significa el estudio de la luz, mientras que “magnético” se refiere a las propiedades de atracción o de repulsión a ciertos materiales hacia un campo magnético inducido.

Ortgies y colaboradores, reportan nanocompositos optomagnéticos para la hipertermia controlada *in-situ*. En este trabajo se describen nanopartículas dopadas con neodimio y nanopartículas magnéticas embebidas en un polímero llamado poli(ácido láctico-co-ácido glicólico) (PLGA). Con esto obtienen un composito multifuncional con la capacidad de aumentar la temperatura mediante un campo magnético externo. Midieron la temperatura a partir de la emisión del material luminiscente. Como resultado, obtuvieron necrosis en un órgano *ex-vivo* debido al aumentar en la temperatura de hasta 60 °C en presencia de un campo magnético de 32 KA/m; demostrando de esta manera, que, la encapsulación y combinación de los mencionados materiales, abren las puertas al estudio de nanoestructuras híbridas para un aumento en las aplicaciones biológicas, como los tratamientos a ciertas enfermedades clínicas (Ortgies et al., 2018).

Considerando las ventajas que proporcionan el encapsulamiento de los nanomateriales, en este trabajo se selecciona al óxido de silicio (SiO_2) para la encapsulación de nanopartículas luminiscentes y nanopartículas magnéticas (**Figura 6**) debido a sus propiedades biocompatibles como inocuidad en células *in-vitro*, estabilidad química coloidal, estabilidad a altas temperaturas. Así mismo, se ha reportado que la sílice (SiO_2) aumenta la eficiencia lumínica de los materiales luminiscentes (Cervantes-Vásquez, Contreras, and Hirata, 2013)(Kalele et al., 2005).

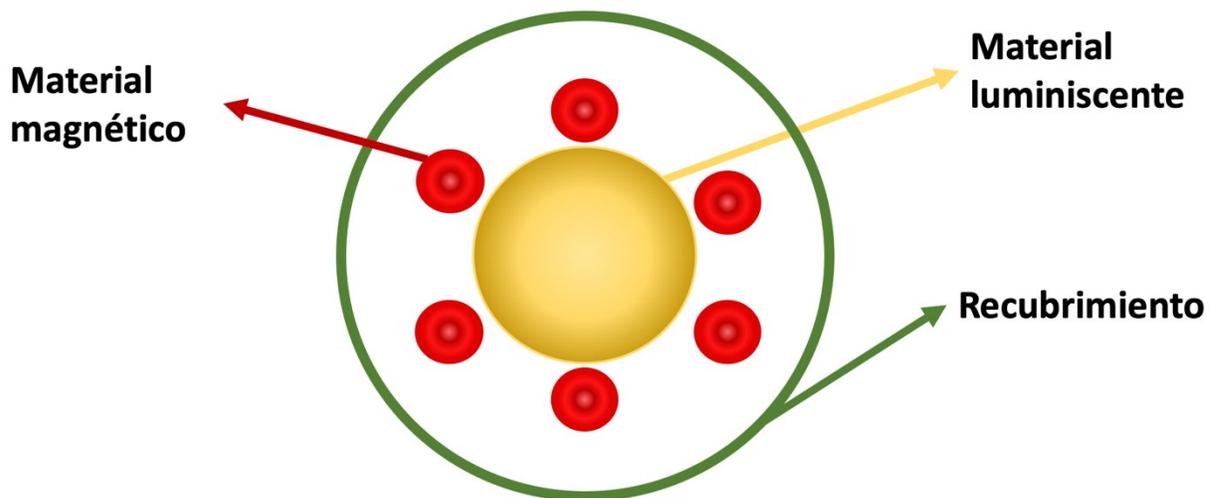


Figura 6. Esquematización visual de las nanopartículas optomagnéticas. Donde podemos observar al centro el material luminiscente y alrededor de este, nanopartículas magnéticas de menor tamaño embebidas en sílice produciendo un material optomagnético.

1.7 Justificación

El melanoma ocupa el tercer lugar en incidencia de cáncer a nivel mundial. Se estima que el 7.4 % de los cánceres corresponden a cáncer de piel. De éstos, el 48 % fallece por melanoma, esto debido a que hay una detección tardía del tumor maligno. Por lo que existe una necesidad imperante en el diseño de nuevas herramientas de diagnóstico y en el mejoramiento de las ya existentes, que permitan la reducción de estas cifras. En este trabajo se propone la fabricación de nanopartículas optomagnéticas como terapia y diagnóstico del cáncer de piel tipo melanoma, donde las nanopartículas potencialmente cumplirán con la función de termómetro y calentador con la finalidad de producir la muerte celular.

1.8 Hipótesis

Las nanopartículas de óxido de gadolinio co-dopado con neodimio y europio ($Gd_2O_3:Nd^{3+} Eu^{3+}$) combinado con magnetita (Fe_3O_4) y óxido de silicio (SiO_2) constituye un compuesto multifuncional que será usado como: marcador, nanotermómetro y nanocalentador sin producir daño en las células sanas.

1.9 Objetivos

1.9.1 Objetivo general

Fabricar y evaluar el nanomaterial optomagnético para su potencial aplicación como biomarcador y posible tratamiento a melanoma.

1.9.2 Objetivos específicos

- Sintetizar por el método de sol-gel los materiales: ortovanadato de itrio (YVO_4), ortovanadato de lantano ($LaVO_4$), granate de itrio y aluminio ($Y_3Al_5O_{12}$) y óxido de gadolinio (Gd_2O_3); a diferentes concentraciones de co-dopajes de neodimio (Nd^{3+}) y europio (Eu^{3+}).
- Caracterizar los nanomateriales utilizando técnicas espectroscópicas como: microscopía electrónica de transmisión (TEM), difracción de rayos-X (XRD), catodoluminiscencia (CL), espectroscopia UV e IR. Con la finalidad de obtener un nanomaterial con buenas propiedades fisicoquímicas y morfológicas.
- Determinar el nanomaterial las mejores propiedades fisicoquímicas y morfológicas, para su posterior combinación con nanopartículas magnéticas.
- Fabricar tres nanopartículas optomagnéticas a partir de una mezcla de nanopartículas luminiscentes y magnetita (Fe_3O_4) y recubrirlas con óxido de silicio (SiO_2).
- Caracterizar los nanomateriales optomagnéticos mediante: microscopía electrónica de transmisión, espectroscopia en IR, catodoluminiscencia, espectroscopia de energía dispersada (EDS) y espectroscopia de transmisión infrarrojo por transformada de Fourier (FTIR).
- Evaluar la intensidad de luminiscencia de los nanomateriales optomagnéticos con respecto a la temperatura en IR.
- Evaluar *in vitro* el grado de citotoxicidad de los nanomateriales optomagnéticos en las líneas celulares de: B16-F1 y 293T.

Capítulo 2. Metodología

2.1 Síntesis de nanopartículas luminiscentes

2.1.1 Redes cristalinas que se trabajó

En este proyecto, se estudió la capacidad de 4 diferentes compuestos redes cristalinas para obtener un nanomaterial con las propiedades fisicoquímicas óptimas para alcanzar una intensidad de luminiscencia alta en el espectro visible e infrarrojo y una morfología esférica o semiesférica con un tamaño menor a 150 nm.

Los siguientes materiales fueron utilizados como matriz y se doparon simultáneamente con diferentes proporciones de iones de neodimio y europio:

1. Ortovanadato de itrio (YVO_4)
2. Ortovanadato de lantano (LaVO_4)
3. Granate de itrio aluminio ($\text{Y}_3\text{Al}_5\text{O}_{12}$ o YAG)
4. Óxido de gadolinio (Gd_2O_3)

2.1.2 Porcentajes de co-dopaje para cada red cristalina

Para cada red cristalina se hizo un dopaje con diferente proporciones de iones Nd(III) y Eu(III) como se muestra en la **Tabla 2**. Las combinaciones propuestas tienen la finalidad de encontrar un material con las características que potencien la capacidad de emisión de ambos iones tanto en el espectro visible como en el infrarrojo.

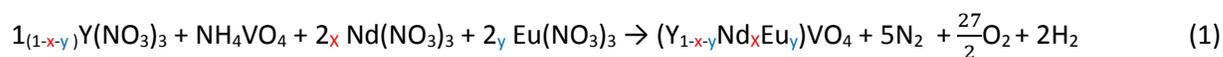
Tabla 2. Porcentajes de co-dopajes para cada material. Se presentan las diferentes combinaciones de dopaje para la posterior síntesis de los materiales luminiscentes.

Material	% Nd ³⁺	% Eu ³⁺
YVO ₄	1	3
	1	4
	1	5
LaVO ₄	1	3
	1	4
	1	5
YAG	1	3
	1	7
	1	8
Gd ₂ O ₃	2	3
	2	4
	2	5

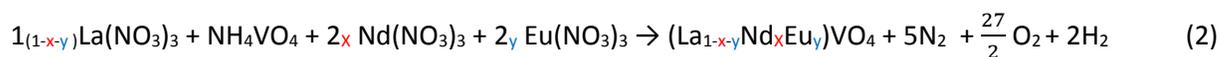
2.1.3 Ecuaciones químicas

Para cada material se estableció una relación estequiométrica por la ecuación química especificada a continuación. Se realizaron los cálculos correspondientes para obtener 2 gramos de producto final teniendo en cuenta los porcentajes de co-dopaje específicos para cada material (**Tabla 2**). Las ecuaciones químicas “x” corresponde al elemento de neodimio (Nd³⁺) y “y” a l ion europio (Eu³⁺).

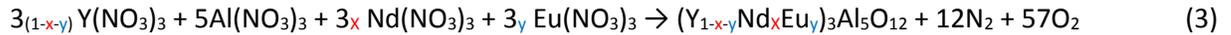
1. Ortovanadato de itrio (YVO₄)



2. Ortovanadato de lantano (LaVO₄)



3. Granate de itrio aluminio ($Y_3Al_5O_{12}$ o YAG)



4. Óxido de gadolinio (Gd_2O_3)



2.1.4 Proceso de síntesis por Sol-Gel

La síntesis por sol-gel ha sido ampliamente utilizada para la fabricación de nanomateriales ya que se puede controlar el tamaño hasta el orden de nanómetros. Este proceso consiste básicamente en la formación de redes compuestas por elementos inorgánicos obtenidos a través de dos reacciones químicas simultáneas como hidrólisis y condensación.

En general, para cada material se hizo una estimación del peso correspondiente previamente calculado (sección **2.1.3**), vertiéndolo en un vaso precipitado de 250 ml con 50 ml de ácido nítrico. Posteriormente, se hizo una agitación magnética a 400 rpm en un termoagitador marca Thermo Scientific™ durante 1 hora para disociar los precursores en el ácido. Continuando con agitación magnética, se agregó 3.28 g del agente quelante ácido nitrilotriacético (NTA) disuelto en 15 ml de agua destilada con la finalidad de crear soles, es decir una suspensión similar a una disolución pero que contiene partículas de tamaño nanométrico y se dejó reposar la solución durante 24 horas. Después, se incrementó gradualmente la temperatura hasta llegar a 80 °C, una vez alcanzada dicha temperatura, se mantuvo constante durante 2 horas para la gelificación (proceso de condensación). Pasado el tiempo se aumentó drásticamente la temperatura a 120 °C en un horno de alta temperatura marca Thermolyne 1500, obteniendo completamente un sólido (**Figura 7**) (Belman-Rodriguez, Vidal-Limon, Contreras, Oviedo, and Aguila, 2018). Se dejó reposando para disminuir la temperatura para su debida manipulación. Una vez que estuvo a temperatura ambiente, el sólido se pasó a un mortero de ágata para una breve molienda, el polvo obtenido se depositó en un crisol de porcelana con tapa, el crisol con el material sintetizado se colocó en un horno de alta temperatura para recibir un tratamiento térmico durante 3 horas. Para cada material se emplearon diferentes temperaturas para el tratamiento térmico como se muestra en la **Tabla 3**. Una vez terminado el tratamiento térmico se repitió la molienda en mortero de ágata y fue envasado y etiquetado

para su posterior caracterización. Las especificaciones de los reactivos que se utilizaron en este proyecto de investigación se encuentran la sección de **anexos A**.

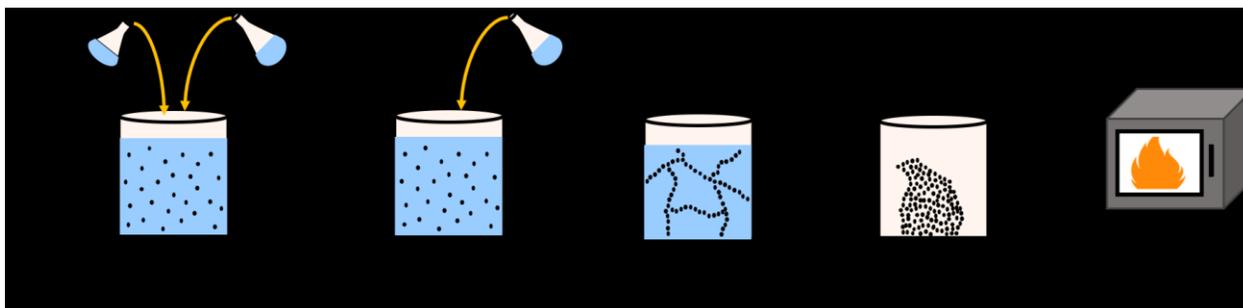


Figura 7. Esquematación de la síntesis de materiales luminiscentes por el método sol-gel. Donde los precursores se disocian y se agrega un agente quelante para la formación de un gel, por medio de calor se convierte en sólido y finalmente pasa por un tratamiento térmico.

Tabla 3. Tratamiento térmico para cada material. Se especifica la temperatura de tratamiento a la que se sometió cada material durante 3 horas después de la síntesis.

Material	Tratamiento térmico (°C)
YVO ₄	900
LaVO ₄	900
YAG	1100
Gd ₂ O ₃	1000

2.2 Fabricación de nanopartículas optomagnéticas

Las nanopartículas optomagnéticas fueron fabricadas mediante el método de Stöber modificado. Este método típicamente se ha utilizado para la síntesis de óxido de silicio, controlando el tamaño, distribución y uniformidad mediante precursores de sílice en una solución alcohólica. En este trabajo se incluyó un tratamiento hidrotermal respecto al método tradicional.

Se eligieron las nanopartículas luminiscentes de $Gd_2O_3:Nd^{3+}$, Eu^{3+} (2 %, 3 %) para su combinación con nanopartículas de magnetita (Fe_3O_4) de la empresa SkySpring® con tamaño de 10-15 nm utilizando proporciones de estos dos materiales (**Tabla 4**) embebidos en sílice.

En un vaso precipitado de 50 ml, se depositaron: las nanopartículas luminiscentes, nanopartículas magnéticas previamente pesadas según la proporción molar, junto con 80 mg de bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB) y una solución de hidróxido de sodio (NaOH) a una concentración de 5×10^{-3} M en 20 ml, se procedió a una agitación mediante una punta ultrasónica durante 30 minutos, una vez finalizado el tiempo se obtuvo un aspecto coloidal de la solución. Posteriormente se adiciona a la suspensión 6 ml de una solución al 10% v/v de tetraetoxisilano (TEOS) en metanol (CH_3OH) gota a gota mientras se mantiene constante la agitación mecánica y una temperatura de 45 °C. Al terminar la adición se dejó en reposo durante 90 minutos y nuevamente se adicionó la misma cantidad de la solución al 10 % v/v de TEOS y metanol por 90 minutos. Posteriormente, se transfirió la suspensión a una autoclave de acero inoxidable con teflón de 100 ml, para un tratamiento térmico a 120 °C durante 24 horas. Una vez obtenida la suspensión, se hicieron dos lavados con agua destilada (dH_2O), mediante centrifugación a 4000 rpm por 10 min e igualmente dos lavados con etanol (C_2H_5OH). Se dejó el precipitado en etanol y se procedió a un secado en un horno a 70 °C durante 2 horas (**Figura 8**). El producto final fue envasado y etiquetado para su posterior caracterización.

Tabla 4. Proporción de materiales para la fabricación de nanopartículas optomagnéticas. Se describen las proporciones de material luminiscente y material magnético para la fabricación de nanopartículas optomagnéticas.

	$Gd_2O_3:Nd^{3+}$, Eu^{3+} (mol)	Fe_3O_4 (mol)
Concentración 1	8	1
Concentración 2	4	1
Concentración 3	2	1

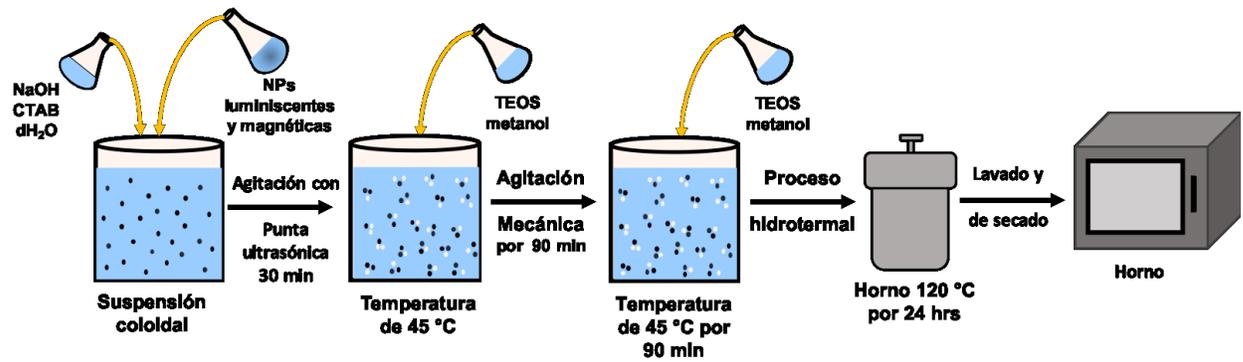


Figura 8. Esquematación de la fabricación de nanopartículas optomagnéticas mediante el proceso Stöber modificado. Las LNPs y MNPs se combinan en una suspensión donde posteriormente se agrega el agente precursor de silicio en constante agitación, pasado el tiempo se somete un tratamiento hidrotérmal y a un secado para la obtención de las OPNPs en polvo.

2.3 Toxicidad *in-vitro*

2.3.1 Cultivo celular

Se trabajó con la línea celular B16-F1, perteneciente a células de cáncer de piel del tipo melanoma de origen murino, es decir, de ratones. El medio de cultivo empleado para esta línea celular fue RPMI-1640 (Roswell Park Memorial Institute 1640, Corning) suplementado con: 1 % v/v antimicótico y antibiótico, 5 % suero bovino fetal y 10 mM HEPES. Por otro lado, se utilizó la línea celular 293T/17, células de riñón de origen humano, como células control sanas. El medio de cultivo empleado fue DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium, Corning) suplementado con 1 % v/v antimicótico y antibiótico más 10 % suero bovino fetal. Las células para cada línea celular se mantuvieron en cajas para cultivo celular de 100 mm en incubación a 37 °C en atmósfera de 5 % de CO₂ con humedad relativa del 95 %.

2.3.2 Ensayo de toxicidad *in-vitro*

Para determinar la citotoxicidad de los nanomateriales se realizó el ensayo de viabilidad celular por reducción del compuesto bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-ilo)-2,5-defeniltetrazol (MTT). Este compuesto se reduce en la célula debido a la actividad metabólica realizada por diferentes enzimas incluyendo la enzima mitocondrial succinatodeshidrogenasa y diferentes reductasas citosólicas. La forma reducida del MTT resulta en un compuesto llamado (E,Z)-5-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-1,3-difenilformazano que pertenece

a la familia de formazanos, éste es de color violeta e insoluble en agua y puede ser detectado por su absorbancia en la región visible del espectro electromagnético.

2.3.3 Ensayo de proliferación celular para la línea celular B16-F1

Se efectuó un ensayo de viabilidad celular en una microplaca de 96 pozos. Con la finalidad de estandarizar el número de células a trabajar para los ensayos de citotoxicidad, se utilizaron dos placas para el estudio a 24 y 48 horas, a diferentes concentraciones de células por cuadruplicado (*Tabla 5*).

Se cuantificó mediante MTT. Este ensayo es colorimétrico, con la finalidad de determinar la cantidad de células vivas en el medio mediante la absorbancia a 570 nm.

Tabla 5. Concentraciones celulares para ensayo de viabilidad. Se presentan el número de células que se sembraron en cada pozo para microplaca de 96 pozos para el ensayo de proliferación celular.

Concentración	Células/100 μ l por pozo
1	20,000
2	10,000
3	5,000
4	2,500
5	1,250
6	625
7	312
8	156

2.3.4 Evaluación de citotoxicidad de nanopartículas

Para conocer la citotoxicidad de las nanopartículas previamente fabricadas se hicieron estudios de viabilidad celular por medio del ensayo de colorimetría MTT.

Primeramente, se hizo el estudio de la citotoxicidad de las nanopartículas optomagnéticas, nanopartículas luminiscentes y nanopartículas magnéticas en la línea celular B16-F1 por 24 horas.

Se sembraron 8,000 células en 100 μ l por pozo, 16 horas después, se expusieron a diferentes concentraciones de nanopartículas (**Tabla 6**) por triplicado. Se dejó el tratamiento durante 24 horas, pasado el tiempo se adicionaron 20 μ l solución de MTT (5 mg/mL) y se incubó durante 4 horas. Posteriormente, se adicionó 100 μ l del buffer de lisis para parar la reacción. Después de 16 horas se realizó la lectura de absorbancia a una longitud de onda (λ) de 570 nm.

Tabla 6. Concentraciones para el tratamiento con nanopartículas. Se muestran las diferentes concentraciones de nanopartículas que se usaron para el ensayo de citotoxicidad.

Tratamiento	Concentración (μ g/mL)
1	3.125
2	6.25
3	12.5
4	25
5	50
6	100

El ensayo de citotoxicidad en la línea celular 293T con las nanopartículas optomagnéticas, nanopartículas luminiscentes y de nanopartículas magnéticas se realizó de la misma manera que los descrito para las células de melanoma murino.

Para esta línea celular se sembraron 10,000 células en 100 μ l por pozo, pasado 16 horas, se les aplicaron diferentes concentraciones de tratamiento (**Tabla 6**) por triplicado, se dejó el tratamiento durante 24 horas, pasado el tiempo se adicionó 20 μ l solución de MTT (5 mg/mL) durante 4 horas para su correcta reacción con el medio celular, posteriormente se adicionó 100 μ l del buffer de lisis para parar la reacción. Después de 16 horas se realizó la lectura de absorbancia a una longitud de onda (λ) de 570 nm.

2.4 Caracterización

2.4.1 Difracción de rayos-X (XRD)

Principio operacional del equipo: La difracción de rayos-X (XRD, por sus siglas en inglés X-Ray Diffraction) es una técnica versátil y no destructiva que permite la obtención de parámetros cristalográficos de una muestra cristalina. Mediante el patrón de difracción de rayos-X se puede conocer la estructura cristalina, su fase cristalográfica y el espaciamiento atómico de los materiales (Humphreys, 2013). La técnica consiste en incidir un haz monocromático de rayos-X sobre la muestra que se desea analizar. El fenómeno de la difracción se puede describir con la Ley de Bragg, que predice la dirección en la que se da interferencia constructiva entre haces de rayos-X dispersados coherentemente por un cristal (Atkins, Overton, Rourke, Weller, and Armstrong, 2009):

$$2d_{hkl}\sin\theta=n\lambda \quad (5)$$

Donde “ d_{hkl} ” se refiere a la distancia interplanar de los índices de Miller (hkl), “ θ ” es el ángulo entre los planos de la orientación de la red cristalina y los rayos-X incidentes, “ n ” es el orden de difracción y “ λ ” representa la longitud de onda de la radiación incidente. De manera que si dos o más haces son refractados debido a la existencia de planos cristalinos paralelos y generan interferencias constructiva, se satisface que la diferencia de camino óptico recorrido ($2d_{hkl}\sin(\theta)$) por dichos haces es múltiplo entero de la longitud de onda de la radiación incidente (**Figura 9**) (Humphreys, 2013).

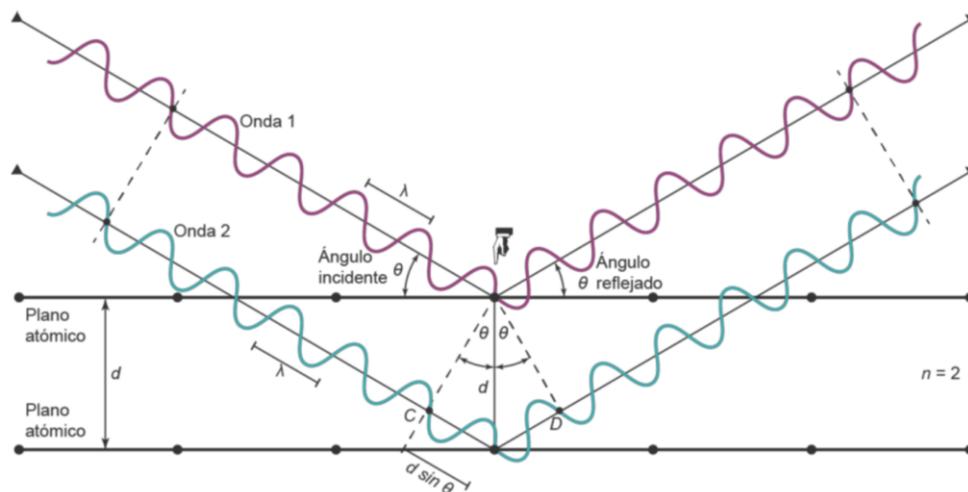


Figura 9. Representación esquemática de la Ley de Bragg. Reflexión de los rayos-X sobre la muestra. (Atkins et al., 2009)

Experimentos aplicados: Este análisis se hizo con la finalidad de identificar la estructura cristalina, así mismo, corroborar que el material que se sintetizó corresponde a la fórmula estequiométrica propuesta.

Los patrones de difracción se realizaron utilizando un difractómetro de rayos-X marca Bruker modelo D2 PHASER equipado con un tubo de cobre ($\lambda = 0.15418$ nm). Las mediciones se realizaron en el intervalo de $2\theta = 10-80^\circ$ con un tamaño de paso de 0.02 y una duración de 0.5 s por paso.

2.4.2 Catodoluminiscencia (CL)

Principio operacional del equipo: La catodoluminiscencia es un caso particular de luminiscencia en que la fuente de excitación son electrones. Es una técnica analítica no destructiva esencial para una amplia gama de aplicaciones, incluyendo semiconductores, optoelectrónica, dieléctricos y cerámicas.

La técnica de catodoluminiscencia suele implementarse en un Microscopio Electrónico de Barrido (SEM), en el cual, cuando se irradia un sólido, se producen tanto electrones dispersos como radiación de energía luminiscente o en forma de rayos-X (**Figura 10**). Como se ha indicado, los electrones primarios del haz incidente pueden ser retrodispersados por el sólido con una pequeña o nula pérdida de su energía, o bien sufrir altas pérdidas de energía para dispersar como electrones secundarios, junto con rayos-X. A su vez, estos últimos pueden ser absorbidos, dando lugar al surgimiento de emisión de luz visible. Todos estos efectos pueden ser usados para producir una imagen, pero hasta ahora la más común es la imagen formada mediante electrones secundarios de baja energía. La pérdida de energía de los electrones primarios al interactuar con el sólido forma precisamente la radiación de catodoluminiscencia (Yacobi and Holt, 1990).

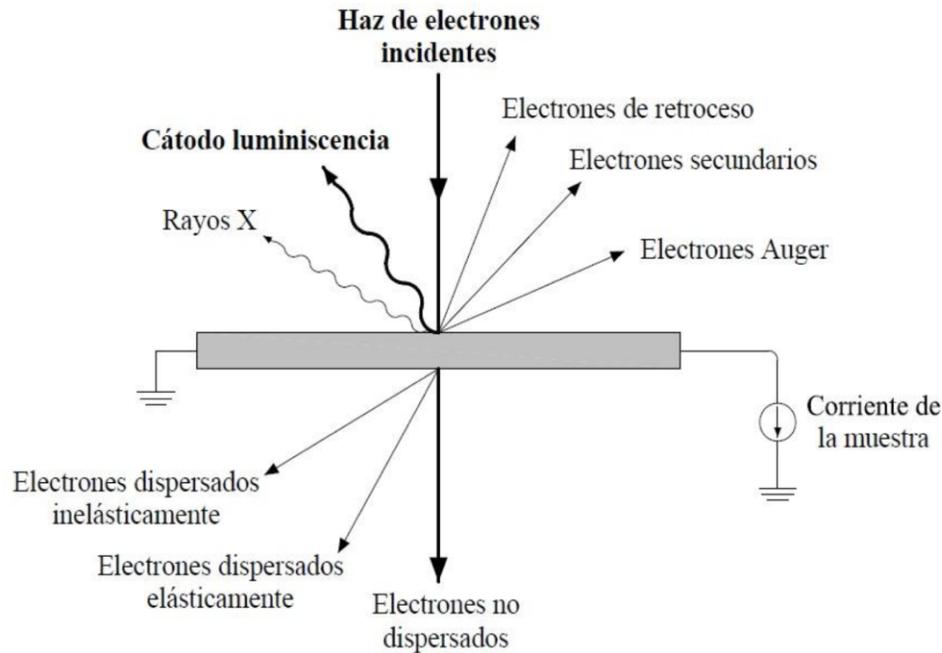


Figura 10. Interacción del haz de electrones al material de análisis. Se muestran consecuencias de emisiones secundarias a partir del choque de electrones a la muestra como: catodoluminiscencia, electrones Auger, rayos-X, entre otros. (Pankhurst et al., 2003)

Experimentos aplicados: Mediante esta técnica se excitó al material con un haz de electrones de alta energía entre 10 a 25 keV y utilizando un detector se analizó la catodoluminiscencia procedente del material. Este análisis se obtuvo mediante el equipo de Microscopía Electrónica de Barrido (SEM) JEOL JIB-4500. Cada muestra se colocó en una cinta de carbono para su análisis.

2.4.3 Fotoluminiscencia en la región UV-Visible

Principio operacional del equipo: La espectroscopia de fotoluminiscencia (PL) ha surgido como una herramienta importante para estudiar las propiedades ópticas de los materiales de estado sólido adecuados para aplicaciones optoelectrónicas. Los experimentos de fotoluminiscencia proporcionan información relativamente directa sobre la recombinación de electrones y procesos de relajación. En general, estos experimentos son útiles para la investigación de propiedades electrónicas del estado excitado y ofrecen varias ventajas sobre otras técnicas ópticas, como: rendimiento cuántico, tiempo de decaimiento, espectro de absorbanza, entre otros.

En el proceso de foto-excitación, el electrón tiene generalmente un exceso de energía que pierde antes de descansar en el estado base, de la banda de conducción. En este punto, el electrón finalmente cae de nuevo a la banda de valencia. A medida que cae, la energía que pierde se convierte de nuevo en un fotón luminiscente que se emite desde el material (**Figura 11**). Por lo tanto, la energía del fotón emitido es una medida directamente de la energía de banda (Blasse and Grabmaier, 1994).

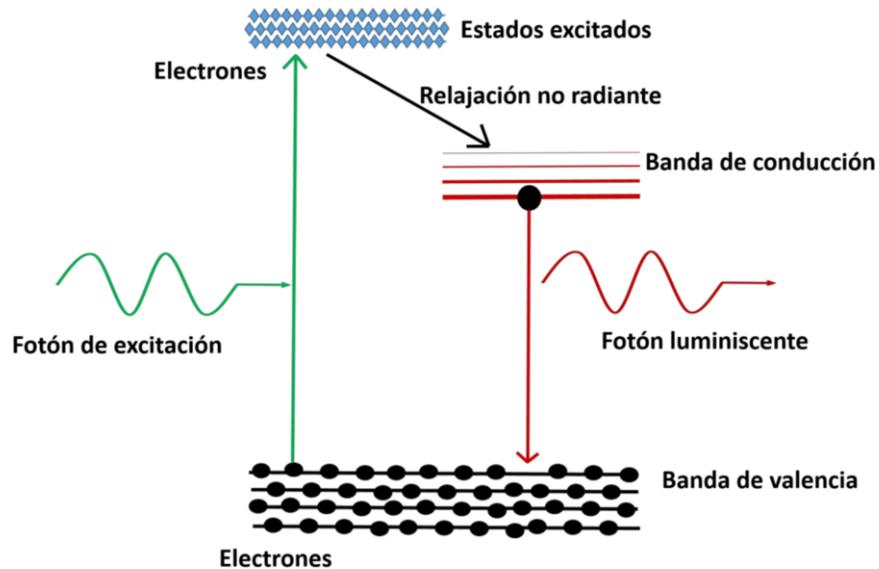


Figura 11. Diagrama Jablonski sobre proceso de fotoluminiscencia en un material semiconductor. Donde a partir de la excitación un electrón aumenta de energía y al regresar a su estado base emite un fotón. (Pankhurst et al., 2003)

Experimentos aplicados: Las propiedades luminiscentes se analizaron mediante un espectrofotómetro fluorescente marca Hitachi FL-4500, utilizando diferentes longitudes de onda (**Tabla 7**) tanto de excitación como de emisión. Todas las mediciones ópticas se realizaron en un sistema abierto y a temperatura ambiente.

Tabla 7. Longitudes de onda específicas para cada nanomaterial. Para cada red cristalina se muestran las longitudes de onda de excitación y emisión para el análisis fotoluminiscente.

Material	λ de excitación (nm)	λ de emisión (nm)
YAG:Nd ³⁺ Eu ³⁺	394	713
Gd ₂ O ₃ :Nd ³⁺ Eu ³⁺	264	614
YVO ₄ :Nd ³⁺ Eu ³⁺	315	621
LaVO ₄ :Nd ³⁺ Eu ³⁺	320	617

2.4.4 Fotoluminiscencia en la región infrarroja

Principio operacional del equipo: Para la caracterización de fotoluminiscencia en IR se utiliza un arreglo de rejillas de difracción, aperturas, una lámpara de amplio espectro y un detector o colector de fotones. También es común el uso de láseres como fuentes de excitación.

La lámpara o fuente de luz proporciona la radiación de excitación, la cual se hace pasar por un monocromador (rejillas de difracción y aperturas) que permite seleccionar una longitud de onda deseada para la excitación. La muestra se ilumina con éste haz y produce su respuesta característica (emisión). La radiación de ésta emisión característica pasa por un espectrofotómetro (arreglo monocromador-detector) en el cual va registrando las intensidades asociadas a las longitudes de onda del espectro. Al final del proceso, se obtiene un arreglo de valores de intensidad contra longitud de onda, que es la firma del material luminiscente (Tejeda Aguirre, 2018).

Experimentos aplicados: Con este análisis se encontró la emisión en el intervalo IR asociado a las nanopartículas luminiscentes y optomagnéticas para comprobar de la presencia del ion neodimio y establecer las longitudes de onda óptimas para las pruebas de termosensibilidad, los espectros luminiscentes se realizaron mediante un láser con longitud de onda de 808 nm y un detector CCD InstaSpec IV Oriel Instruments acoplado a un monocromador ThermoOriel MS 260i con una resolución espectral de 200-1100 nm.

2.4.5 Microscopio Electrónico de Transmisión (TEM)

Principio operacional del equipo: Se utiliza principalmente para caracterizar materiales utilizando una alta amplificación y alta resolución, la microestructura de los materiales permite obtener información sobre su morfología (Egerton, 2016).

El funcionamiento del microscopio se basa en electrones que son transmitidos a través del material que se está analizando y posteriormente son colectados bajo la muestra en una pantalla fosforescente o a través de una cámara. Los principales componentes son: un cañón de electrones, columna de electrones, sistema de lentes electromagnéticas, detectores, cámara, captura de imagen, panel de control principal y controles de operación.

Es un instrumento que utiliza electrones acelerados, generados por un filamento de tungsteno incandescente. Los electrones acelerados son dirigidos hacia la superficie de la muestra mediante lentes electromagnéticas y condiciones de alto vacío (Figura 12). Una vez que incide sobre la superficie de la muestra, tiene varios fenómenos como: retrodispersión de electrones incidentes, emisión de luz, electrones secundarios, transmisión de electrones, electrones Auger y Rayos-X. Todas estas señales, se pueden aprovechar empleando analizadores adecuados según el proceso a estudiar (de ahí el nombre de cada técnica), de modo que, se obtiene información sobre la naturaleza de la muestra (morfología, composición química, defectos) (Egerton, 2016).

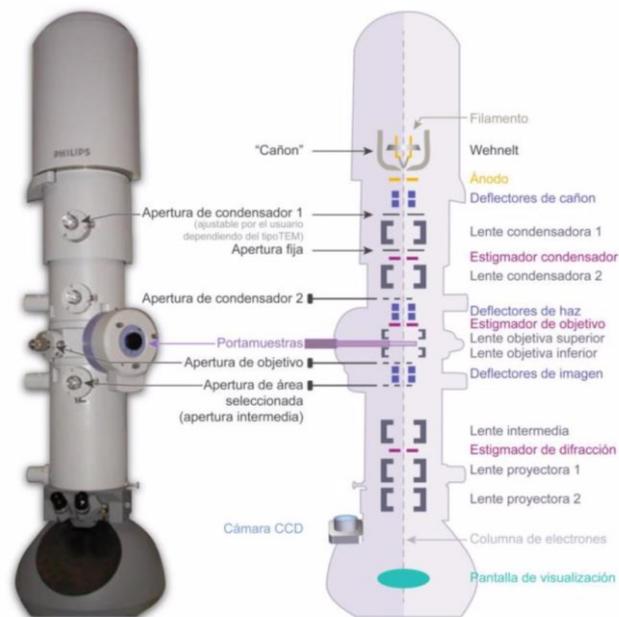


Figura 12. Diagrama generalizado de la estructura interna del microscopio electrónico de transmisión. Se muestra las partes que conforman el microscopio. (Egerton, 2016)

Experimentos aplicados: Las imágenes fueron obtenidas utilizando el equipo JEOL JEM-2010 con un filamento de LaB₆. Para el análisis químico por medio de espectroscopia de dispersión de energía se utilizó el equipo JEOL JEM-2100F.

2.4.6 Espectrometría Infrarroja por Transformada de Fourier (FTIR)

Principio operacional del equipo: El equipo de FTIR cuenta con el accesorio de reflectancia total atenuada (ATR). Utiliza el fenómeno de reflexión interna total, de manera que, un haz de radiación atraviesa un cristal y sufre una reflexión interna total a través de este (**Figura 13**). La distancia de la onda se extiende desde la superficie del cristal dependiendo del material que se esté analizando. La onda evanescente que se forma se desintegra rápidamente de la superficie del cristal, por lo tanto, se debe mantener un buen contacto entre el cristal y la muestra cuando se realizan mediciones ATR. La profundidad de penetración para ATR es una función de la longitud de onda, el índice de refracción del cristal que se utiliza y el ángulo de incidencia (Lindenberg, Cornel, Schöll, and Mazzotti, 2012).

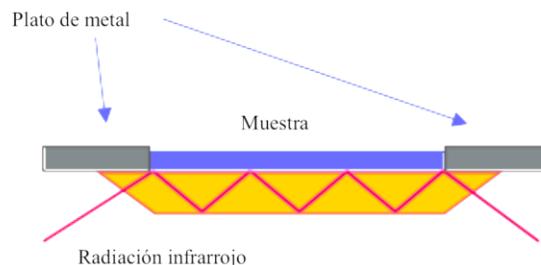


Figura 13. Celda de Reflectancia Total Atenuada en FTIR. Representación de la incidencia de la energía en infrarrojo sobre la muestra. (Lindenberg et al., 2012)

Los espectros de absorción, emisión y reflexión en el infrarrojo, se pueden explicar asumiendo que todos son el resultado de los distintos cambios energéticos producidos en las transiciones de las moléculas de unos estados de energía vibracionales a otros estados de energía mayor o menor, distinguiéndose dos

categorías básicas de vibraciones: las de tensión o de flexión derivados de la absorción de la luz (Lindenberg et al., 2012).

Las diferentes posiciones de las bandas de absorción en el espectro proporcionan información sobre la presencia o ausencia de grupos funcionales específicos en una molécula y, en conjunto, el espectro constituye una huella muy particular que puede utilizarse para determinar la identidad de la muestra (Gomez and Murillo, 1892). Dicho lo anterior, la diferencia entre dos espectros indica que las dos muestras están formadas por diferentes componentes.

Experimentos aplicados: Las muestras se analizaron con un espectrómetro infrarrojo Spectrum Two marca Perkin Elmer con accesorio de reflectancia total atenuada con detector directo en modo de transmitancia y resolución de 0.5 cm^{-1} . Las muestras se colocaron en contacto con la celda de reflectancia total atenuada horizontal (ATR). Todas las mediciones se realizaron en un sistema abierto y a temperatura ambiente.

2.4.7 Absorbancia en la región UV-Visible

Principio operacional del equipo: La espectrometría ultravioleta-visible está basada en el proceso de absorción de la radiación ultravioleta-visible ($\lambda = 160\text{-}780 \text{ nm}$) por una molécula. La absorción de esta radiación causa la promoción de un electrón a un estado excitado. Los electrones que se excitan al absorber radiación de esta frecuencia son los electrones de enlace de las moléculas, por lo que los picos de absorción se pueden correlacionar con los distintos tipos de enlace presentes en el compuesto (Mäntele and Deniz, 2017).

Experimentos aplicados: El análisis de absorbancia se utilizó para conocer de manera indirecta viabilidad celular. Se utilizó el espectrofotómetro para microplacas Epoch de UV-Visible. Todas las mediciones se hicieron a una absorbancia de 570 nm en un sistema abierto y temperatura ambiente.

2.4.8 Fotografías de polvos luminiscentes

Con la finalidad de obtener imágenes cualitativas de la emisión de los polvos de nanopartículas fabricadas se utilizó una lámpara UV de 240 nm de 8 Watt marca Analytik-jena y una cámara Nikon D5100 con lente AF-Snikkor 18-55, con especificaciones ISO 200, velocidad de obturación 1/10, apertura F5.6, distancia focal 55 mm, balance de blancos: luz de sol directa, temperatura de color 5200 K.

Capítulo 3. Resultados y discusión

3.1 Nanopartículas luminiscentes

3.1.1 Difracción de rayos-X

Con la finalidad de obtener la estructura cristalina para los materiales luminiscentes sintetizados por el método de sol-gel con diferentes tratamientos térmicos (*Tabla 3*), cada material se analizó utilizando un equipo de difracción de rayos-X y se obtuvieron los difractogramas correspondientes.

Para el caso de los materiales de **ortovanadato de itrio** se identificó una estructura cristalina tetragonal, a partir de la base de datos JCPDS #01-082-198, coincidiendo para los tres materiales sintetizados a diferentes porcentajes de dopaje. En este caso, para los tres materiales se observaron picos adicionales en los ángulos: 15.4, 21.6 y 26.1, señalizados con asteriscos (*Figura 14*). A dichos picos adicionales, se les conoce como fase secundaria. Mediante una búsqueda en la base de datos se encontró que pertenece a la misma fórmula estequiométrica YVO_4 pero a una estructura cristalina diferente, en este caso pertenece a la fase ortorrómbica JCPDS #00-025-1066.

En el caso de los materiales de **ortovanadato de lantano** se confirmó la estructura cristalina monoclinica pura mediante la base de datos JCPDS #00-050-0367, no se observaron fases secundarias como en el material anterior (*Figura 15*).

De la misma manera se obtuvieron los difractogramas para los materiales de **granate de itrio y aluminio** confirman la presencia de una estructura cristalina cúbica comparado con el patrón reportado por la base de datos JCPDS #00-033-040. Se identificaron fases secundarias para los materiales con el dopaje de (1 %, 3 %) y (1 %, 7 %), en los ángulos: 11.9, 18.8, 26.7, 30.6 y 43.7 que están señalados con asteriscos (*Figura 16*). Las fases secundarias coincidieron con el patrón de difracción de YAM ($Y_4Al_2O_9$), la fórmula estequiométrica es diferente a YAG al igual que su estructura cristalina que en este caso pertenece al tipo ortorrómbica.

Finalmente, para los materiales de **óxido de gadolinio** se obtuvieron los difractogramas y se confirmó la estructura cristalina cúbica pura comparándola con la base de datos JCPDS #00-012-0797 (*Figura 17*).

Los resultados de las fases cristalina para los materiales sintetizados por el método de sol-gel son consistentes con los trabajos de investigación publicados en donde con esto se obtuvieron estructuras cristalinas estables, es decir, al incrementar presión o temperatura la fase cristalina de los materiales no cambiarán (Xie et al., 2015) (Wang and Chen, 2012) (Jain, González, et al., 2018) (Jain and Hirata, 2016).

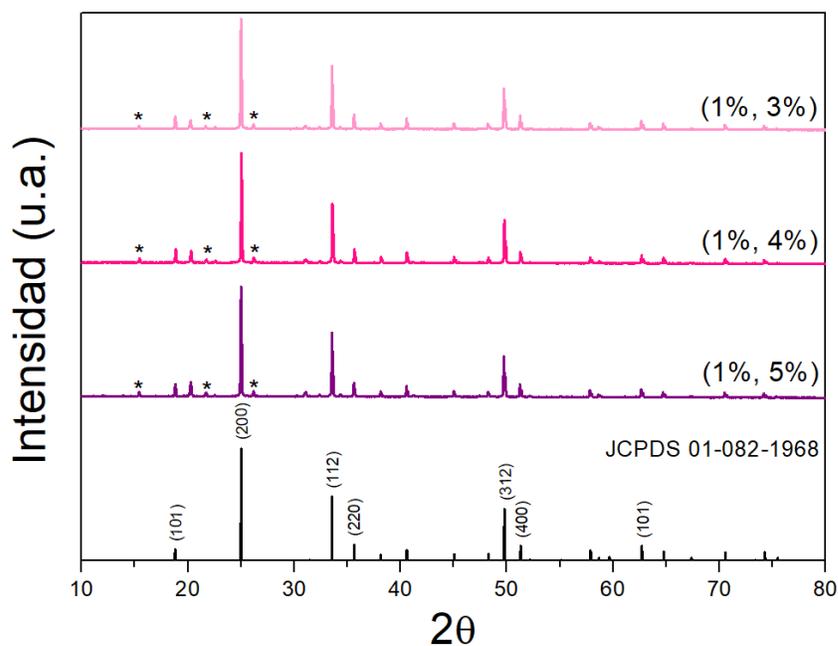


Figura 14. Difractogramas de rayos-X de los nanomateriales de $\text{YVO}_4:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}$ con diferente proporción de dopaje. Se muestran los difractogramas de los materiales sintetizados con los diferentes porcentajes de dopaje pertenecientes a la estructura cristalina tetragonal, las fases secundarias emergentes de fase ortorrómbica, se identificaron con un asterisco. El difractograma en color negro corresponde a JCPDS 01-082-1968 obtenido de la base de datos.

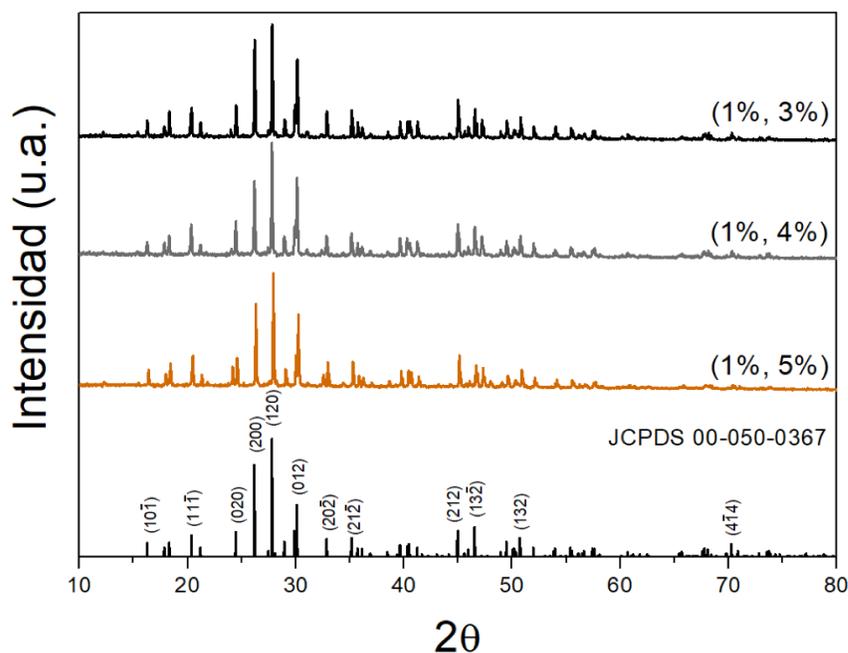


Figura 15. Difractogramas de rayos-X de los nanomateriales de $\text{LaVO}_4:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}$ con diferentes proporciones de dopaje. Se presentan los patrones de difracción de los nanomateriales con diferentes porcentajes de co-dopaje con estructura cristalina monoclinica. El difractograma en color negro corresponde a JCPDS 00-050-0367 obtenido de la base de datos.

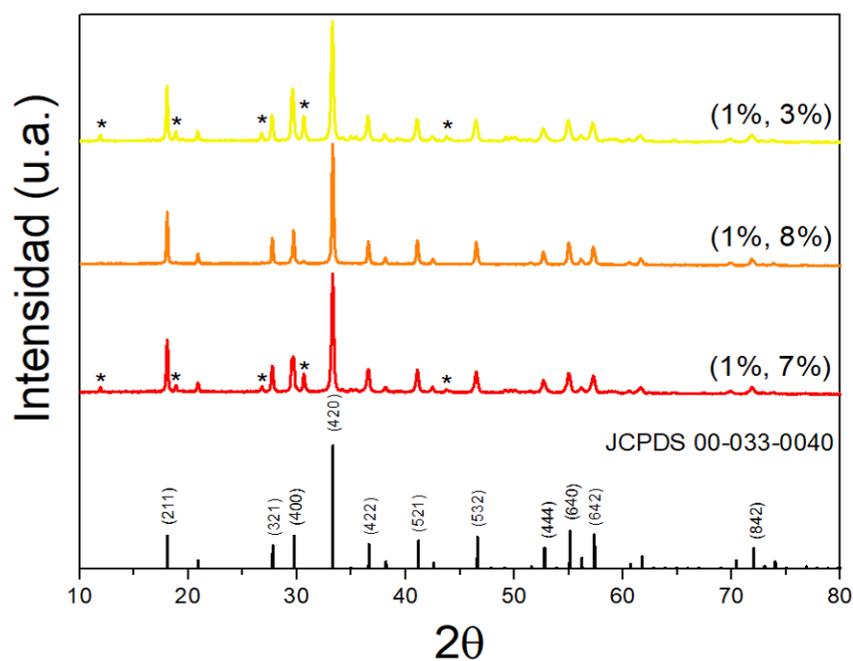


Figura 16. Difractogramas de rayos-X de los nanomateriales de $\text{YAG}:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}$ con diferentes proporciones de dopaje. Se muestran los planos de difracción de los nanomateriales sintetizados con diferentes porcentajes con fase cristalina cúbica. Las fases secundarias correspondieron al material YAM, se indentifican con un asterisco. El difractograma en color negro corresponde a JCPDS 00-033-0040 obtenido de la base de datos.

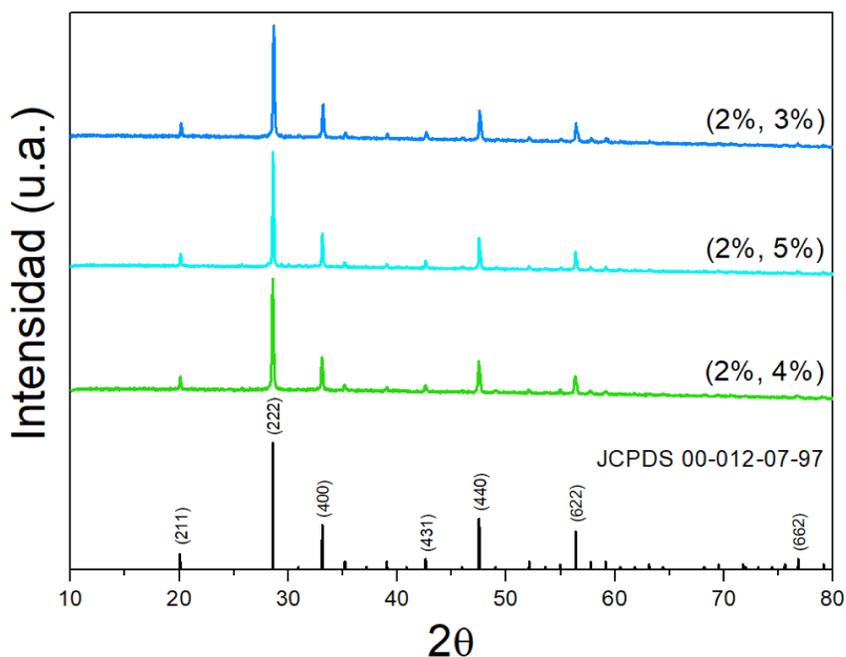


Figura 17. Difractogramas de rayos-X de los nanomateriales de $\text{Gd}_2\text{O}_3:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}$ con diferentes proporciones de dopaje. Se presentan los patrones de difracción de los materiales sintetizados a distintos porcentajes de dopaje. Todos los materiales presentan una fase cristalina cúbica. El difractograma en color negro corresponde a JCPDS 00-012-07-97 obtenido de la base de datos.

3.1.2 Catodoluminiscencia

Para identificar los espectros de emisión de los nanomateriales luminiscentes se utilizó el microscopio electrónico de barrido el cual tiene incorporado un cañón de electrones que inciden sobre la muestra en bulto y recolecta información de fotones emitidos en el espectro visible e infrarrojo cercano.

En la **Figura 18** se observan los espectros de emisión para los nanomateriales de YVO_4 bajo una energía ionizante en donde se observa con mayor intensidad y bien definido en la longitud de onda de 617 nm. Esto se relaciona directamente con la transición electrónica ${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_2$. También se pueden observar picos menos intensos en las longitudes de onda 538, 594, 651 y 699 nm debidas las transiciones electrónicas ${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_0$, ${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_1$, ${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_3$ y ${}^5\text{D}_0 \rightarrow {}^7\text{F}_4$ en los iones de Eu^{3+} respectivamente. El material de $\text{YVO}_4:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}$ con mejor intensidad lumínica por catodoluminiscencia pertenece a (1 %, 4 %).

En la **Figura 19** se observan los espectros de emisión para los nanomateriales de **LaVO₄** bajo una energía ionizante en donde se observa con mayor intensidad y bien definido en 615 nm debido a la transición electrónica $^5D_0 \rightarrow ^7F_2$. También se pueden observar picos menos intensos, en las longitudes de onda de 535 nm y 555 nm contribuyen a la transición electrónica $^5D_0 \rightarrow ^7F_0$. De la misma manera existen picos en: 592, 649 y 698 nm, y son debidas a las transiciones electrónicas $^5D_0 \rightarrow ^7F_1$, $^5D_0 \rightarrow ^7F_3$ y $^5D_0 \rightarrow ^7F_4$ que se presentan en los iones de Eu^{3+} respectivamente. El material de $\text{LaVO}_4:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}$ con mejor intensidad lumínica por catodoluminiscencia pertenece a (1 %, 5 %).

En la **Figura 20** se observan los espectros de emisión para los nanomateriales de **Y₃Al₅O₁₂** bajo una energía ionizante en donde se observa con mayor intensidad y bien definido en 592 nm debido a la transición electrónica $^5D_0 \rightarrow ^7F_1$. También se pueden observar picos menos intensos en las longitudes de onda 610, 630 y 709 nm debidas las transiciones electrónicas $^5D_0 \rightarrow ^7F_2$, $^5D_0 \rightarrow ^7F_3$ y $^5D_0 \rightarrow ^7F_4$ en los iones de Eu^{3+} respectivamente. El material de $\text{Y}_3\text{Al}_5\text{O}_{12}:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}$ con mejor intensidad lumínica por catodoluminiscencia pertenece a (1 %, 7 %).

En la **Figura 21** se observan los espectros de emisión para los nanomateriales de **Gd₂O₃** bajo una energía ionizante en donde se observa con mayor intensidad un pico intenso y bien definido en 614 nm debido a la transición electrónica $^5D_0 \rightarrow ^7F_1$. También se pueden observar picos menos intensos en las longitudes de onda 587, 628, 652 y 707 nm debidas las transiciones electrónicas $^5D_0 \rightarrow ^7F_0$, $^5D_0 \rightarrow ^7F_2$, $^5D_0 \rightarrow ^7F_3$ y $^5D_0 \rightarrow ^7F_4$ en los iones de Eu^{3+} respectivamente. El material de $\text{Gd}_2\text{O}_3:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}$ con mejor intensidad lumínica por catodoluminiscencia pertenece a (2 %, 4 %).

Los resultados confirman la correcta incorporación de los iones de europio en las distintas redes cristalinas sintetizadas por el método de sol-gel. De la misma manera, nos dio información de las transiciones electrónicas predominantes.

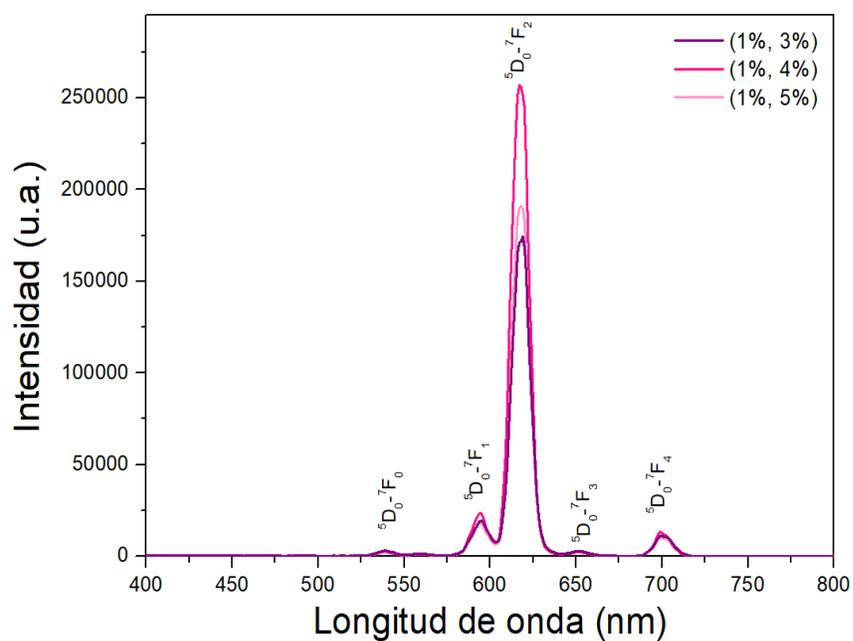


Figura 18. Emisiones por catodoluminiscencia de los materiales de $\text{YVO}_4:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}$. Se muestran la mayor intensidad en 617 nm para los materiales sintetizados a diferentes porcentajes de co-dopaje.

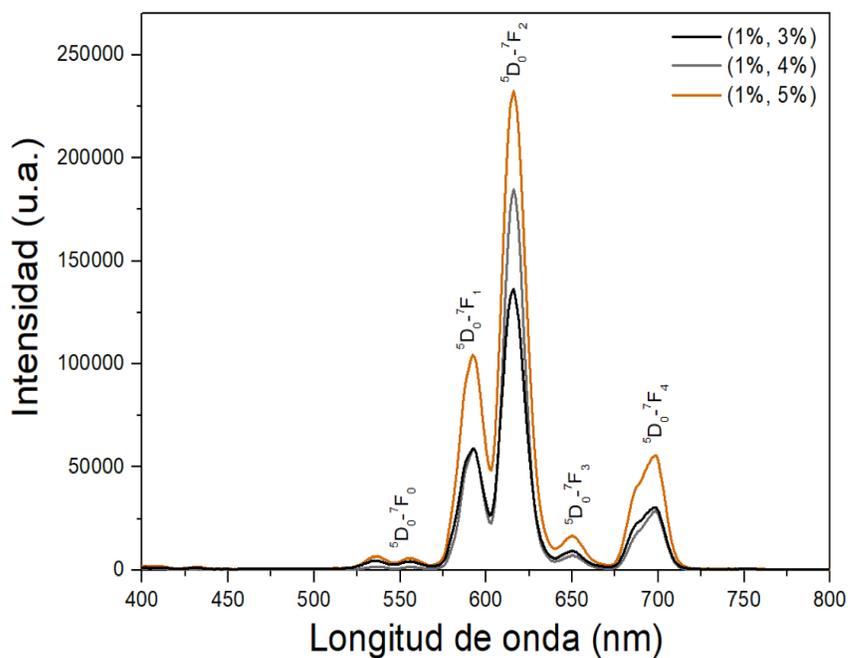


Figura 19. Emisiones por catodoluminiscencia de los materiales de $\text{LaVO}_4:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}$. Se presentan las emisiones de los materiales a diferentes porcentajes de co-dopaje.

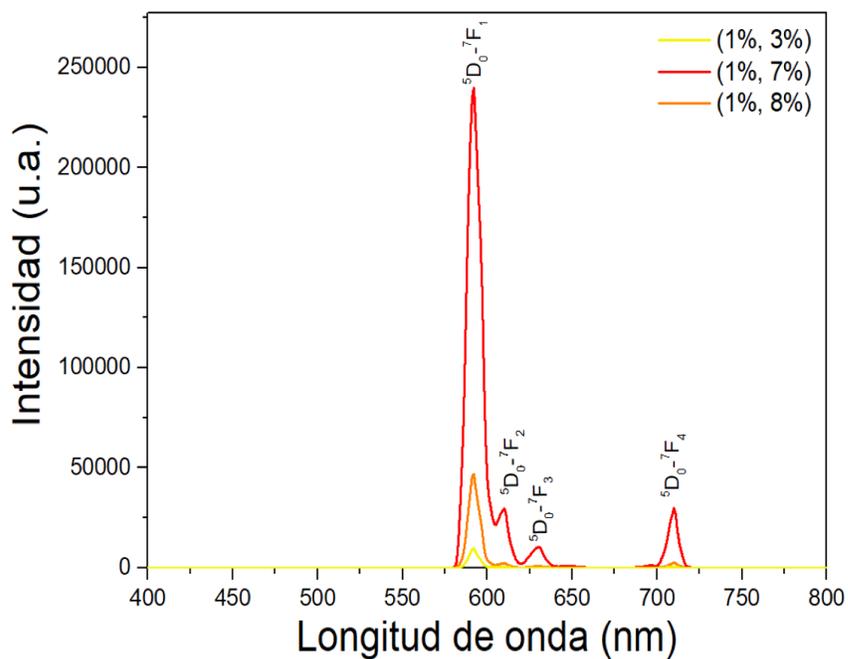


Figura 20. Emisiones por catodoluminiscencia de los materiales de $\text{YAG:Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}$. Se observan una mayor contribución en la longitud de onda de 592 nm para los materiales a diferentes co-dopajes.

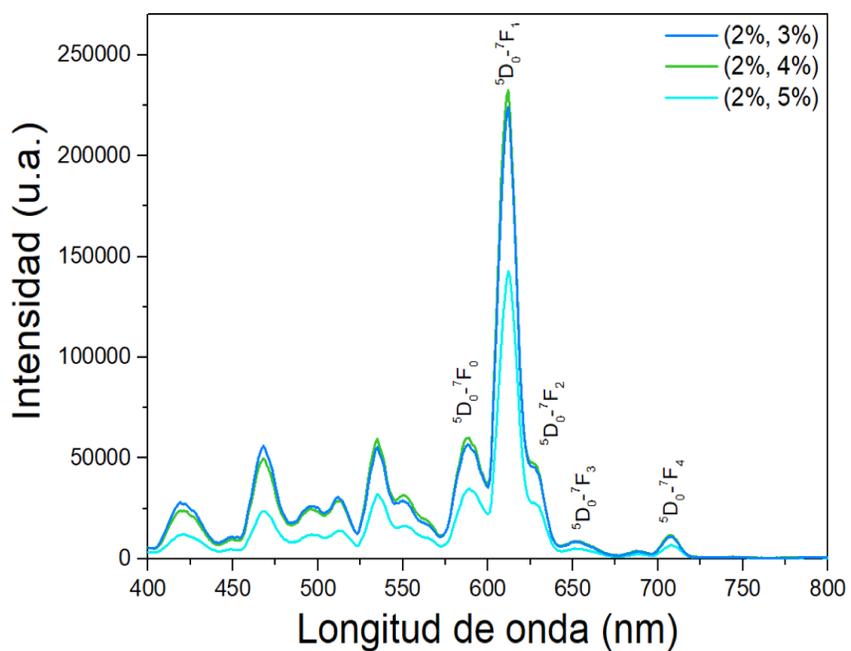


Figura 21. Emisiones por catodoluminiscencia de los materiales de $\text{Gd}_2\text{O}_3:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}$. Se muestra con mayor intensidad en 614 nm del material con diferentes porcentajes de co-dopaje.

3.1.3 Fotoluminiscencia en UV-Visible

Para corroborar los candidatos posibles para la aplicación como marcadores de células de los materiales luminiscentes, se analizó la luminiscencia mediante el espectrofotómetro fluorescente marca Hitachi; Se excitó el material para la obtención de los espectros de emisión y así mismo, se utilizó una longitud de onda de emisión para la obtención del espectro de excitación; Los cuales mostraron emisión típica en naranja-rojizo, esto debido a la excitación a los iones de europio. La intensidad de la emisión varió de acuerdo con la concentración atómica de los iones de Eu^{3+} y Nd^{3+} en cada una de las redes cristalinas de **YVO_4 , LaVO_4 , $\text{Y}_3\text{Al}_5\text{O}_{12}$ y Gd_2O_3** .

En las Figuras de fotoluminiscencia en UV-Visible se muestran en cada gráfica los espectros de excitación en línea discontinua y el de emisión en línea continua.

La **Figura 22** muestra los espectros de fotoluminiscencia en UV-Vis para la red cristalina de **YVO_4** . Para este material se mantuvo constante el porcentaje de dopaje del ion Nd^{3+} a 1 % y se varió los porcentajes del ion Eu^{3+} a 3 %, 4 % y 5 %. Para la obtención de los espectros de emisión se excitaron los materiales a una longitud de onda de 315 nm y para los espectros de excitación fue bajo la λ de 621 nm. La λ de excitación de 315 nm la absorbe la red cristalina anfitriona, en este caso ortovanadato de itrio, y posteriormente pasa la energía a los iones activadores. Los espectros de emisión de fotoluminiscencia de los tres materiales (**Figura 22**) presentan un pico intenso y bien definido en la longitud de onda de 621 nm debido a la transición electrónica $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_1$ originada en los iones de Eu^{3+} . También se pueden observar picos menos intensos en las longitudes de onda 595, 653 y 701 nm debidas a las transiciones electrónicas $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_0$, $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_3$ y $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_4$ en los iones de Eu^{3+} respectivamente. El material de **$\text{YVO}_4:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}$** con mejor intensidad en luminiscencia pertenece a la proporción (1 %, 4 %) bajo una λ de excitación a 315 nm.

Por otro lado, en la **Figura 23** se muestran los espectros de fotoluminiscencia en UV-Vis para la red cristalina de **LaVO_4** . De la misma manera que con el material anterior se mantuvo constante el porcentaje de dopaje del ion Nd^{3+} a 1 % y se varió los porcentajes del ion Eu^{3+} a 3 %, 4 % y 5 %. En específico para este material la λ de excitación fue de 320 nm y se obtuvieron los espectros de emisión, se encontró un pico intenso y bien definido en la longitud de onda de 617 nm debido a la transición electrónica $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_1$, por lo que se utilizó esta λ para la obtención de los espectros de excitación. También se pueden observar picos menos intensos en las longitudes de onda 595, 653 y 701 nm debidas las transiciones electrónicas $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_0$, $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_3$ y $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_4$ en los iones de Eu^{3+} respectivamente. El material de **$\text{LaVO}_4:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}$** con mejor

intensidad en luminiscencia pertenece a la proporción (1 %, 4 %) bajo una longitud de onda de excitación a 320 nm.

De la misma manera, en la **Figura 24** muestra los espectros de fotoluminiscencia en UV-Vis para la red cristalina de **Y₃Al₅O₁₂**. Del mismo modo con los materiales anteriores se mantuvo constante el porcentaje de dopaje del ion Nd³⁺ a 1 % y en este caso variaron los porcentajes del ion Eu³⁺ a 3 %, 7 % y 8 %. Se excitaron los materiales a una λ de 394 nm y se obtuvieron los espectros de emisión, se encontró un pico intenso y bien definido en la λ de 713 nm debido a la transición electrónica $^5D_0 \rightarrow ^7F_4$ correspondiente al ion Eu³⁺, se utilizó la λ de 713 nm y se obtuvieron los espectros de excitación. También se observaron picos menos intensos en las longitudes de onda 592, 611, 632 y 651 nm debidas a las transiciones electrónicas $^5D_0 \rightarrow ^7F_0$, $^5D_0 \rightarrow ^7F_1$, $^5D_0 \rightarrow ^7F_2$ y $^5D_0 \rightarrow ^7F_3$ en los iones de Eu³⁺ respectivamente. El material de **Y₃Al₅O₁₂:Nd³⁺,Eu³⁺** con mejor intensidad en luminiscencia pertenece a (1 %, 7 %) bajo una λ de excitación a 394 nm.

Por último, en la **Figura 25** muestra los espectros de fotoluminiscencia para la red cristalina de **Gd₂O₃**. Para este material se mantuvo constante el porcentaje de dopaje del ion Nd³⁺ a 2 % y se varió los porcentajes del ion Eu³⁺ a 3 %, 4 % y 5 %. Bajo una λ de 264 nm se observaron los espectros de emisión los cuales presentaron un pico intenso y bien definido en la longitud de onda de 614 nm debido a la transición electrónica $^5D_0 \rightarrow ^7F_1$. Se muestran los espectros de excitación bajo una λ de 614 nm. También se pueden observar picos menos intensos en las longitudes de onda 589, 631 y 711 nm debidas a las transiciones electrónicas $^5D_0 \rightarrow ^7F_0$, $^5D_0 \rightarrow ^7F_2$ y $^5D_0 \rightarrow ^7F_4$ en los iones de Eu³⁺ respectivamente. El material de **Gd₂O₃:Nd³⁺,Eu³⁺** con mejor intensidad en luminiscencia pertenece a (2 %, 3 %) bajo una λ de excitación a 264 nm.

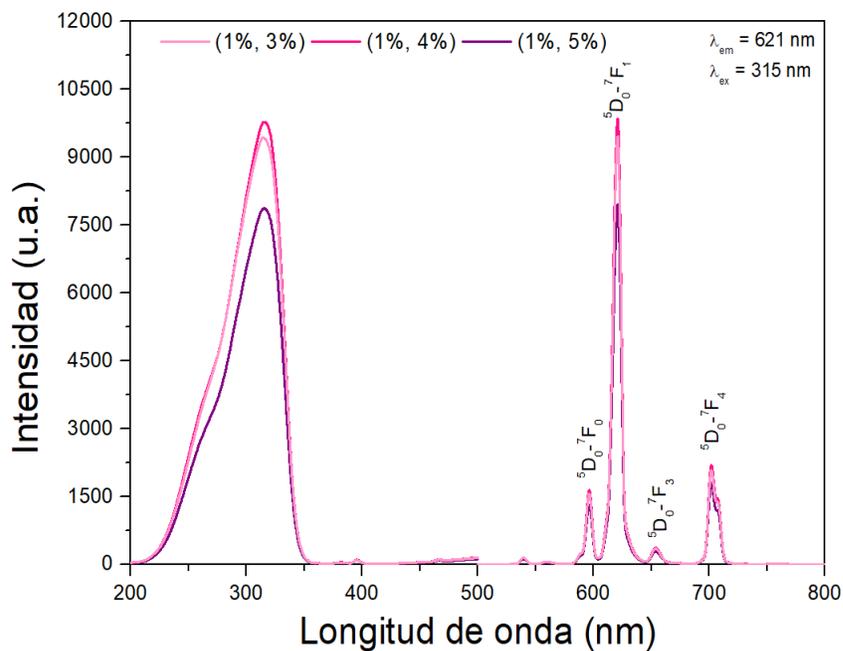


Figura 22. Espectros de excitación y emisión en el espectro UV-Vis para los materiales de $\text{YVO}_4:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}$. Se observan las señales para los 3 materiales sintetizados con diferentes porcentajes de co-dopaje.

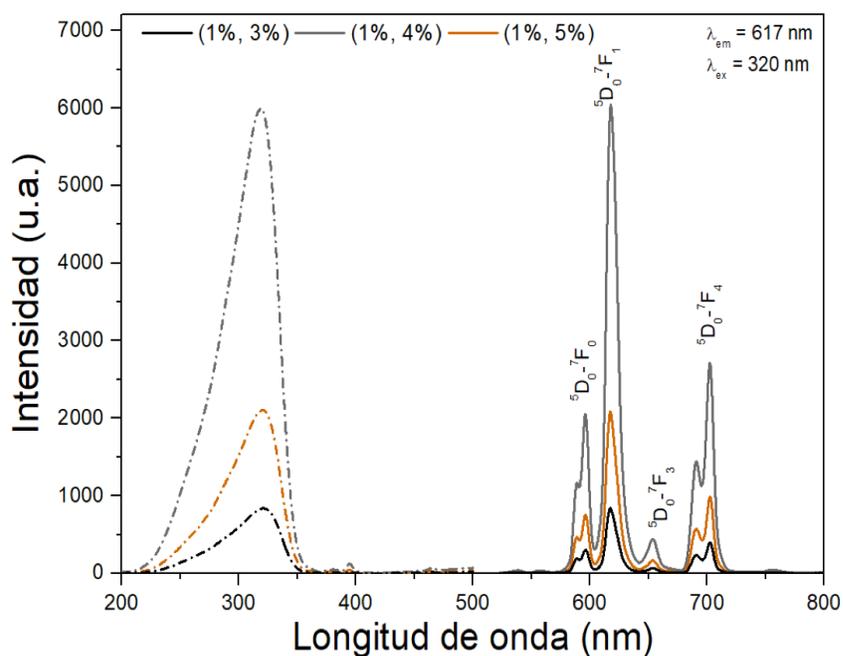


Figura 23. Espectros de excitación y emisión en el espectro UV-Vis para los materiales de $\text{LaVO}_4:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}$. Se muestran las señales para los diferentes materiales sintetizados con variaciones en los porcentajes de co-dopaje con una emisión predominante en 617 nm.

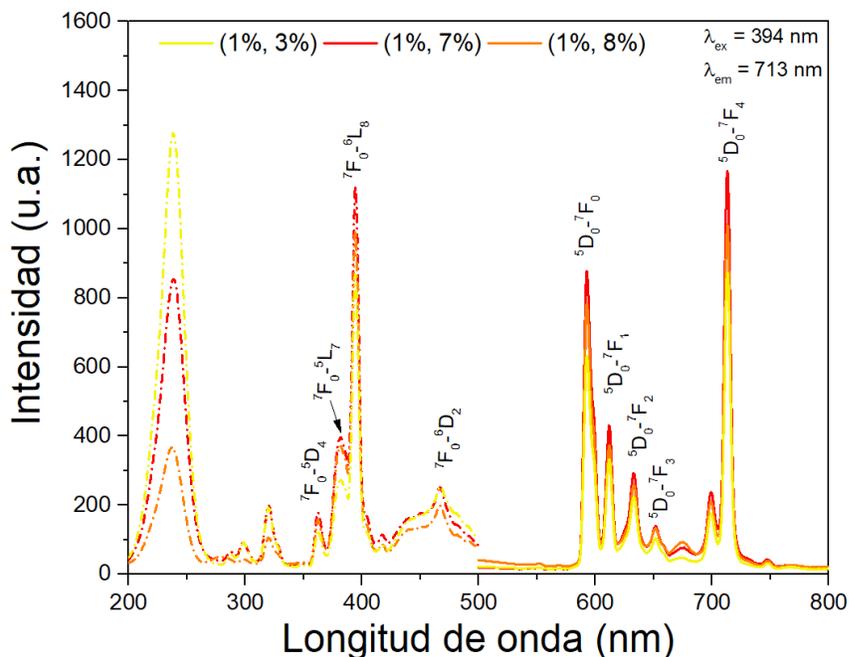


Figura 24. Espectros de excitación y emisión en el espectro UV-Vis para los materiales de YAG:Nd³⁺,Eu³⁺. Se presentan las señales para los 3 materiales sintetizados con diferentes porcentajes de co-dopaje respectivamente con las transiciones electrónicas correspondientes.

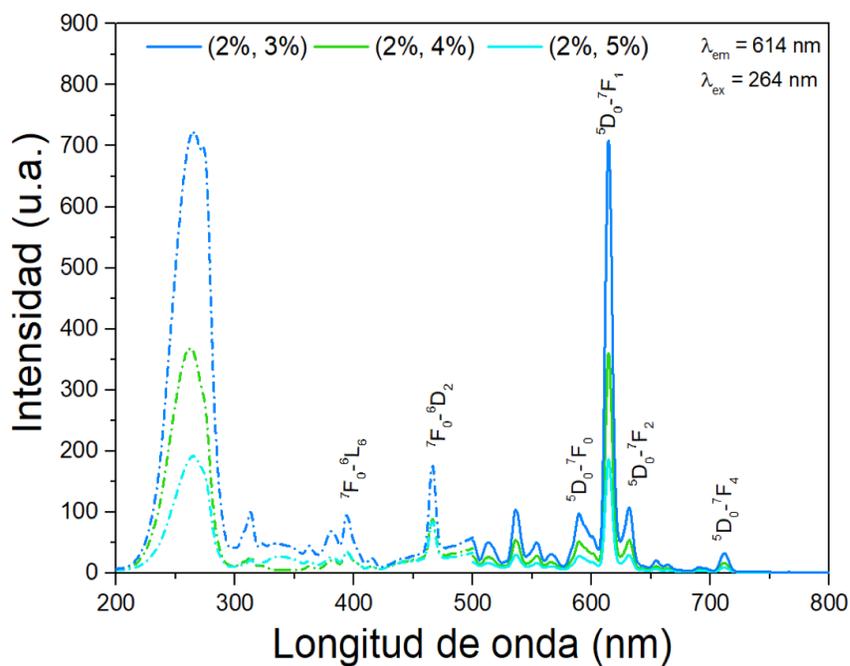


Figura 25. Espectros de excitación y emisión en el espectro UV-Vis para los materiales de Gd₂O₃:Nd³⁺,Eu³⁺. Se observan las señales para los 3 materiales sintetizados con diferentes porcentajes de co-dopaje con una mayor contribución de emisión en 614 nm.

3.1.4 Fotoluminiscencia en infrarrojo

Para corroborar los posibles materiales candidatos para la aplicación como termómetros se utilizó el equipo CCD InstaSpec IV Oriel Instruments acoplado a un monocromador ThermoOriel MS 260i excitando el material con un láser de 808 nm, para la obtención de los espectros de emisión.

Con la finalidad de identificar si los materiales luminiscentes sintetizados previamente son candidatos como termómetros, se utilizó el análisis de fotoluminiscencia, con el cuál, se excitaron los materiales luminiscentes con un láser de emisión de 808 nm (infrarrojo cercano), obteniendo un espectro de emisión para cada material de YVO_4 , LaVO_4 , $\text{Y}_3\text{Al}_5\text{O}_{12}$ y Gd_2O_3 .

En la **Figura 26**, se muestran los espectros de emisión de fotoluminiscencia en el IR para la red cristalina de **YVO₄**. En las longitudes de onda a 913 y 1064 nm se observan picos poco intensos, pero bien definidos debido a las transiciones electrónicas en los iones de Nd^{3+} $^4\text{F}_{3/2} \rightarrow ^4\text{I}_{9/2}$ y $^4\text{F}_{3/2} \rightarrow ^4\text{I}_{11/2}$, respectivamente. El material de $\text{YVO}_4:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}$ con mejor intensidad en luminiscencia en IR pertenece a la proporción de dopaje (1 %, 3 %).

De la misma manera, en la **Figura 27** muestran los espectros de emisión de fotoluminiscencia en el IR para el material de **LaVO₄**. Los máximos observados en longitudes de onda a 912 y 1064 nm son debidos a las transiciones electrónicas de los iones de Nd^{3+} $^4\text{F}_{3/2} \rightarrow ^4\text{I}_{9/2}$ y $^4\text{F}_{3/2} \rightarrow ^4\text{I}_{11/2}$, respectivamente. Se observó que en el material correspondiente al dopaje de (1 %, 4 %), no se registró ningún pico característico de las transiciones electrónicas del Nd^{3+} , por lo que se confirma que el ion neodimio no se agregó a la red cristalina. Por otro lado, la mejor intensidad en luminiscencia en IR pertenece a la proporción de dopaje (1 %, 3 %).

Por otro lado, en la **Figura 28** se muestran los espectros de emisión para la red cristalina de **Y₃Al₅O₁₂**. En las longitudes de onda de en las longitudes de onda de 937 y 945 nm contribuyen a la transición electrónica $^4\text{F}_{3/2} \rightarrow ^4\text{I}_{9/2}$, igualmente, en 1061 y 1064 nm son señales características debidas a la transición electrónica $^4\text{F}_{3/2} \rightarrow ^4\text{I}_{11/2}$ de los iones de Nd^{3+} . El material de $\text{Y}_3\text{Al}_5\text{O}_{12}:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}$ con mejor intensidad en luminiscencia en IR bajo una longitud de onda de excitación a 808 nm pertenece a (1 %, 3 %).

Por otro lado, en la **Figura 29** se muestran los espectros de emisión para la red cristalina de **Gd₂O₃**. En las longitudes de onda se observan picos bien definidos en 926 y 942 nm contribuyen a la transición electrónica $^4\text{F}_{3/2} \rightarrow ^4\text{I}_{9/2}$ y en 1056 nm debido a la transición electrónica $^4\text{F}_{3/2} \rightarrow ^4\text{I}_{11/2}$ de los iones de Nd^{3+}

respectivamente. El material de $\text{Gd}_2\text{O}_3:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}$ con mejor intensidad de luminiscencia en IR pertenece al material con porcentaje de (2 %, 5 %).

Los resultados obtenidos, se confirmó la correcta incorporación de los iones de neodimio en las distintas redes cristalinas sintetizadas. En el caso especial de $\text{LaVO}_4:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}$ al (1 %, 4 %) no presentó la emisión del neodimio, es decir, el material sintetizado sólo contiene de iones de europio. Los materiales de YVO_4 , YAG y Gd_2O_3 tienen emisión específica en la región de 912 a 955 nm, es la región de mayor importancia por la coincidencia con la segunda ventana biológica. Sin embargo, en los trabajos reportados para la fabricación de nanotermómetros han descrito la necesidad de tener en la misma región de la primera ventana biológica dos máximos de emisión para reducir el error, ya que si los materiales son termosensibles ambos máximos aumentarían su intensidad. Dicho esto, los materiales con estas características son: $\text{Y}_3\text{Al}_5\text{O}_{12}$ y Gd_2O_3 (Quintanilla and Liz-Marzán, 2018b).

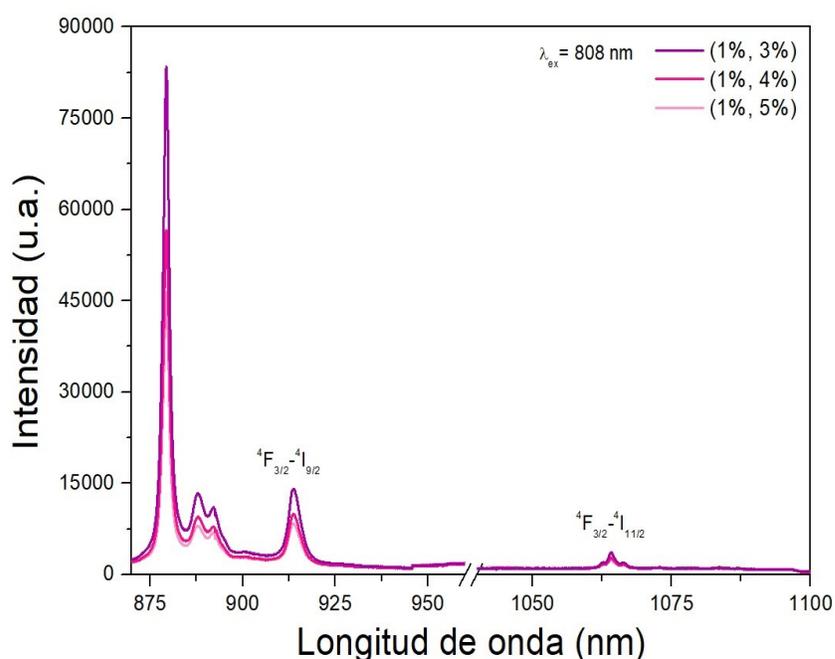


Figura 26. Emisiones en IR de los materiales de $\text{YVO}_4:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}$. Se muestran las emisiones específicas de las transiciones electrónicas del ion Nd^{3+} con diferentes porcentajes de co-dopajes.

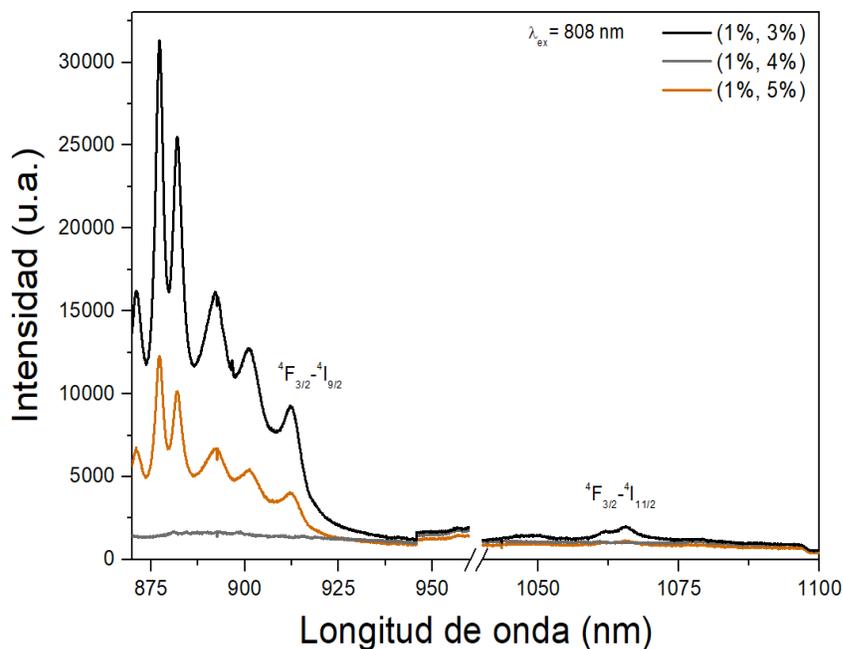


Figura 27. Emisiones en IR de los materiales de $\text{LaVO}_4: \text{Nd}^{3+}, \text{Eu}^{3+}$. Se muestran las emisiones específicas de las transiciones electrónicas del ion Nd^{3+} , para el porcentaje de (1 %, 4 %) se presenta una nula incorporación de iones de neodimio.

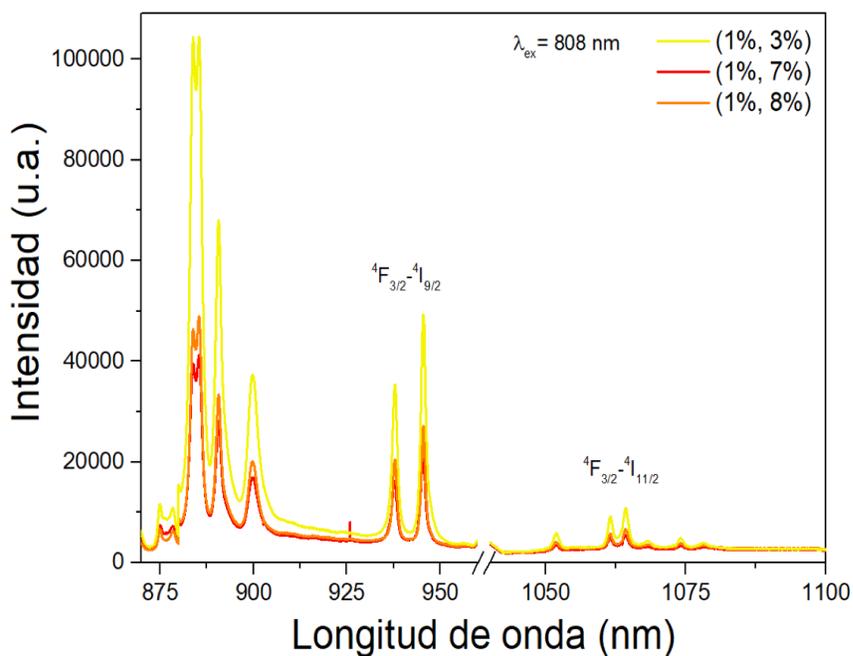


Figura 28. Emisiones en IR de los materiales de $\text{YAG}: \text{Nd}^{3+}, \text{Eu}^{3+}$. Se observan las emisiones específicas de las transiciones electrónicas correspondiente al ion Nd^{3+} con diferentes porcentajes de co-dopajes.

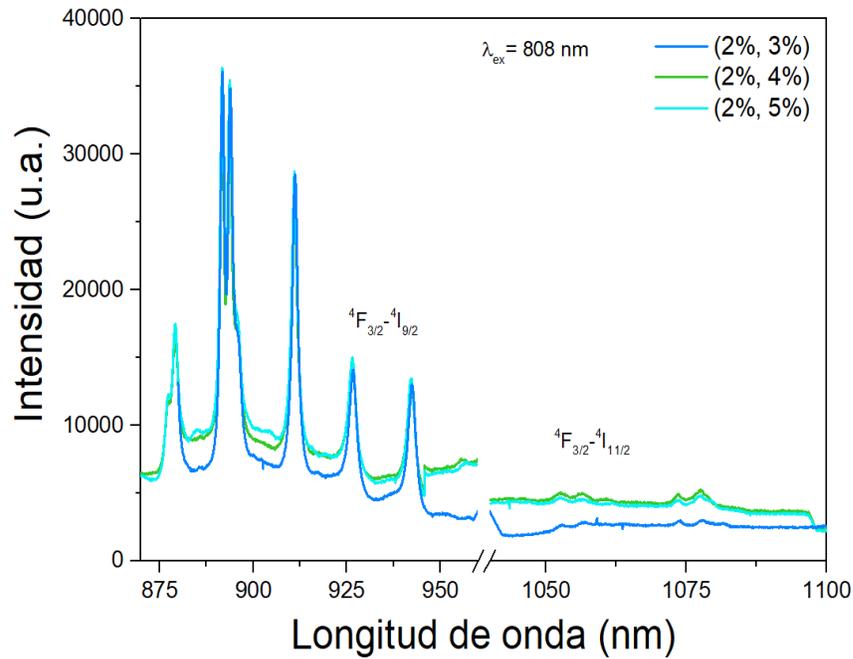


Figura 29. Emisiones en IR de los materiales de $\text{Gd}_2\text{O}_3:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}$. Se muestran las emisiones específicas de las transiciones electrónicas del ion Nd^{3+} con diferentes porcentajes de co-dopajes.

3.1.5 Microscopía electrónica de transmisión

3.1.5.1 Imágenes

Para la identificación de la morfología específica de cada material luminiscente sintetizado se utilizó el microscopio electrónico de transmisión, con esta caracterización se obtuvo cuáles materiales son idóneos para aplicaciones biomédicas, que es uno de los objetivos principales del presente trabajo de investigación.

Para los materiales de YVO_4 se puede apreciar una morfología rectangular tipo láminas (**Figura 30**) con un tamaño de 800 X 1500 nm (**Figura 34–A,B**). Del mismo modo para los materiales de LaVO_4 se aprecia una morfología similar al material previamente descrito, es rectangular tipo láminas sin bordes regulares (**Figura 31**) pero el tamaño disminuyó a 500 X 1000 nm (**Figura 34– C, D**). Ambos materiales presentan tamaños superiores de los 500 nm, por lo que no son materiales potenciales para su utilización en biomedicina. Una aplicación alternativa debido a su buena luminiscencia tanto en UV-Vis como IR sería en lámparas de estado sólido o en sensores nanoestructurados (Buissette et al., 2003).

Así mismo para los materiales de **YAG** presenta una morfología esférica (**Figura 32**) de un tamaño alrededor de 200 nm (**Figura 34–E**). Finalmente, los materiales de **Gd₂O₃** también presentaron una morfología esférica (**Figura 33**) con un tamaño aproximado a 90 nm (**Figura 34–F**). Estos dos materiales son candidatos para aplicaciones biomédicas, ya que se ha reportado que existe un aumento en la compatibilidad de materiales esféricos con las células. Otro factor importante es el tamaño de partícula, debido a que es de un tamaño inferior a los 300 nm, eso contribuye a disminuir la citotoxicidad (Naahidi et al., 2013).

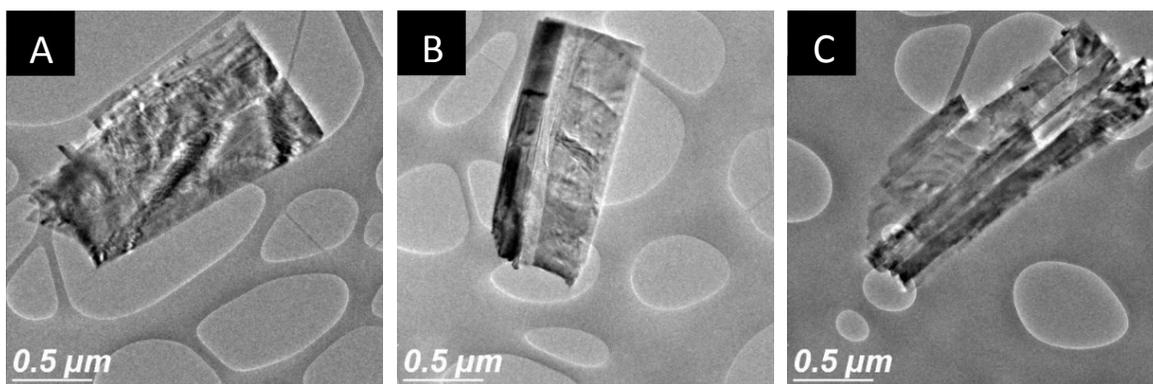


Figura 30. Imágenes de TEM correspondientes a **YVO₄:Nd³⁺,Eu³⁺**. (A) (1 %, 5 %), (B) (1 %, 4 %) y (C) (1 %, 3 %), para todos los porcentajes de co-dopaje mostró una morfología tipo hojas rectangulares.

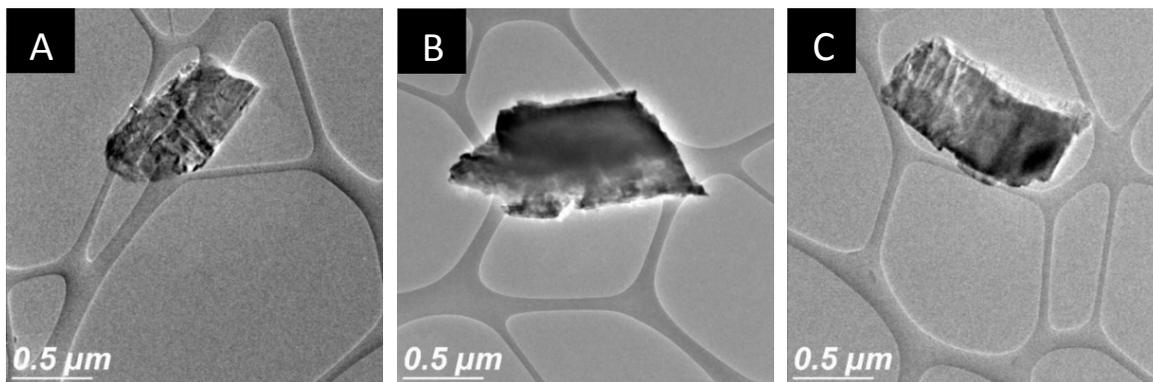


Figura 31. Imágenes de TEM correspondientes a **LaVO₄:Nd³⁺,Eu³⁺**. (A) (1 %, 5 %), (B) (1 %, 4 %) y (C) (1 %, 3 %), para todos los porcentajes de co-dopaje mostró una morfología rectangular.

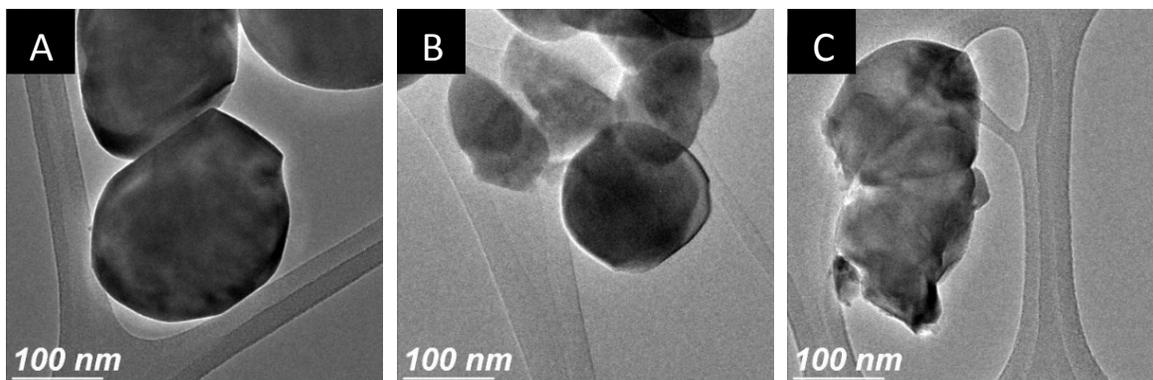


Figura 32. Imágenes de TEM correspondientes a $\text{YAG:Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}$. (A) (1 %, 7 %), (B) (1 %, 8 %) y (C) (1 %, 3 %), para todos los porcentajes de co-dopaje mostró una morfología esférica y con aglomeraciones.

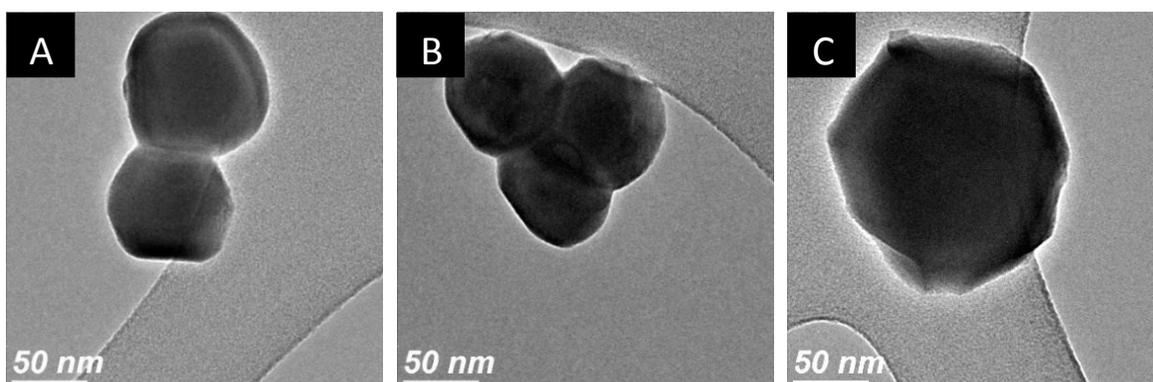


Figura 33. Imágenes de TEM correspondientes a $\text{Gd}_2\text{O}_3:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}$. (A) (2 %, 5 %), (B) (2 %, 4 %) y (C) (2 %, 3 %) para todos los porcentajes de co-dopaje mostró una morfología esférica con poca aglomeración.

3.1.5.2 Histograma de distribución

Con la finalidad de obtener el tamaño de las nanopartículas para cada red cristalina se utilizaron las imágenes generadas del microscopio electrónico de transmisión. Se midieron utilizando el programa del equipo TEM llamado DigitalMicrograph y se recolectaron los datos para la creación de los histogramas mostrando la frecuencia de incidencia en el tamaño de partícula. Para cada material se midieron 100 nanopartículas aleatoriamente. En la **Figura 34-A,B** se muestran los histogramas para el material de YVO_4 , recordando la morfología de este (**Figura 30**) que es rectangular se obtuvieron dos histogramas, donde A pertenece a la medición del lado largo dando resultado con mayor frecuencia $1.6 \mu\text{m}$ y B del ancho con mayor frecuencia de 800 nm . De la misma manera, en la **Figura 34-C,D** se muestran histogramas para LaVO_4 ,

donde A corresponde a la medición del lado largo con mayor incidencia de 1 μm y B del ancho con 500 nm.

El $\text{Y}_3\text{Al}_5\text{O}_{12}$ (Figura 34-E) mostró una morfología esférica (Figura 32) con un tamaño promedio es de 200 nm.

El material Gd_2O_3 mostró una morfología esférica con mayor frecuencia en tamaño, 90 nm (Figura 34-F).

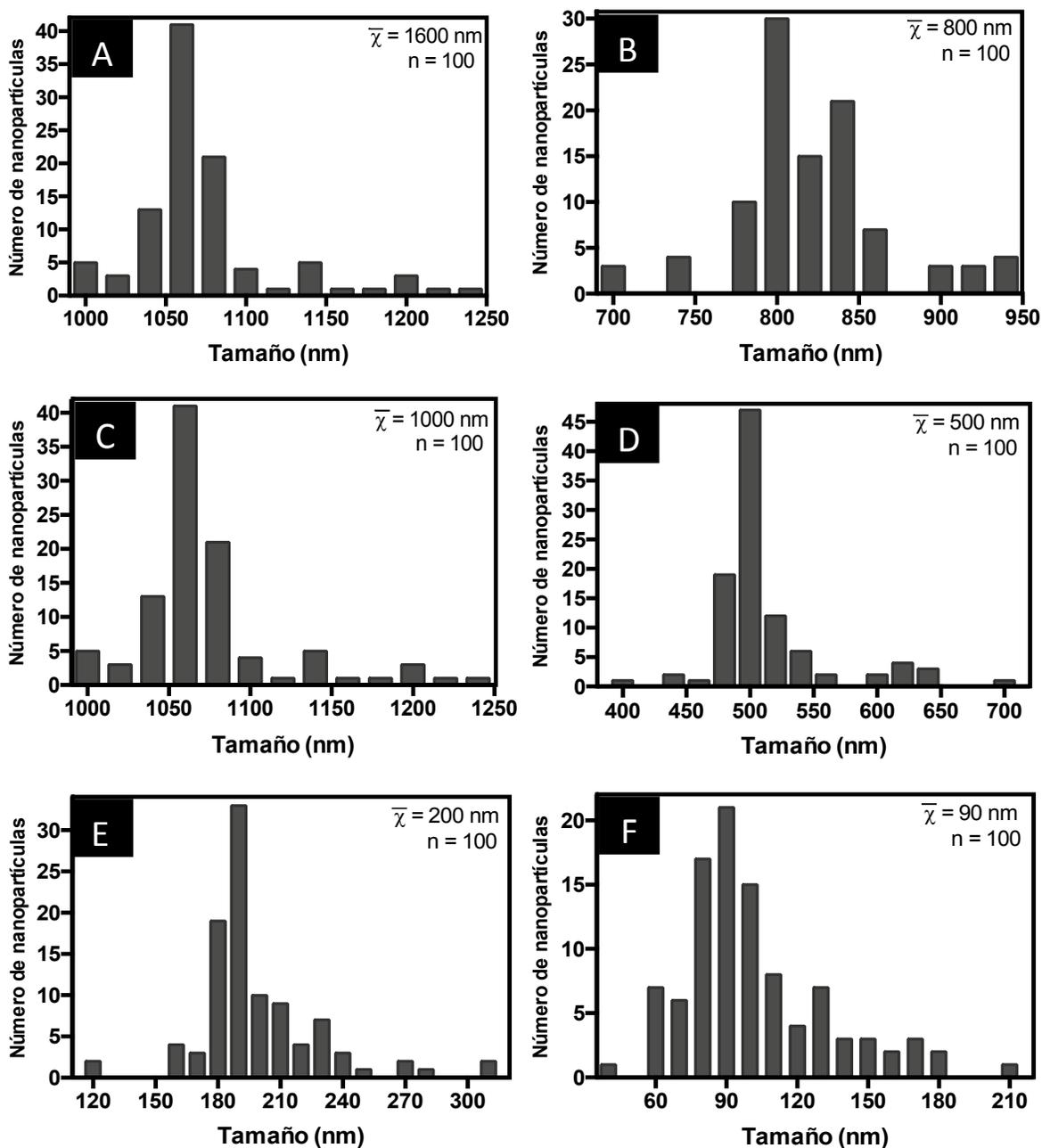


Figura 34. Histogramas de distribución de tamaño para las nanopartículas luminiscentes. (A, B) YVO_4 donde A representa el largo de 1.6 μm y B el ancho de 800 nm, (C, D) LaVO_4 donde C se refiere al largo de 1 μm y D un ancho de 500 nm, (E) $\text{Y}_3\text{Al}_5\text{O}_{12}$ con diámetro de 200nm y (F) Gd_2O_3 con diámetro de 90 nm.

3.1.6 Fotografías de nanopartículas luminiscentes

Para una visualización de los materiales vistos en laboratorio se tomaron imágenes las cuales fueron obtenidas mediante una cámara profesional Nikon a polvos cristalinos para cada nanomaterial sintetizado por el método de sol-gel con exposición a una lámpara UV de 240 nm, las imágenes presentadas son cualitativas. En general muestran emisiones típicas rojizo-naranja debido a la excitación del ion Eu^{3+} .

Para los materiales YVO_4 (Figura 35), el ojo humano no detecta la diferencia de intensidad lumínica por lo cual se realizaron análisis cuantitativos utilizando el equipo Hitachi de fotoluminiscencia en UV-Vis. Por otro lado, para los materiales LaVO_4 (Figura 36) a simple vista se nota el cambio en intensidades, esto debido a los porcentajes de dopajes de ambos iones involucrados, en la Figura 36 – B se muestra una gran intensidad lumínica y esto es debido a que como se vio Figura 27 para la proporción (1 %, 4 %) no se agregó los iones de neodimio; con esto se observa solamente la emisión de los iones de europio. De la misma manera, los materiales de YAG (Figura 37), en comparación con las imágenes anteriores, se observó un cambio drástico en la intensidad lumínica. Por último, para los materiales Gd_2O_3 (Figura 38), comparando los porcentajes de dopaje del mismo material, no se observó a vista previa un cambio en intensidad lumínica.

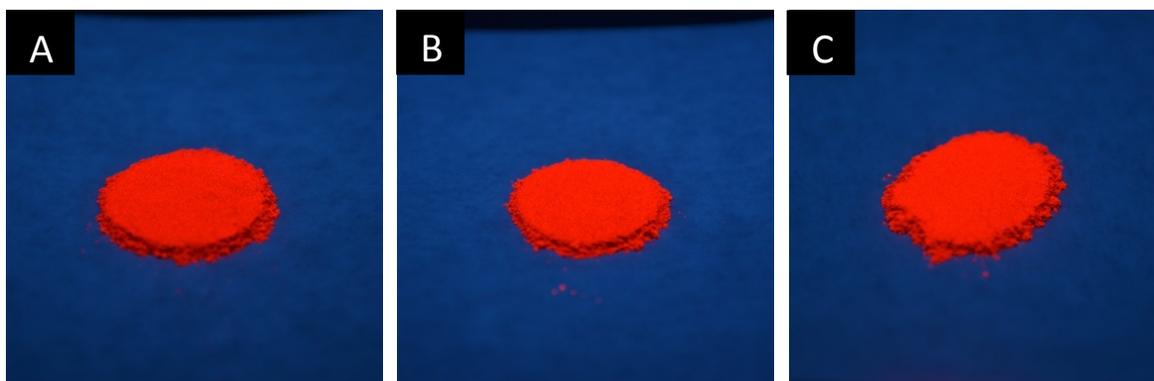


Figura 35. Imágenes fotográficas correspondientes al material de $\text{YVO}_4:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}$. (A) (1 %, 5 %), (B) (1 %, 4 %) y (C) (1 %, 3 %), todos mostrando una alta luminiscencia.

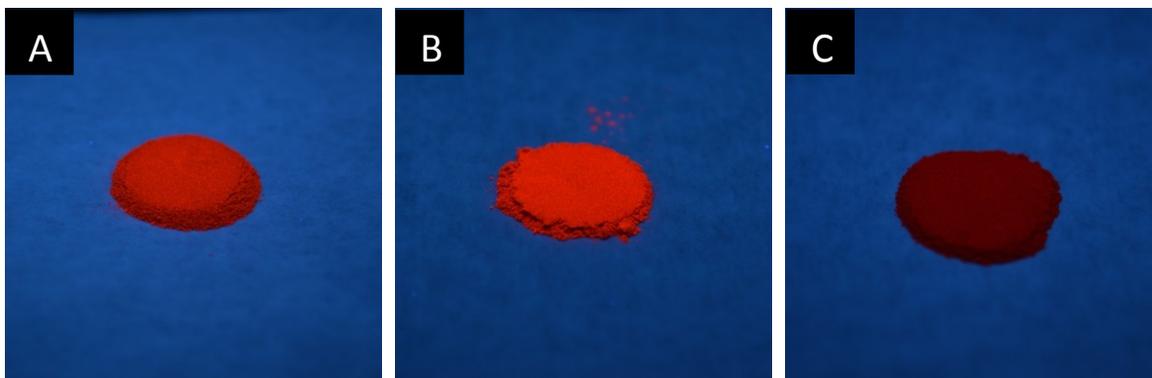


Figura 36. Imágenes fotográficas correspondientes al material de $\text{LaVO}_4:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}$. (A) (1 %, 5 %), (B) (1 %, 4 %) siendo la muestra más brillante de este material y (C) (1 %, 3 %).

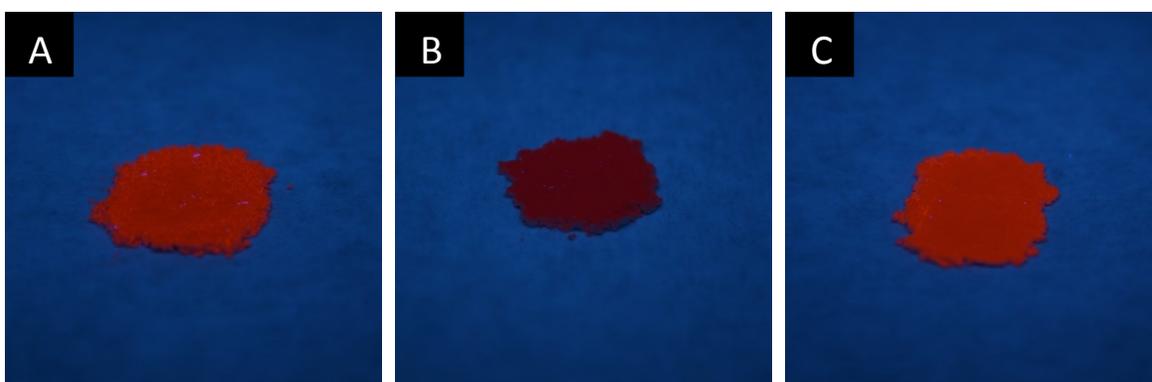


Figura 37. Imágenes fotográficas correspondientes al material de $\text{YAG}:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}$. (A) (1 %, 7 %), (B) (1 %, 8 %) siendo la muestra menos intensa de este material y (C) (1 %, 3 %).

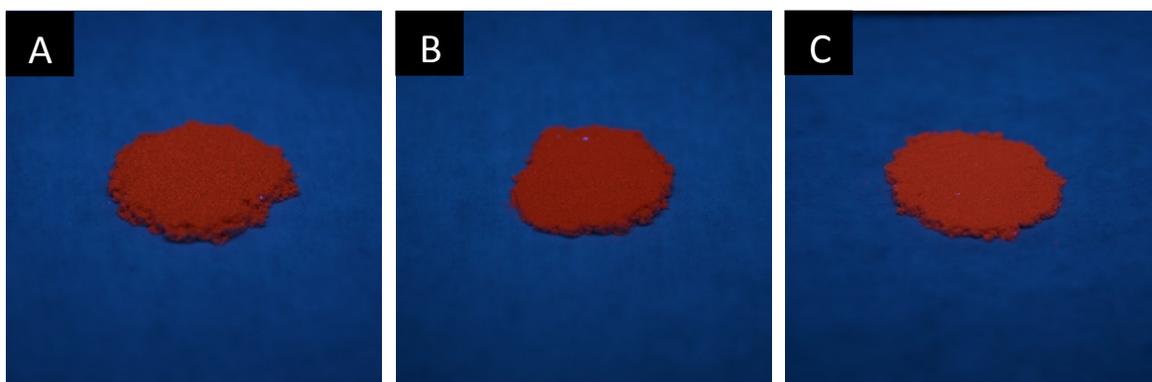


Figura 38. Imágenes fotográficas correspondientes al material de $\text{Gd}_2\text{O}_3:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}$. (A) (2 %, 5 %), (B) (2 %, 4 %) y (C) (2 %, 3 %), se observó luminiscencia para todas las combinaciones de co-dopaje.

3.1.7 Sensibilidad térmica

Para demostrar que los nanomateriales luminiscentes sintetizados por el método de sol-gel tienen potencial uso como termómetros se midió a diferentes temperaturas la emisión para cada material.

Debido a su morfología y tamaño se analizaron los materiales de $\text{Y}_3\text{Al}_5\text{O}_{12}$ y Gd_2O_3 ya que son candidatos potenciales para su utilización en aplicaciones biomédicas.

En la **Figura 39** se muestra la emisión en el infrarrojo desde 930 hasta 955 nm del material de YAG a (1 %, 3 %) bajo una excitación de 808 nm, con un aumento en la temperatura a partir de 25° hasta 70 °C. Se aprecia una relación en el aumento de la intensidad luminiscente con respecto al aumento en la temperatura.

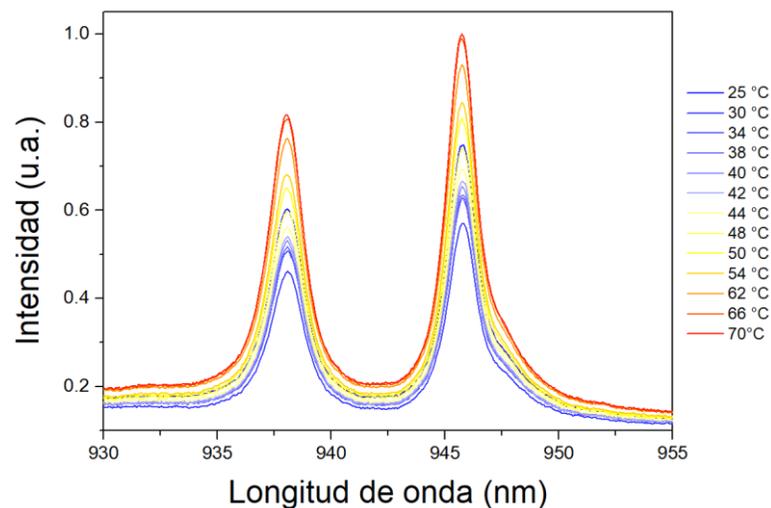


Figura 39. Emisión en IR del material $\text{Y}_3\text{Al}_5\text{O}_{12}:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}$ a (1 %, 3 %) bajo diferentes temperaturas. Se presenta el aumento de intensidad con respecto al aumento de temperatura.

Del mismo modo, la emisión de IR se determinó para Gd_2O_3 a (2 %, 3 %), a diferencia del material con $\text{Y}_3\text{Al}_5\text{O}_{12}$, se observó un corrimiento homólogo de las emisiones a diferentes temperaturas (**Figura 40**). Es decir, el ruido/señal está aumentando conforme incrementa la temperatura. Se realizaron los cálculos para quitar a cada gráfica la señal de ruido correspondiente y se obtuvo un traslape de todas las emisiones a diferentes temperaturas. Estos resultados demuestran que el nanomaterial de $\text{Gd}_2\text{O}_3:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}$ no es termosensible, ya que no existe una diferencia en la intensidad de emisión con respecto a la temperatura (**Figura 41**). Estos resultados fueron inesperados, se ha reportado que la emisión del material $\text{Gd}_2\text{O}_3:\text{Nd}^{3+}$,

sí es dependiente de la temperatura (S. Balabhadra, Debasu, Brites, Rocha, and Carlos, 2016). Por lo que posiblemente la incorporación de los iones europio podría haber afectado la termosensibilidad de las nanopartículas. A pesar de que éste material no tendría la característica de sensibilidad térmica, decidimos continuar con el siguiente paso y completar su caracterización.

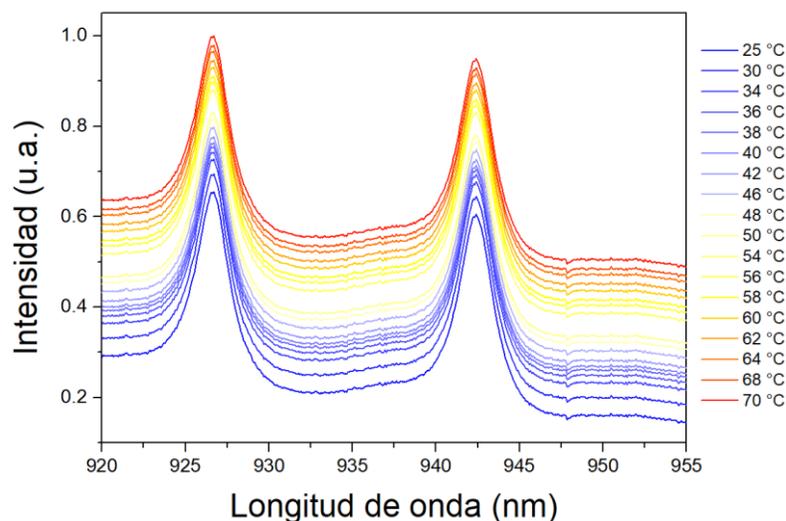


Figura 40. Emisión en IR del material $Gd_2O_3:Nd^{3+},Eu^{3+}$ a (2 %, 3 %) bajo diferentes temperaturas. Se presenta el aumento aparente intensidad con respecto al aumento de temperatura.

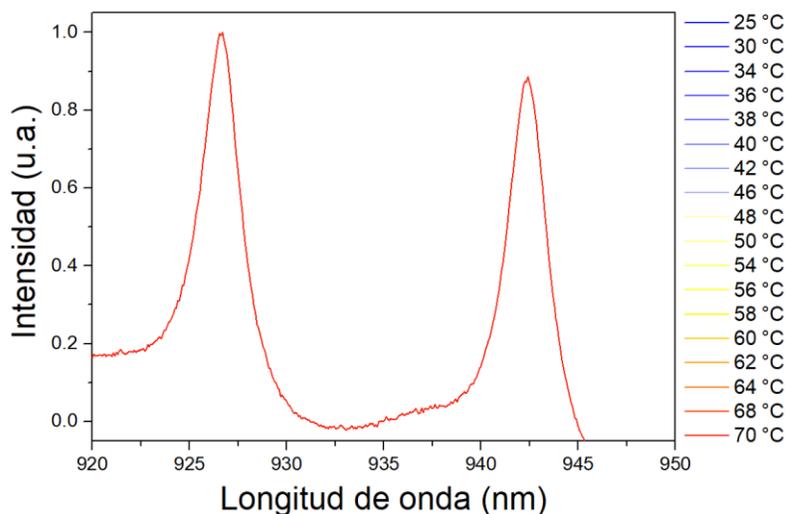


Figura 41. Emisión en IR del material $Gd_2O_3:Nd^{3+},Eu^{3+}$ a (2 %, 3 %) bajo diferentes temperaturas. Se presenta el espectro de intensidad con respecto a la temperatura. Se han normalizado las gráficas debido a su background y se confirma que no existe una sensibilidad térmica.

3.2 Nanomateriales optomagnéticos

3.2.1 Difracción de rayos-X

Para identificar que el material luminiscente no cambió de estructura cristalina después de someterlo al proceso de integración de nanopartículas magnéticas embebido en sílice por el método de Stöber, se caracterizó por medio de difracción de rayos-X. Se obtuvieron difractogramas que confirmaron la estructura cristalina cúbica (*Figura 42*) de acuerdo con la base de datos JCPDS #00-012-0797, confirmando los resultados anteriores (*Figura 17*), no sufrió restructuración cristalina.

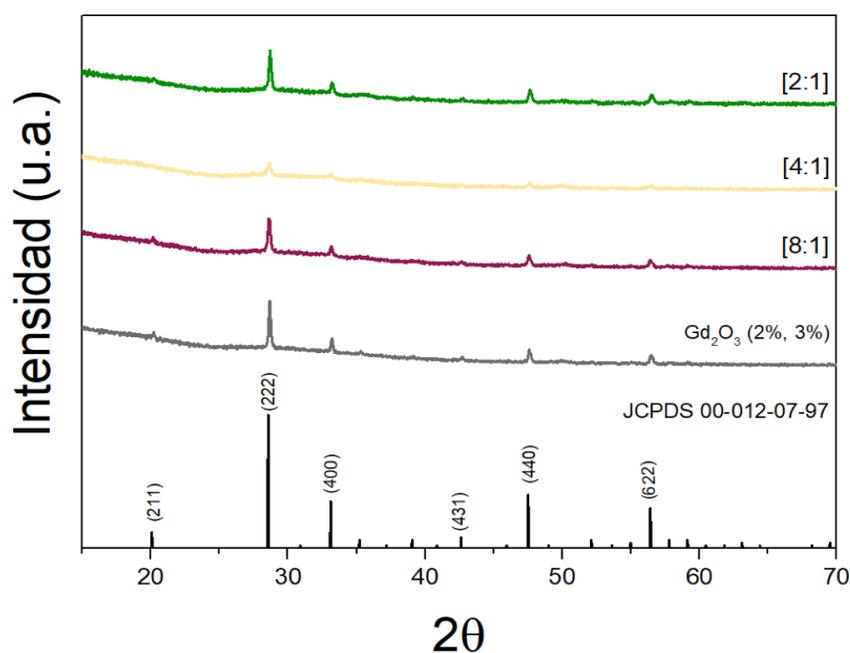


Figura 42. Difractogramas de rayos-X de los nanomateriales de $\text{Gd}_2\text{O}_3:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}@\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$. Se comparan las diferentes proporciones fabricadas con respecto a la señal del material luminiscente sin recubrimiento.

3.2.2 Catodoluminiscencia

Para identificar el cambio de intensidad luminiscente de las nanopartículas optomagnéticas con respecto al nanomaterial luminiscente se caracterizó por catodoluminiscencia obteniendo emisiones en el espectro visible.

En la **Figura 43** se observan los espectros de emisión para las nanopartículas optomagnéticas de $\text{Gd}_2\text{O}_3:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}@\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ a diferentes proporciones entre material luminiscentes y magnéticas, agregando como control las nanopartículas luminiscentes $\text{Gd}_2\text{O}_3:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}$ a (2 %, 3 %) sin recubierta. La luminiscencia de las nanopartículas optomagnéticas disminuyó hasta en un 70% con la proporción [2:1], mientras que para las proporciones [4:1] y [8:1] la disminución es de alrededor del 60% en comparación con las nanopartículas luminiscentes. La disminución de la intensidad de las nanopartículas optomagnéticas a pesar de tener el mismo material luminiscente ($\text{Gd}_2\text{O}_3:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}$), se debe al efecto de la incorporación de magnetita y sílice. Se han reportado que estos materiales absorben la energía de la emisión proveniente del material luminiscente, sin embargo, no la emiten y afectan la intensidad lumínica.

Se conservan las señales y se observa con mayor claridad un pico intenso y bien definido en la longitud de onda de 610 nm, debido a la transición electrónica $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_1$. También se pueden observar picos menos intensos en las longitudes de onda 589, 628, 652 y 705 nm debidas las transiciones electrónicas $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_0$, $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_2$, $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_3$ y $^5\text{D}_0 \rightarrow ^7\text{F}_4$ correspondientes a los iones de Eu^{3+} respectivamente.

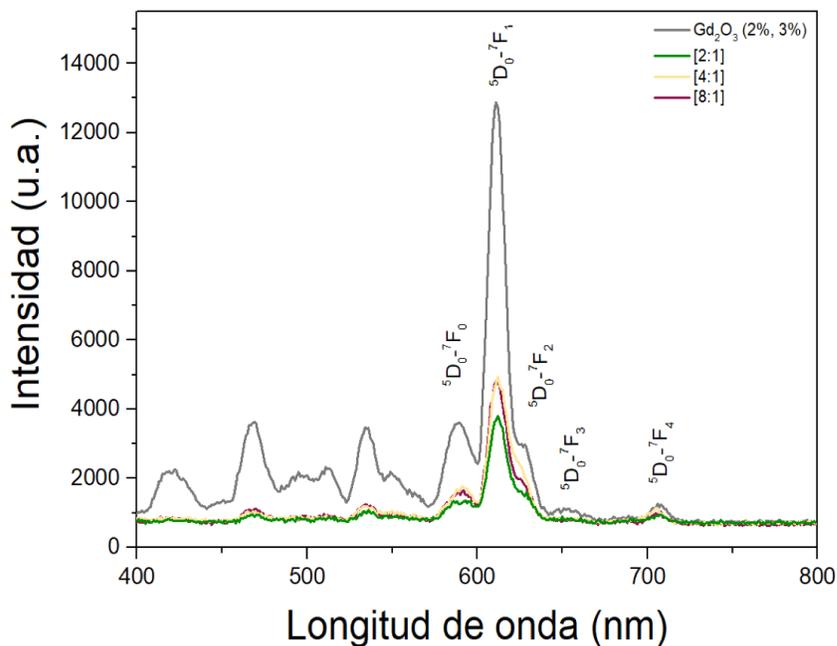


Figura 43. Emisiones por catodoluminiscencia de los materiales $\text{Gd}_2\text{O}_3:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}@\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$. Se presentan las emisiones de los materiales optomagnéticos donde disminuyeron en intensidad con respecto al material luminiscente sin recubrimiento.

3.2.3 Fotoluminiscencia en infrarrojo

Para identificar el cambio en la intensidad lumínica en función de las diferentes concentraciones de nanopartículas optomagnéticas fabricadas, se utilizó el espectrofotómetro en infrarrojo excitando los materiales a λ 808 nm para obtener los espectros de emisión de cada uno.

La **Figura 44** muestra los espectros de fotoluminiscencia en IR para los tres nanomateriales optomagnéticos de $\text{Gd}_2\text{O}_3:\text{Nd}^{3+}, \text{Eu}^{3+}@\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ fabricados mediante el método de Stöber y como control el espectro de emisión de la nanopartícula luminiscente sin recubrimiento. Los máximos que se muestran (**Figura 44**) en la longitud de onda de 926 y 942 nm son debidas a la transición electrónica ${}^4\text{F}_{3/2} \rightarrow {}^4\text{I}_{9/2}$ y en 1059 nm es una contribución a la transición ${}^4\text{F}_{3/2} \rightarrow {}^4\text{I}_{11/2}$ en los iones de Nd^{3+} . El nanomaterial optomagnético con mejor intensidad en luminiscencia en IR pertenece a la proporción [8:1], ya que es la proporción con cantidad de magnetita, y con menor intensidad la proporción de [2:1], esto es debido a que las nanopartículas magnéticas absorben la energía de emisión que emiten las nanopartículas luminiscentes, es decir “abaten” la intensidad de la señal.

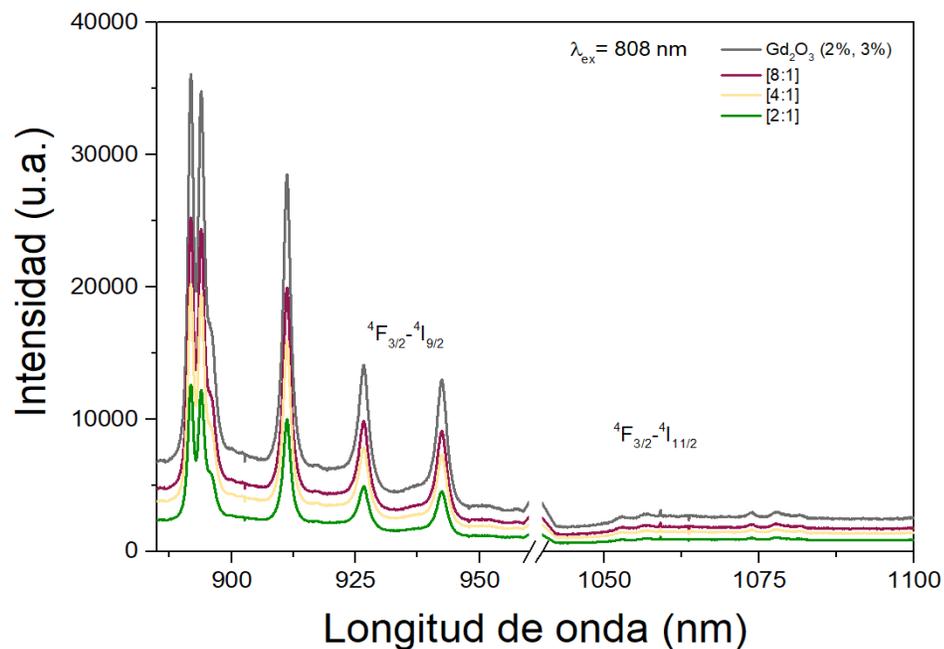


Figura 44. Emisiones en IR de los materiales de $\text{Gd}_2\text{O}_3:\text{Nd}^{3+}, \text{Eu}^{3+}@\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$. Presenta un decaimiento en la intensidad de los materiales optomagnéticos en comparación con el material luminiscente sin recubrimiento.

3.2.4 Espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier

Para corroborar que las nanopartículas de $\text{Gd}_2\text{O}_3:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}$ fueron recubiertas con sílice y magnetita se obtuvieron los espectros de infrarrojo por transformada de Fourier.

En la **Figura 45** se muestran los espectros obtenidos mediante FTIR, en todos los materiales se observaron bandas de absorción en 3397 y 1631 cm^{-1} que corresponden a las vibraciones características O–H que se reporta como humedad en la muestra ocasionada por H_2O del ambiente. Se observaron picos en 1505 y 1398 cm^{-1} asignado a las vibraciones características entre C–O debido al dióxido de carbono (CO_2) que se encuentra en el ambiente, igualmente, se muestra un pico característico en 540 cm^{-1} correspondiente a las vibraciones ocasionadas entre Gd–O.

En línea gris se tiene como control la nanopartícula luminiscente $\text{Gd}_2\text{O}_3:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}$ sin recubrimiento ni incorporación de material magnético. Por lo que, para los nanomateriales optomagnéticos con distinta proporción mostraron picos bien definidos en 965 y 789 cm^{-1} atribuidos a las vibraciones Fe–O y en el número de onda 1071 cm^{-1} un pico muy bien definido característico de la vibración Si–O. Todo esto confirmando la presencia de las nanopartículas luminiscentes y magnéticas en sílice.

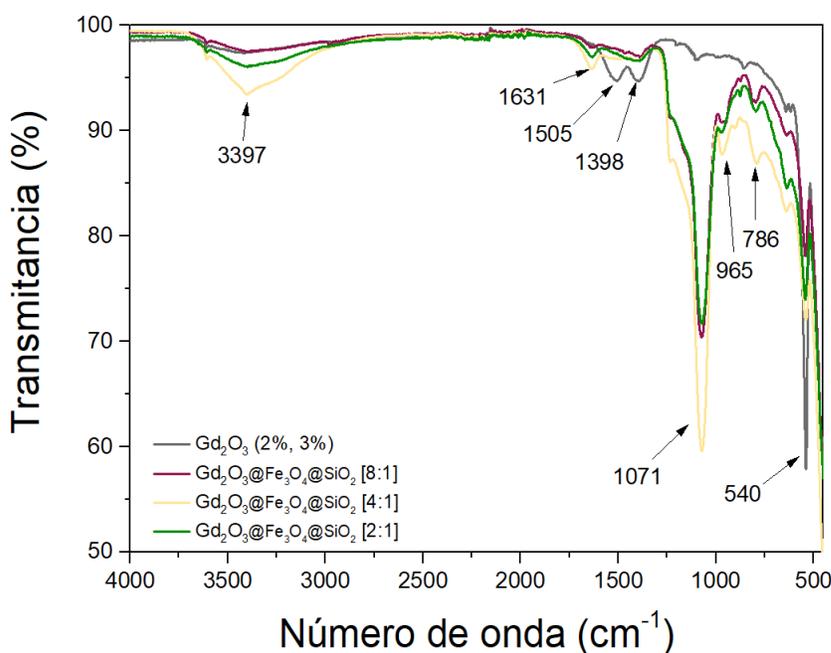


Figura 45. Espectros de FTIR de los materiales de $\text{Gd}_2\text{O}_3:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}@\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$. Se presentan las señales asociadas a las vibraciones características de los materiales.

3.2.5 Microscopía electrónica por transmisión

3.2.5.1 Imágenes

Con la finalidad de observar a nanoescala la morfología de las nanopartículas optomagnéticas sintetizadas por el método de Stöber se analizaron por microscopía electrónica de transmisión.

La **Figura 46 – A y B** corresponden a la proporción [8:1]. Se observan en tonalidad gris oscuro–negro las nanopartículas luminiscentes y alrededor de ellas un recubrimiento irregular con un tamaño total aproximado de 360 nm (**Figura 46 –A**). **C y D** pertenecen a la proporción [4:1], donde se aprecia un recubrimiento homogéneo esférico sobre las nanopartículas luminiscentes con un tamaño aproximado de 230 nm (**Figura 46 –B**). Finalmente, en las imágenes **E y F**, que corresponden a la proporción [2:1], se muestran aglomeraciones del recubierto con puntos con mayor densidad que podría ser sílice embebiendo a las nanopartículas magnéticas, mantiene la forma semiesférica con un tamaño promedio de 400 nm (**Figura 46 –C**). Con esto se cumplió el objetivo de embeber las nanopartículas luminiscentes en sílice, creando nanomateriales esféricos.

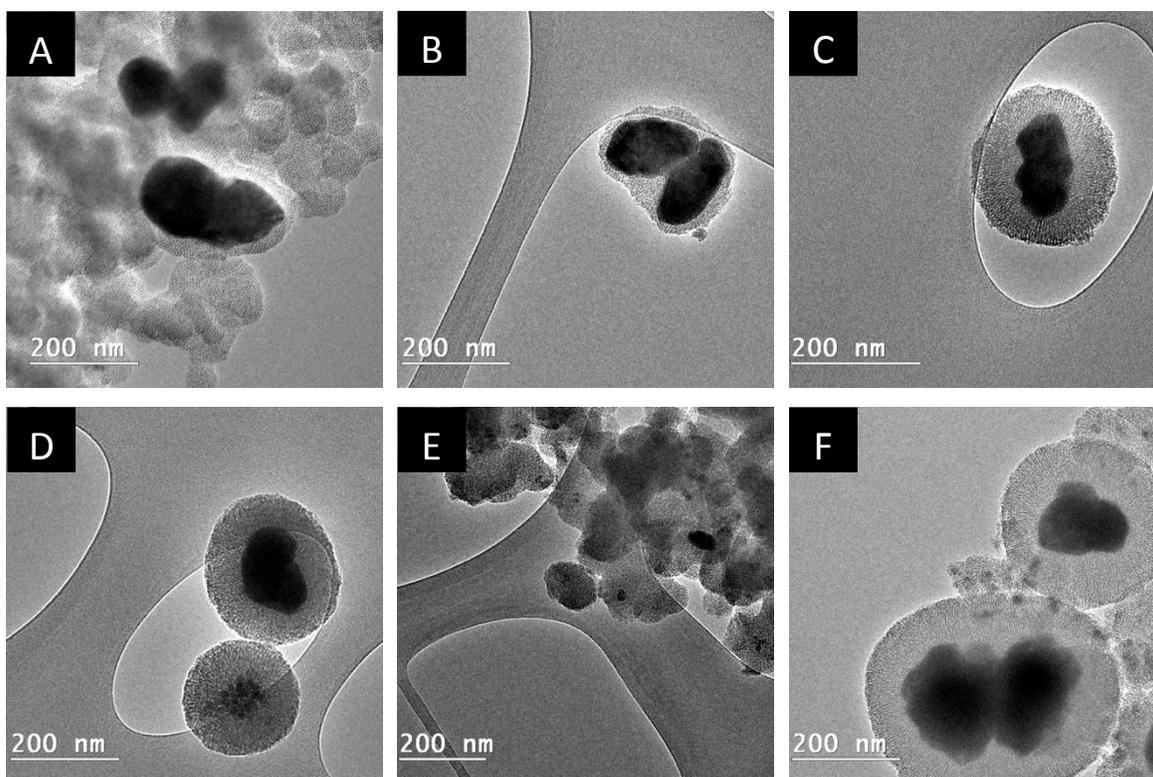


Figura 46. Imágenes de TEM correspondientes a $\text{Gd}_2\text{O}_3:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}@\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$. (A, B) [8:1] se aprecia una acumulación de sílice en mayor cantidad, (C, D) [4:1] se muestra un recubrimiento homogéneo y (E, F) [2:1] se visualiza un buen recubrimiento del material, pero con aglomeraciones.

3.2.5.2 Histograma de distribución

Previamente como en la *sección 3.1.5.2*, se obtuvo el tamaño de las nanopartículas optomagnéticas fabricadas por el método de Stöber mediante histogramas, por cada material se midieron 50 nanopartículas aleatoriamente.

En la *Figura 47 –A* se muestran los histogramas para la proporción [8:1] recordando que la morfología es semiesférica (*Figura 44*) se obtuvo con mayor frecuencia el tamaño de nm. Para la proporción [4:1] (*Figura 47 –B*) se reportó con mayor incidencia el diámetro de nm. Por último, el histograma para la concentración de [2:1] (*Figura 47 –C*) se obtuvo un diámetro aproximado de nm.

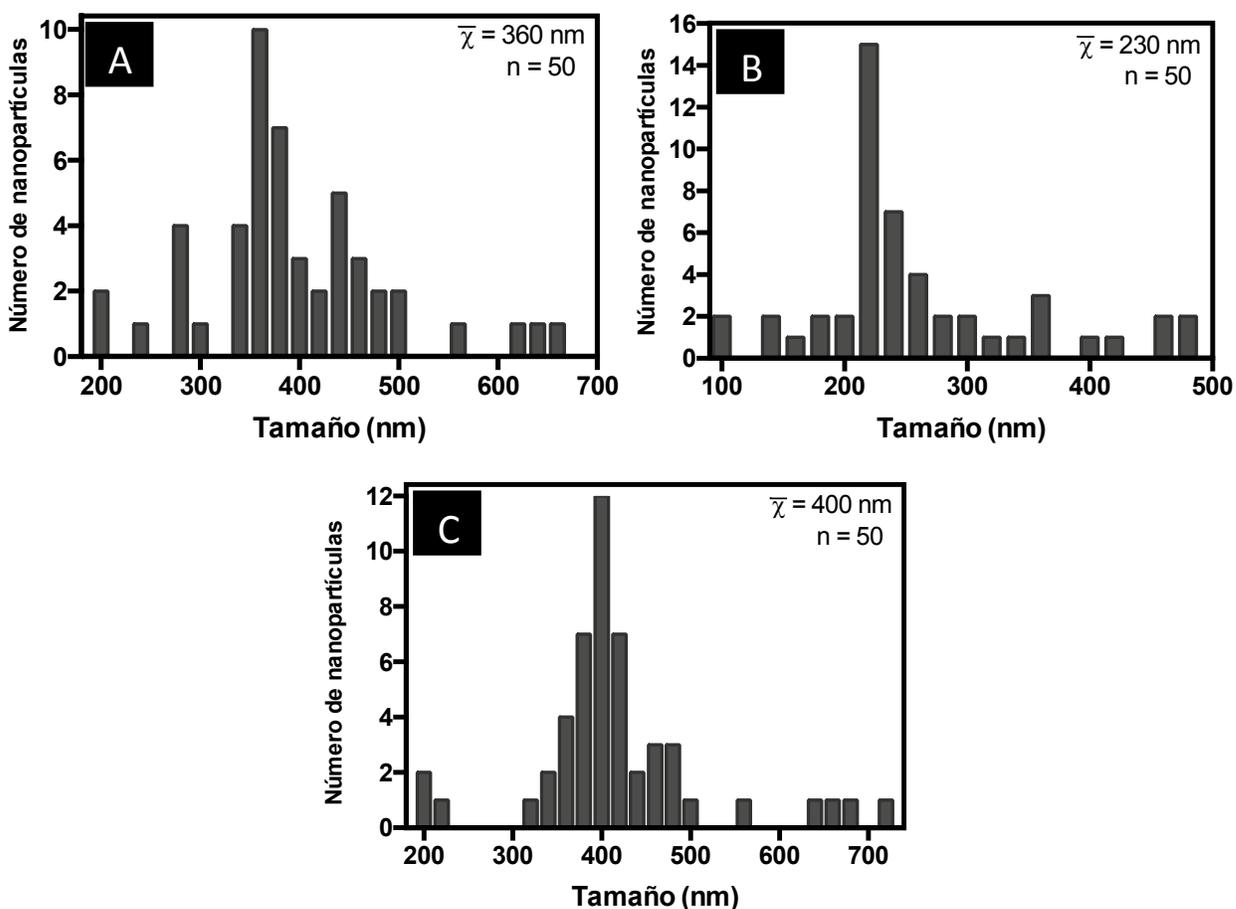


Figura 47. Histogramas de distribución de tamaño para $Gd_2O_3:Nd^{3+},Eu^{3+}@Fe_3O_4@SiO_2$. (A) [8:1] con diámetro de 360 nm, (B) [4:1] alcanzando un diámetro de 230 nm y (C) [2:1] visualizando un diámetro de 400 nm.

3.2.5.3 Análisis de espectroscopía de energía dispersiva (EDS)

Para comprobar la correcta fabricación de nanopartículas optomagnéticas a partir del método de Stöber, es decir, la correcta incorporación de nanopartículas luminiscentes y magnéticas embebidas en sílice se realizó el análisis elemental por medio del microscopio electrónico de transmisión, de la misma forma que se muestra en la esquematización de la **Figura 6**, donde se observó la nanopartícula de análisis de $\text{Gd}_2\text{O}_3:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}@\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ con una proporción [4:1] y se trazó una línea de vacío a vacío pasando por la nanopartícula de interés (**Figura 48**), se hizo incidir un haz de rayos-X, el cual generó como resultado un mapeo de elementos químicos.

En la **Figura 48** se muestra la nanopartícula optomagnética y se traslapa las señales de los elementos químicos identificados, de borde a borde de la nanopartícula se muestran dos señales rojo y amarillo anchas pertenecientes a los elementos oxígeno y silicio respectivamente, al llegar al centro donde se aprecia una esfera de color blanco nítido se presenta una señal intensa en color verde que corresponde al elemento de gadolinio y dentro de esta esfera blanquizca se muestran señales menos intensas de color azul claro, azul oscuro y rosa pertenecientes a los elementos de hierro, neodimio y europio respectivamente.

En la **Figura 49** se muestran las gráficas de la señal emitida por cada elemento químico de la siguiente manera: A – Oxígeno, B – Silicio, C – Gadolinio, D – Hierro, E – Neodimio y F – Europio, al traslapar estas señales se recrea la imagen de la **Figura 48**. De modo, que se comprueba que al centro se tienen las nanopartículas luminiscentes de óxido de gadolinio dopado con neodimio y europio, alrededor del centro con un aspecto de color gris y con menos densidad se tiene la recubierta de óxido de silicio y finalmente dentro del composito se encuentran las nanopartículas magnéticas de óxido de hierro dispersas sobre el área total.

Basados en los resultados anteriores, nuestros datos demuestran que las nanopartículas fabricadas tienen las características de nanopartículas optomagnéticas, tal como se propuso en la **Figura 6**.

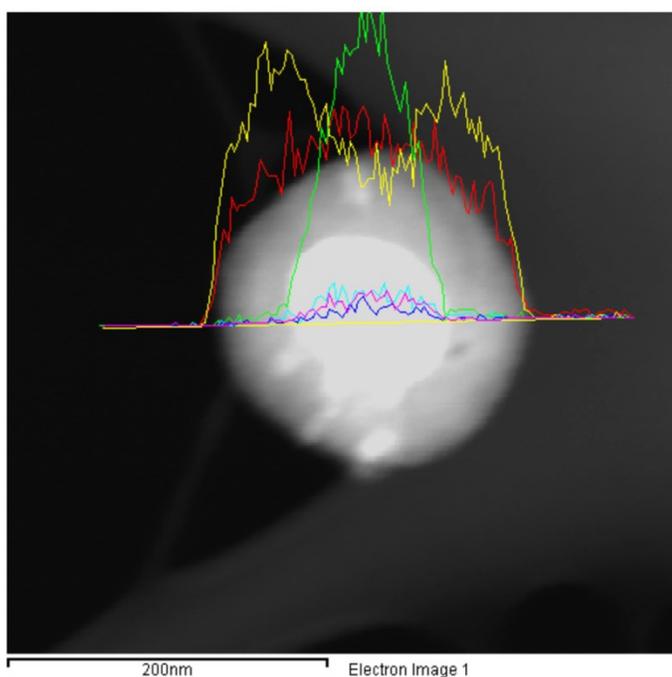


Figura 48. Imagen de TEM correspondiente a $\text{Gd}_2\text{O}_3:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}@\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$. En el interior siendo la nanopartícula luminiscente $\text{Gd}_2\text{O}_3:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}$ y alrededor de ella partículas de Fe_3O_4 embebidas en sílice.

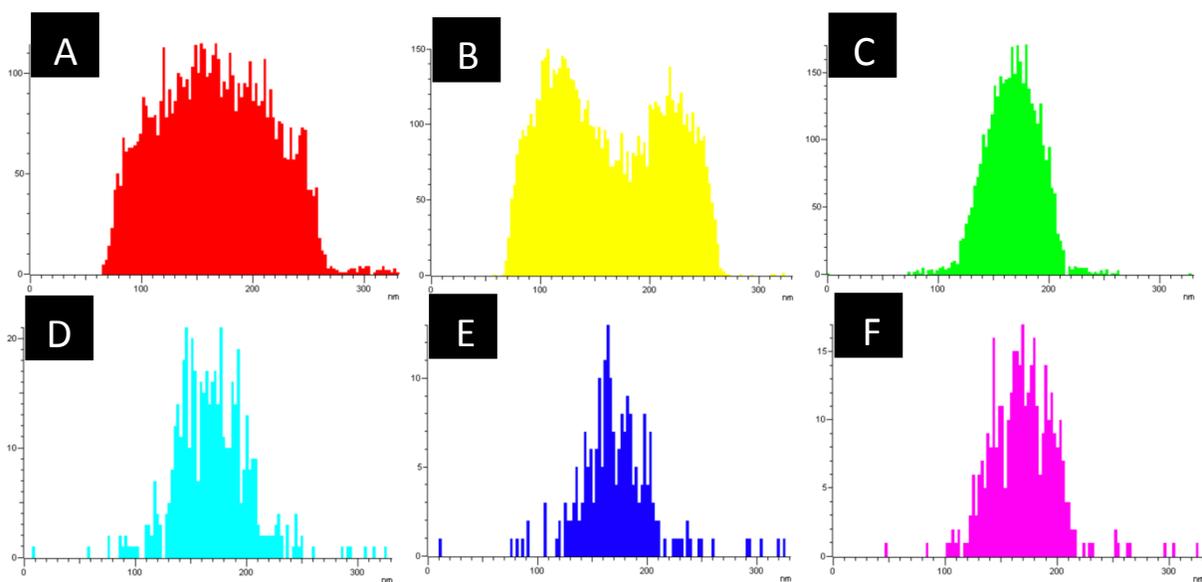


Figura 49. Composición elemental por TEM correspondientes al material de $\text{Gd}_2\text{O}_3:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}@\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ de [4:1]. Donde se muestran las señales correspondientes (A) Oxígeno, (B) Silicio, (C) Gadolinio, (D) Hierro, (E) Neodimio y (F) Europio, del compuesto.

3.2.6 Fotografías de nanopartículas optomagnéticas

Para una visualización de los materiales vistos en laboratorio se tomaron imágenes (**Figura 50**) las cuales fueron obtenidas mediante una cámara profesional Nikon a polvos cristalinos para cada nanomaterial sintetizado por el método de sol-gel con exposición a una lámpara UV de 240 nm, las imágenes presentadas son cualitativas. En general muestran emisiones típicas rojizas debido a la excitación del ion Eu^{3+} .

En general, para los tres materiales de $\text{Gd}_2\text{O}_3:\text{Nd}^{3+}, \text{Eu}^{3+}@\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$, se puede apreciar que disminuyó la intensidad lumínica debido a la absorbanza parcial del material magnético (quenching fluorescente), comparandolo con el material $\text{Gd}_2\text{O}_3:\text{Nd}^{3+}, \text{Eu}^{3+}$ (**Figura 38 –C**) y recordando que son imágenes cualitativas.

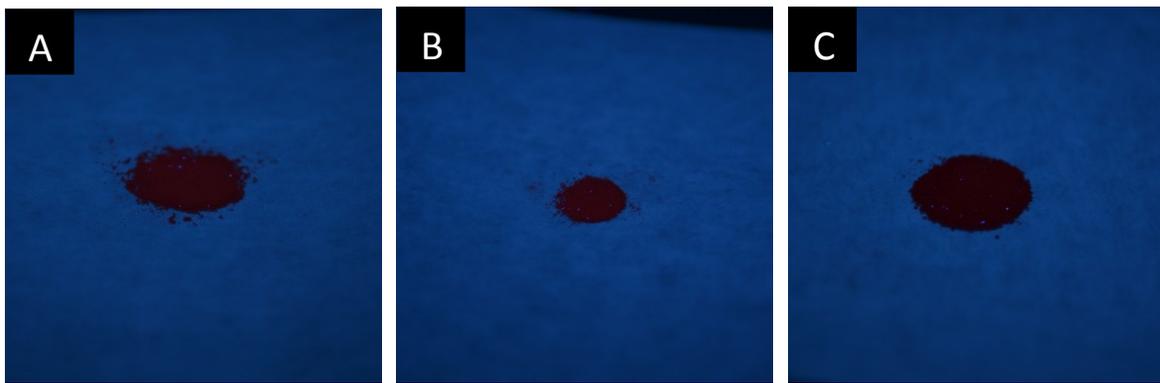


Figura 50. Imágenes fotográficas correspondientes a $\text{Gd}_2\text{O}_3:\text{Nd}^{3+}, \text{Eu}^{3+}@\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$. Donde (A) [8:1], (B) [4:1] y (C) [2:1] son las diferentes proporciones fabricadas por el método de Stöber.

3.3 Ensayo de toxicidad *in-vitro*

3.3.1 Ensayo de proliferación celular para la línea celular B16-F1

Con la finalidad de determinar cuál es el número de células adecuado para realizar los experimentos de viabilidad celular y evaluar la citotoxicidad de las nanopartículas en células normales 293T y cancerosas B16-F1, en una placa de 96 pozos se sembraron diferentes cantidades de células por pozo y se cuantificó su viabilidad por medio de absorbancia por MTT.

La **Figura 51** muestra la viabilidad de las células B16-F1 en un tiempo de 24 y 48 horas. A 24 horas (línea azul) se observa un aumento en la proliferación dependiente del número de células cultivadas, a partir de 20,000 células se observa una confluencia del 100 % y hay muerte celular. Para ensayos de 48 horas, a partir de 10,000 células se observa confluencia al 100 %, las células no crecen más y comienzan a morir.

Entonces, para los siguientes ensayos de citotoxicidad siguientes se decidió utilizar una confluencia del 80 % es decir del área del fondo del pozo debe tener un 20 % libre para permitir que las células sigan proliferando. Por lo que se determinó usar 8,000 células por pozo para ensayos de 24 y 48 horas.

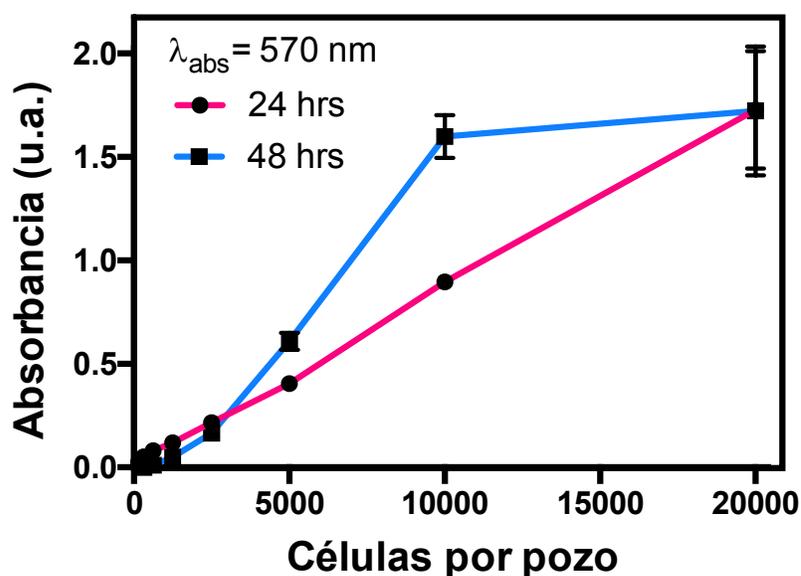


Figura 51. Ensayo de viabilidad celular mediante de MTT para la línea celular B16-F1. Donde la línea rosa pertenece a 24 hrs y en azul a 48 hrs.

3.3.2 Evaluación de citotoxicidad de nanopartículas optomagnéticas en la línea celular B16-F1

Para conocer la citotoxicidad de las nanopartículas optomagnéticas fabricadas por el método de Stöber en la línea celular B16-F1 se realizaron ensayos con MTT a 24 horas. La citotoxicidad de las nanopartículas en células se debe a factores tales como la naturaleza química de la superficie del material, su composición química y estabilidad coloidal en un medio en específico. Para el ensayo se evaluaron cantidades crecientes de las nanopartículas optomagnéticas y se utilizó como control nanopartículas con magnetita.

Se observa en la **Figura 52** que la citotoxicidad de las nanopartículas a 24 horas es dependiente de la dosis. Para las dosis de 50 y 100 $\mu\text{g/mL}$ de nanopartículas optomagnéticas se observa una viabilidad celular inferior al 50 %. En cambio, el tratamiento con nanopartículas de magnetita muestra que no existe una citotoxicidad aparente, siendo estas nanopartículas son esféricas y de un tamaño promedio de 10-15 nm (sección anexos). Se ha reportado que para nanopartículas de tamaño inferior a 300 nm disminuyen la citotoxicidad conforme va disminuyendo el tamaño (McNeil, 2005). Las nanopartículas optomagnéticas de [4:1] en comparación a las otras dos nanopartículas optomagnéticas correspondientes a [8:1] y [2:1] presentaron mayor viabilidad celular (**Figura 52**).

Para evaluar si el efecto observado era debido a las nanopartículas internalizadas en las células se realizó nuevamente el ensayo de citotoxicidad, pero antes de agregar la solución de MTT se hizo un lavado (**Figura 53**) en el cual se retiró el sobrenadante con medio y nanopartículas, se agregó nuevamente medio de RPMI suplementado y se continuó con la metodología. Los resultados son consistentes con los obtenidos anteriormente (**Figura 52**), la citotoxicidad de las nanopartículas optomagnéticas es dependiente de la dosis.

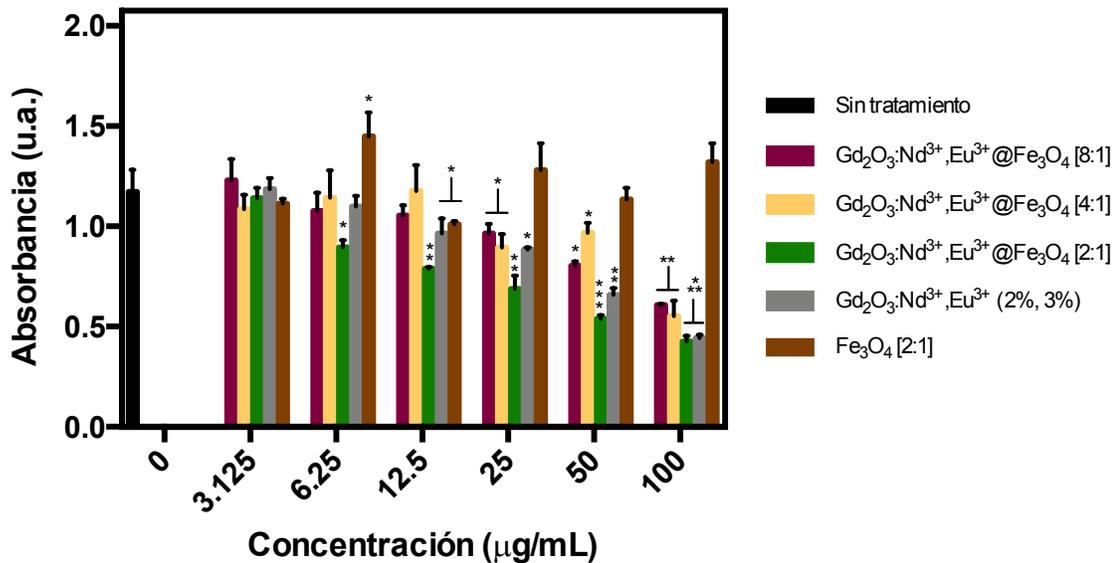


Figura 52. Evaluación de citotoxicidad por 24 horas mediante MTT en la línea celular B16-F1. Donde se representa en color gris las nanopartículas de $\text{Gd}_2\text{O}_3:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}$ a (2 %, 3 %), en color café las nanopartículas de Fe_3O_4 con una proporción de [1:2] y las nanopartículas optomagnéticas a diferentes proporciones: [8:1] en color magenta, [4:1] en color amarillo y [2:1] en color verde. La estadística se hizo por ANOVA de 1 vía.

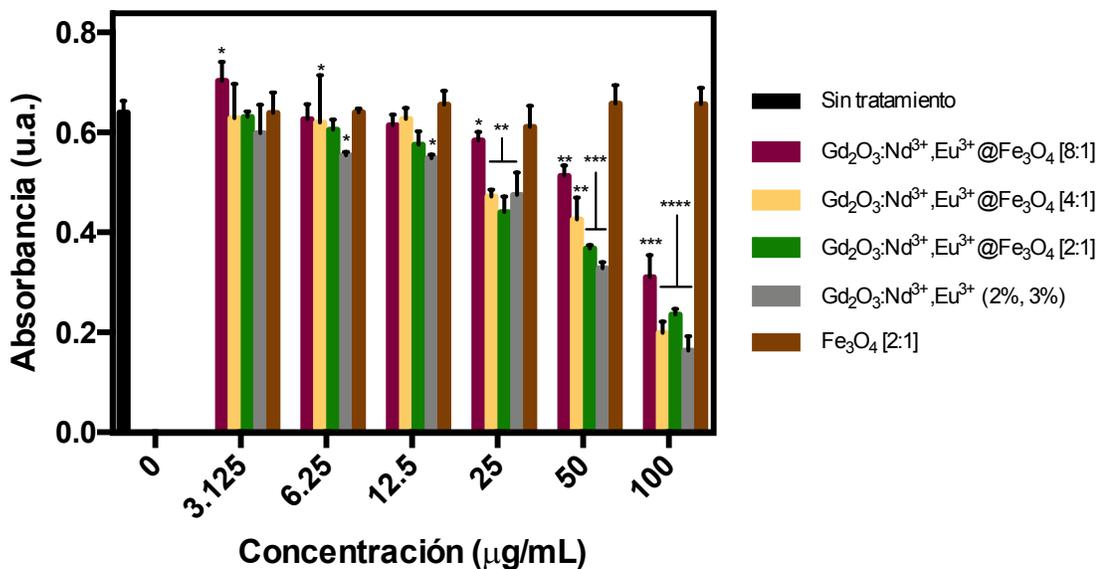


Figura 53. Evaluación de citotoxicidad por 24 horas mediante MTT con lavado en la línea celular B16-F1. Donde se representa en color gris las nanopartículas de Gd₂O₃:Nd³⁺,Eu³⁺ a (2 %, 3 %) , en color café las nanopartículas de Fe₃O₄ con una proporción de [1:2] y las nanopartículas optomagnéticas a diferentes proporciones: [8:1] en color magenta, [4:1] en color amarillo y [2:1] en color verde. La estadística se hizo por ANOVA de 1 vía.

3.3.3 Evaluación de citotoxicidad de nanopartículas optomagnéticas en la línea celular 293T

Debido a que se necesita conocer el efecto citotóxico de las nanopartículas optomagnéticas tanto en las células de interés de cáncer de piel (melanoma) como en células normales. Realizamos el ensayo de viabilidad en células epiteliales, 293T (células de riñón de origen humano), ya que las nanopartículas no solo estarán expuestas a melanoma sino también a células del cuerpo humano de distintos tejidos sanos. Por lo cual se realizaron ensayos con MTT a 24 horas.

Las nanopartículas no mostraron efecto citotóxico a las células de la línea celular 293T (**Figura 54**).

Comparando los resultados obtenidos en la línea celular B16-F1 (**Figura 52**) con los de la línea celular 293T (**Figura 54**), indican que posiblemente haya un efecto específico de las nanopartículas hacia las células de cáncer de piel tipo melanoma comparado con las células sanas de riñón origen humano. Sin embargo, las nanopartículas optomagnéticas no tienen ninguna funcionalización, únicamente el recubrimiento de sílice para aumentar la biocompatibilidad con el tejido biológico. Se necesitan realizar más pruebas mediante otras técnicas para confirmar los resultados en estas dos líneas celulares.

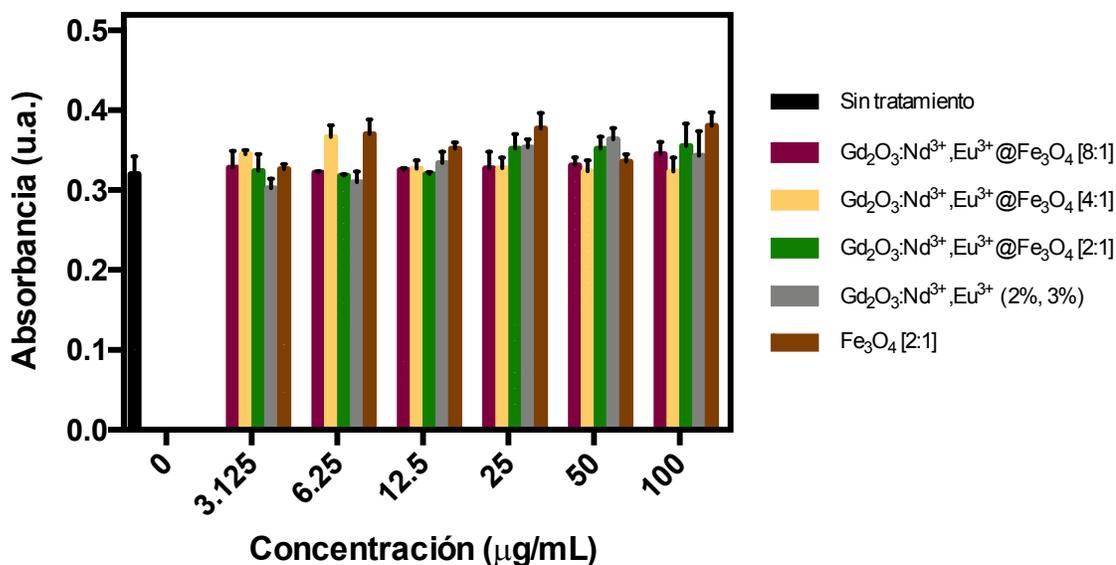


Figura 54. Ensayo de citotoxicidad por 24 horas mediante MTT en la línea celular 293T. Donde se representa en color gris las nanopartículas de Gd₂O₃:Nd³⁺,Eu³⁺ a (2 %, 3 %), en color café las nanopartículas de Fe₃O₄ con una proporción de [1:2] y las nanopartículas optomagnéticas a diferentes proporciones: [8:1] en color magenta, [4:1] en color amarillo y [2:1] en color verde. La estadística se hizo por ANOVA de 1 vía.

Los resultados obtenidos para el ensayo de citotoxicidad en la línea celular B16-F1 fueron congruentes con los trabajos publicados para nanopartículas dopadas con iones de tierras raras, que existe una dependencia de la dosis para la muerte celular (Jain, Fournier, et al., 2018)(Sengar et al., 2018). Nuestros resultados han sido contradictorios, ya que la función de las nanopartículas optomagnéticas es llevar a muerte celular a las células, pero con exposición de un campo magnético para aumentar la temperatura, dañando las células por hipertermia. Los resultados esperados para ambas líneas celulares debían ser tal como se muestra para la línea celular 293T, comprobando una biocompatibilidad.

Capítulo 4. Conclusiones

En este trabajo, se estudiaron las propiedades luminiscentes y fisicoquímicas de las nanopartículas de $\text{YVO}_4:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}$, $\text{LaVO}_4:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}$, $\text{Y}_3\text{Al}_5\text{O}_{12}:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}$ y $\text{Gd}_2\text{O}_3:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}$. El mejor material en términos de propiedades fisicoquímicas y morfológicas resultó ser el nanomaterial de $\text{Gd}_2\text{O}_3:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}$ a (2 %, 3 %). Una vez que se obtuvo el mejor candidato luminiscente se fabricaron tres nanopartículas optomagnéticas $\text{Gd}_2\text{O}_3:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}@\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2$ a las proporciones de [8:1], [4:1] y [2:1] entre material luminiscente y material magnético. Así mismo, se estudiaron las propiedades morfológicas, lumiscentes y fisicoquímicas para que la nanopartículas en un futuro puedan ser utilizadas como bioetiquetadores, nanotermómetros y nanocalentadores en células de cáncer de piel. Los resultados demuestran una disminución del 60 % en la técnica de catodoluminiscencia y una disminución del 50 % de emisión en la region de infrarrojo; esto debido a la combinación de nanopartículas de $\text{Gd}_2\text{O}_3:\text{Nd}^{3+},\text{Eu}^{3+}$ y magnetita que fueron cubiertas por sílice, sin embargo, la intensidad luminiscente por catodoluminiscencia fue suficiente alta para ser utilizado como biomarcadores. Adicionalmente se observó que las nanopartículas optomagnéticas a bajas concentraciones no son citotóxicas en las líneas celulares de B16-F1 y 293T. Algunos puntos que sobresalen en la presente investigación son los siguientes:

- Se obtuvieron 12 nanomateriales de 4 redes cristalinas de (YVO_4 , LaVO_4 , $\text{Y}_3\text{Al}_5\text{O}_{12}$ y Gd_2O_3), todas estas con porcentaje de co-dopaje diferentes entre iones de neodimio (Nd^{3+}) y europio (Eu^{3+})
- Se determinó la concentración óptima, mediante la intensidad de los espectros de fotoluminiscencia en el espectro UV-visible e infrarrojo para: YVO_4 a (1 %, 4 %), LaVO_4 (1 %, 3 %), $\text{Y}_3\text{Al}_5\text{O}_{12}$ (1 %, 3 %), y Gd_2O_3 (2 %, 3 %).
- Se conoció la morfología y tamaño de partícula para cada material luminiscente.
 - Para YVO_4 y LaVO_4 fue un aspecto rectangular de 800 X 1500 nm y 550 X 1000 nm respectivamente. Y para $\text{Y}_3\text{Al}_5\text{O}_{12}$ y Gd_2O_3 morfología esféricas con diámetro 200 y 90 nm respectivamente.
- Se logró encapsular en sílice a las nanopartículas luminiscentes y nanopartículas de magnetitas. Comprobado por la técnica de composición elemental por EDS en TEM.

- Se determinó que, el efecto citotóxico de las nanopartículas en células de melanoma (B16-F1) son citotóxicas dependientes de la dosis y para células sanas de riñón humanas no existe un efecto citotóxico.

Capítulo 5. Perspectivas

Como perspectivas del presente trabajo de investigación se plantea:

- Comprobar la reproducibilidad de las nanopartículas optomagnéticas mediante el método de Stöber modificado.
- Cuantificar el rendimiento cuántico de todos los materiales sintetizados en el espectro UV-Vis e infrarrojo.
- Realizar nuevos ensayos utilizando diferentes proporciones del ion neodimio con los materiales estudiados, para determinar su capacidad de uso como termómetro.
- Caracterización de las nanopartículas optomagnéticas mediante el equipo magnetómetro de muestra vibrante u oscilante (*VSM, Vibrating Sample Magnetometer*).
- Evaluar la citotoxicidad de las nanopartículas en células de piel sanas de origen murino.
- Funcionalizar las nanopartículas con grupos químicos, de tal manera que, las nanopartículas se dirijan específicamente al tejido/tumor de interés.

Literatura citada

- Akbarzadeh, A., Samiei, M., Davaran, S. 2012. Magnetic nanoparticles: Preparation, physical properties, and applications in biomedicine. *Nanoscale Research Letters*, 7, 1–13. doi:10.1186/1556-276X-7-144
- Atkins, P., Overton, T., Rourke, J., Weller, M., Armstrong, F. 2009. *Inorganic Chemistry*. Retrieved from <http://www.amazon.co.uk/Shriver-Atkins-Inorganic-Chemistry-Peter/dp/0199236178>
- Balabhadra, S., Debasu, M. L., Brites, C. D. S., Rocha, J., Carlos, L. D. 2016. Implementing luminescence thermometry at 1.3 μm using (GdNd) 2O_3 nanoparticles. *Journal of Luminescence*, 180, 25–30. doi:10.1016/j.jlumin.2016.07.034
- Balabhadra, Sangeetha, Debasu, M. L., Brites, C. D. S., Nunes, L. A. O., Malta, O. L., Rocha, J., ... Carlos, L. D. 2015. Boosting the sensitivity of Nd $^{3+}$ -based luminescent nanothermometers. *Nanoscale*, 7(41), 17261–17267. doi:10.1039/c5nr05631d
- Baranowski, M. L. H., Yeung, H., Chen, S. C., Gillespie, T. W., Goodman, M. 2019. Factors Associated with Time to Surgery in Melanoma: An Analysis of the National Cancer Database. *Journal of the American Academy of Dermatology*. doi:10.1016/j.jaad.2019.05.079
- Belman-Rodriguez, C., Vidal-Limon, A. M., Contreras, O. E., Oviedo, M. J., Aguila, S. A. 2018. Synthesis and characterization of BGO with different chelating compounds by the polymeric precursor method, and their effect on luminescence properties. *Ceramics International*, 44(13), 15618–15621. doi:10.1016/j.ceramint.2018.05.229
- Benayas, A., Del Rosal, B., Pérez-Delgado, A., Santacruz-Gómez, K., Jaque, D., Hirata, G. A., Vetrone, F. 2015. Nd:YAG Near-Infrared Luminescent Nanothermometers. *Advanced Optical Materials*, 3(5), 687–694. doi:10.1002/adom.201400484
- Blasse, G., Grabmaier, B. C. 1994. *Luminescent Materials*. Retrieved from file:///E:/Desktop/Luminescent Materials-Springer-Verlag Berlin Heidelberg (1994) - Prof. Dr. G. Blasse, Prof. Dr. B. C. Grabmaier (auth.).pdf
- Borge, A. M. 2013. Epidemiología, patogénesis y diagnóstico clínico del melanoma cutáneo. *Revista Medica de Costa Rica y Centroamérica*, (608), 581–585.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., Jemal, A. 2018. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394–424. doi:10.3322/caac.21492
- Buissette, V., Huignard, A., Gacoin, T., Boilot, J. P., Aschehoug, P., Viana, B. 2003. Luminescence properties of YVO 4 :Ln (Ln = Nd, Yb, and Yb-Er) nanoparticles. *Surface Science*, 532–535, 444–449. doi:10.1016/S0039-6028(03)00203-6
- Buschow, K. H. J. 1986. *Handbook of magnetic materials*. (Vol. 2). Elsevier.
- Casariego, Z. J., Baudo, J. E. 2010. Trabajo de revisión: melanoma. *Avances En Periodoncia e Implantología Oral*, 16(3), 157–178. doi:10.4321/s1699-65852004000300004

- Cervantes-Vásquez, D., Contreras, O. E., Hirata, G. A. 2013. Quantum efficiency of silica-coated rare-earth doped yttrium silicate. *Journal of Luminescence*, 143, 226–232. doi:10.1016/j.jlumin.2013.05.006
- De La Fuente-García, A. , Ocampo-Candiani, J. 2010. Melanoma cutáneo. *Gaceta Medica de Mexico*, 146(2), 126–135.
- Egerton, R. F. 2016. The Transmission Electron Microscope. *Physical Principles of Electron Microscopy*, 55–88. doi:10.1007/978-3-319-39877-8_3
- Figuerola, A., Di Corato, R., Manna, L., Pellegrino, T. 2010. From iron oxide nanoparticles towards advanced iron-based inorganic materials designed for biomedical applications. *Pharmacological Research*, 62(2), 126–143. doi:10.1016/j.phrs.2009.12.012
- Gallegos Hernández, J. F., Nieweg, O. E. 2014. Melanoma cutáneo (MC): diagnóstico y tratamiento actuales CÁNCER: UN FORMIDABLE RETO Correspondencia. Instituto Mexicano Del Seguro Social (IMSS), 150(2), 175–82. Retrieved from www.govame.com
- Gomez, R., Murillo, R. 1892. ESPECTROSCOPÍA INFRARROJA, 1–14.
- Hanahan, D., Weinberg, R. A. 2011. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144(5), 646–74. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013
- Harrison, R. J., Putnis, A. 1996. Magnetic properties of the magnetite-spinel solid solution: Curie temperatures, magnetic susceptibilities, and cation ordering. *American Mineralogist*, 81(3–4), 375–384. doi:10.2138/am-1996-3-412
- Humphreys, C. J. 2013. The significance of Braggs law in electron diffraction and microscopy, and Braggs second law. *Acta Crystallographica Section A: Foundations of Crystallography*, 69(1), 45–50. doi:10.1107/S0108767312047587
- IMSS. 2015. Guía de Referencia Rápida Abordaje Diagnóstico del Melanoma Maligno. Consejo De Salubridad Generalubridad General, 1–11. Retrieved from http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/547_GPC_Melanomamaligno/GRR_MelanomaMaligno.pdf
- Jain, A., Fournier, P. G. J., Mendoza-Lavaniegos, V., Sengar, P., Guerra-Olvera, F. M., Iñiguez, E., ... Juárez, P. 2018. Functionalized rare earth-doped nanoparticles for breast cancer nanodiagnostic using fluorescence and CT imaging. *Journal of Nanobiotechnology*, 16(1), 1–18. doi:10.1186/s12951-018-0359-9
- Jain, A., González, C. A. E., Tejada, E. M., Durán, A., Contreras, O. E., Hirata, G. A. 2018. Covering the optical spectrum through different rare-earth ion-doping of YAG nanospheres produced by rapid microwave synthesis. *Ceramics International*, 44(2), 1886–1893. doi:10.1016/j.ceramint.2017.10.127
- Jain, A., Hirata, G. A. 2016. Photoluminescence, size and morphology of red-emitting Gd₂O₃:Eu³⁺+nanophosphor synthesized by various methods. *Ceramics International*, 42(5), 6428–6435. doi:10.1016/j.ceramint.2016.01.053

- Kalele, S. A., Ashtaputre, S. S., Hebalkar, N. Y., Gosavi, S. W., Deobagkar, D. N., Deobagkar, D. D., Kulkarni, S. K. 2005. Optical detection of antibody using silica-silver core-shell particles. *Chemical Physics Letters*, 404(1–3), 136–141. doi:10.1016/j.cplett.2005.01.064
- Kimlin, M. G., Youlden, D. R., Brodie, A. M., DiSipio, T., Youl, P., Nair-Shalliker, V., Baade, P. D. 2019. Risk of Second Primary Cancer in Survivors of In Situ Melanoma. *Journal of Investigative Dermatology*, 139(4), 842–847. doi:10.1016/j.jid.2018.11.001
- Kolesnikov, I. E., Golyeva, E. V., Kurochkin, M. A., Lähderanta, E., Mikhailov, M. D. 2016. Nd³⁺-doped YVO₄nanoparticles for luminescence nanothermometry in the first and second biological windows. *Sensors and Actuators, B: Chemical*, 235, 287–293. doi:10.1016/j.snb.2016.05.095
- Lee, J. H., Jang, J. T., Choi, J. S., Moon, S. H., Noh, S. H., Kim, J. W., ... Cheon, J. 2011. Exchange-coupled magnetic nanoparticles for efficient heat induction. *Nature Nanotechnology*, 6(7), 418–422. doi:10.1038/nnano.2011.95
- Lindenberg, C., Cornel, J., Schöll, J., Mazzotti, M. 2012. ATR-FTIR Spectroscopy. *Industrial Crystallization Process Monitoring and Control*, 81–91. doi:10.1002/9783527645206.ch9
- Lozano, J. A. 2004. Melanoma. Detección y tratamiento de un tumor de gran incidencia. *Offarm*, 23(06), 86–92. Retrieved from <http://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-melanoma-deteccion-tratamiento-un-tumor-13063509>
- Lucas, J., Lucas, P., Le Mercier, T., Rollat, A., Davenport, W. 2015. Production of Rare Earth Metals and Alloys—Electrowinning. *Rare Earths*, 93–108. doi:10.1016/b978-0-444-62735-3.00006-1
- Mäntele, W., Deniz, E. 2017. UV–VIS absorption spectroscopy: Lambert-Beer reloaded. *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 173, 965–968. doi:10.1016/j.saa.2016.09.037
- McNeil, S. E. 2005. Nanotechnology for the biologist. *Journal of Leukocyte Biology*, 78(3), 585–594. doi:10.1189/jlb.0205074
- Mehlen, P., Puisieux, A. 2006. Metastasis: A question of life or death. *Nature Reviews Cancer*, 6(6), 449–458. doi:10.1038/nrc1886
- Naahidi, S., Jafari, M., Edalat, F., Raymond, K., Khademhosseini, A., Chen, P. 2013. Biocompatibility of engineered nanoparticles for drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 166(2), 182–194. doi:10.1016/j.jconrel.2012.12.013
- Nagarajan, S., Zhang, Y. 2011. Upconversion fluorescent nanoparticles as a potential tool for in-depth imaging. *Nanotechnology*, 22(39). doi:10.1088/0957-4484/22/39/395101
- Nie, S., Xing, Y., Kim, G. J., Simons, J. W. 2007. Nanotechnology Applications in Cancer. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 9(1), 257–288. doi:10.1146/annurev.bioeng.9.060906.152025
- Ntziachristos, V., Ripoll, J., Weissleder, R. 2002. Would near-infrared fluorescence signals propagate through large human organs for clinical studies? *Optics Letters*, 27(18), 1652. doi:10.1364/ol.27.001652

- Ortgies, D. H., Teran, F. J., Rocha, U., de la Cueva, L., Salas, G., Cabrera, D., ... Jaque, D. 2018. Optomagnetic Nanoplatfoms for In Situ Controlled Hyperthermia. *Advanced Functional Materials*, 28(11), 1–11. doi:10.1002/adfm.201704434
- Owens, F. J. 2015. *Physics of magnetic nanostructures* (Wiley).
- Pankhurst, Q. A., Connolly, J., Jones, S. K., Dobson, J. 2003. Applications of magnetic nanoparticles in biomedicine. *Journal of Physics D: Applied Physics To Cite This Article*, 36, 167–181. Retrieved from <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0022-3727/36/13/201/pdf>
- Pedroni, M., Cortelletti, P., Cantarelli, I. X., Pinna, N., Canton, P., Quintanilla, M., ... Speghini, A. 2017. Colloidal nanothermometers based on neodymium doped alkaline-earth fluorides in the first and second biological windows. *Sensors and Actuators, B: Chemical*, 250, 147–155. doi:10.1016/j.snb.2017.04.160
- Puig, S. 2019. Mapas digitales corporales mediante microscopía epiluminiscencia digital.
- Quintanilla, M., Liz-Marzán, L. M. 2018a. Guiding Rules for Selecting a Nanothermometer. *Nano Today*, 19, 126–145. doi:10.1016/j.nantod.2018.02.012
- Quintanilla, M., Liz-Marzán, L. M. 2018b. Guiding Rules for Selecting a Nanothermometer. *Nano Today*, 19, 126–145. doi:10.1016/j.nantod.2018.02.012
- Sengar, P., Juárez, P., Verdugo-Meza, A., Arellano, D. L., Jain, A., Chauhan, K., ... Fournier, P. G. J. 2018. Development of a functionalized UV-emitting nanocomposite for the treatment of cancer using indirect photodynamic therapy. *Journal of Nanobiotechnology*, 16(1), 1–19. doi:10.1186/s12951-018-0344-3
- Stadius Muller, M. G., van Leeuwen, P. A. M., Borgstein, P. J., Pijpers, R., Meijer, S. 1999. The sentinel node procedure in cutaneous melanoma: an overview of 6 years' experience. *European Journal of Nuclear Medicine*, 26(13), S20. doi:10.1007/s002590050574
- Tejeda Aguirre, E. M. 2018. *Nanomateriales luminiscentes para su aplicación como nanotermómetros*. Universidad Nacional Autónoma de México.
- Wang, L. P., Chen, L. M. 2012. Controllable synthesis and luminescent properties of LaVO₄: Eu nanocrystals. *Materials Characterization*, 69, 108–114. doi:10.1016/j.matchar.2012.04.014
- Wickremesekera, A. C., Brasch, H. D., Lee, V. M., Davis, P. F., Woon, K., Johnson, R., ... Itinteang, T. 2019. Expression of cancer stem cell markers in metastatic melanoma to the brain. *Journal of Clinical Neuroscience*, 60, 112–116. doi:10.1016/j.jocn.2018.10.068
- World Health Organization. 2019. Cancer today. Retrieved from <https://gco.iarc.fr/today/hom>
- Xie, D., Peng, H., Huang, S., You, F., Zhang, X., Wang, G. 2015. Improved luminescence in YVO₄:Eu³⁺@YVO₄ core-shell nanoparticles through surface-confined thermal diffusion of Eu³⁺. *Materials Letters*, 157, 307–310. doi:10.1016/j.matlet.2015.05.148
- Xu, Y., Heberlein, W. E., Mahmood, M., Orza, A. I., Karmakar, A., Mustafa, T., ... Biris, A. S. 2012. Progress in materials for thermal ablation of cancer cells. *Journal of Materials Chemistry*, 22(38), 20128–20142. doi:10.1039/c2jm32792a

Yacobi, B. G., Holt, D. B. 1990. Cathodoluminescence Microscopy of Inorganic Solids (Springer).

Zhukov, A. 2016. Novel Functional Magnetic Materials Fundamentals and Applications (Springer).
Retrieved from <https://link-springer-com.ezlibrary.technion.ac.il/content/pdf/10.1007%2F978-3-319-26106-5.pdf>

Anexo A. Reactivos

Se presentan los reactivos que se utilizaron en el presente trabajo de investigación para la fabricación de nanopartículas luminiscentes y nanopartículas optomagnéticas.

Tabla 8. Precusores para la síntesis de nanopartículas. Se presentan llos detalles de los agentes químicos que se utilizaron en este proyecto.

Nombre	Fórmula	Porcentaje de pureza	Empresa
Nitrato de itrio	$Y(NO_3)_3 \bullet 6H_2O$	99.8 %	Sigma-Aldrich
Nitrato de aluminio	$Al(NO_3)_3 \bullet 9H_2O$	98 %	Sigma-Aldrich
Nitrato gadolinio	$Gd(NO_3)_3 \bullet 6H_2O$	99.9 %	Alfa-Aesar
Metavanadato de amonio	NH_4VO_3	99 %	Sigma-Aldrich
Nitrato lantano	$La(NO_3)_3 \bullet 6H_2O$	99.9 %	Alfa-Aesar
Nitrato de neodimio	$Nd(NO_3)_3 \bullet H_2O$	99.99 %	Sigma-Aldrich
Nitrato de europio	$Eu(NO_3)_3 \bullet 6H_2O$	99.9 %	Alfa-Aesar
Tetraetil ortosilicato (TEOS)	$Si(OC_2H_5)_4$	99 %	Sigma-Aldrich
Hidróxido de amonio	NH_4OH	97%	Sigma-Aldrich
Ácido nítrico	HNO_3	70 %	Fermont
Ácido nitrilotriacético (NTA)	$C_6H_9O_6$	99 %	Sigma-Aldrich
Agua destilada	dH_2O	99 %	Sparkletts
Etanol (pureza)	C_2H_5OH	96 %	Alcoholeria de Zapopan
Metanol	CH_3OH	99.9%	Sigma-Aldrich

Anexos B. Nanopartículas magnéticas

Las nanopartículas magnéticas que se utilizaron en este proyecto fueron adquiridas de la empresa SkySpring® Nanomaterials Inc. La empresa reporta nanopartículas de magnetita (Fe_3O_4) superparamagnéticas con tamaño de 10-15 nanómetros de diámetro.

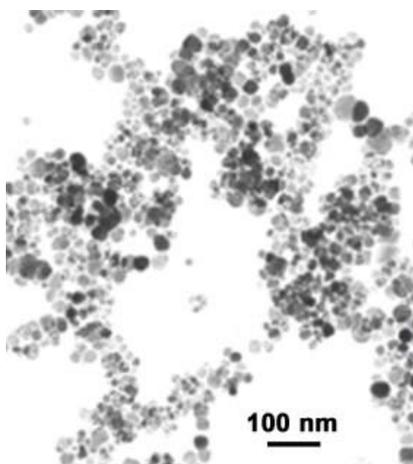


Figura 55. Imagen reportada por SkySpring® de nanopartículas de Fe_3O_4 .