



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ



FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Posgrado en Ciencias Químicas

**Desarrollo sustentable de nanoestructuras a base de bismuto
para amplificar el efecto de la radioterapia.**

Tesis que para obtener el grado de:

Maestría en Ciencias Químicas

Presenta:

Silva Melgarejo Fernanda Abigail

Directora de Tesis: **Dra. Daniela E. Salado Leza**

Co-Director de Tesis: **Dr. Carlo César Cortés González**

San Luis Potosí, S.L.P.

Agosto, 2025



UASLP-Sistema de Bibliotecas

Repositorio Institucional Tesis digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en este Trabajo Terminal está protegido por la Ley Federal de Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos.

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



Desarrollo sustentable de nanoestructuras a base de bismuto para amplificar el efecto de la radioterapia. © 2025 por Silva Melgarejo Fernanda Abigail se distribuye bajo una licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International.

Este proyecto se realizó en el *Laboratorio de Bionanotecnología-Instituto de Física, Unidad de Aplicaciones Avanzadas en Microscopía-Instituto Nacional de Cancerología*, y en el *Laboratorio de Fitoquímica-Instituto de Investigación de Zonas Desérticas*, en el periodo comprendido entre agosto de 2023 a agosto 2025, bajo la dirección de la *Dra. Daniela E. Salado Leza (Directora)* y el *Dr. Carlo César Cortés González (Co-Director)* del trabajo y fue apoyado por la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación (SECIHTI, CF-2023-I-1196).

El programa de Maestría en Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí pertenece al Sistema Nacional de Posgrados de Calidad (SNP) del CONAHCYT, registro 000519. Número de la beca otorgada por CONAHCYT: 1319724. Número de CVU: 1319724.

Los datos del trabajo titulado “Desarrollo sustentable de nanoestructuras a base de bismuto para amplificar el efecto de la radioterapia.” se encuentran bajo el resguardo de la Facultad de Ciencias Químicas y pertenecen a la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
Facultad de Ciencias Químicas
Centro de Investigación y Estudios de Posgrado
Posgrado en Ciencias Químicas
Programa de Maestría

Formato M12

Solicitud de Registro de Tesis Maestría

San Luis Potosí S.L.P a 03 de noviembre de 2023

Comité Académico

En atención a: Dr. Fidel Martínez Gutiérrez

Por este conducto solicito a Usted se lleve a cabo el registro de tema de tesis de Maestría, el cual quedo definido de la siguiente manera: “Desarrollo sustentable de nanoestructuras a base de bismuto para amplificar el efecto de la radioterapia” que desarrollará la estudiante: Fernanda Abigail Silva Melgarejo bajo la dirección y/o Co-dirección de: Dra. Daniela E. Salado Leza (Directora) y Dr. Carlo César Cortés González (Co-Director).

Asimismo, le comunico que el proyecto en el cual trabajará el alumno involucrará el manejo de animales de experimentación, estudios con seres humanos o muestras derivadas de los mismos, el manejo y/o generación de organismos genéticamente modificados y requiere de aval de Comité de Ética e investigación de la FCQ.

() Sí debido a que: _____

() No

(X) No Aplica

Sin otro particular, quedo de Usted.

A T E N T A M E N T E

Fernanda Abigail Silva Melgarejo
Estudiante del Posgrado en Ciencias
Químicas

Dra. Daniela E. Salado Leza
Directora de Trabajo Terminal
Investigadora por México - SECIHTI
Instituto de Física - UASLP



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ



FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Posgrado en Ciencias Químicas

**Desarrollo sustentable de nanoestructuras a base de bismuto para
amplificar el efecto de la radioterapia.**

Tesis que para obtener el grado de:

Maestra en Ciencias Químicas

Presenta:

Silva Melgarejo Fernanda Abigail

SINODALES:

Presidente:	Dra. Lluvia Itzel López López
Secretario:	Dra. Nuria Zárate Vilet
Vocal:	Dr. Carlo Cesar Cortés González
Vocal:	Dra. Daniela E. Salado Leza

San Luis Potosí, S.L.P.

Agosto, 2025

INTEGRANTES DEL COMITÉ TUTORIAL ACADÉMICO

Dra. Daniela E. Salado Leza.

Directora de tesis.

Investigadora por México – SECIHTI.

Instituto de Física – UASLP.

Dr. Carlo César Cortés González.

Co-Director de tesis.

Instituto Nacional de Cancerología.

Dra. Lluvia Itzel López López

Miembro Extendido del Comité tutorial.

Facultad de Ingeniería-UASLP.

Instituto de Investigación de Zonas Desérticas-UASLP.

Dra. Nuria Zarate Vilet

Miembro Extendido del Comité tutorial

Facultad de Ciencias Químicas-UASLP.

Dra. Gabriela Navarro Tovar

Miembro Extendido del Comité tutorial.

Investigadora por México – SECIHTI.

Facultad de Ciencias Químicas-UASLP.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

Facultad de Ciencias Químicas

Centro de Investigación y Estudios de Posgrado

Posgrado en Ciencias Químicas

Programa de Maestría

Formato M5

Carta Cesión de Derechos

San Luis Potosí SLP a 30 de junio de 2025

En la ciudad de *San Luis Potosí* el día 30 del mes de *junio* del año 2025. El que suscribe *Fernanda Abigail Silva Melgarejo* del programa de posgrado *en Ciencias Químicas* adscrito a la *Facultad de Ciencias Químicas* manifiesta que es autora intelectual del presente trabajo terminal, realizado bajo la dirección de: *Dra. Daniela E. Salado Leza* y cede los derechos del trabajo titulado “*Desarrollo sustentable de nanoestructuras a base de bismuto para amplificar el efecto de la radioterapia.*” a la **Universidad Autónoma de San Luis Potosí**, para su difusión con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir de forma total o parcial texto, gráficas, imágenes o cualquier contenido del trabajo si el permiso expreso del o los autores. Éste, puede ser obtenido directamente con el autor o autores escribiendo a la siguiente dirección fernanda.asmelgarejo@gmail.com. Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

Fernanda Abigail Silva Melgarejo
Estudiante del Posgrado en Ciencias Químicas



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
Facultad de Ciencias Químicas
Centro de Investigación y Estudios de Posgrado
Posgrado en Ciencias Químicas
Programa de Maestría

Formato M28

Carta de Análisis de Similitud

San Luis Potosí SLP a 12 de agosto del 2025

L.B. María Zita Acosta Nava
Biblioteca de Posgrado FCQ

Asunto: Reporte de porcentaje de similitud de tesis de grado

Por este medio me permito informarle el porcentaje de similitud obtenido mediante Ithenticate para la tesis titulada "Desarrollo sustentable de nanoestructuras a base de bismuto para amplificar el efecto de la radioterapia" presentada por la autora Silva Melgarejo Fernanda Abigail. La tesis es requisito para obtener el grado de Maestría en el Posgrado en Ciencias Químicas. El análisis reveló un porcentaje de similitud de 16% excluyendo referencias y metodología.

Agradezco sinceramente su valioso tiempo y dedicación para llevar a cabo una exhaustiva revisión de la tesis. Quedo a su disposición para cualquier consulta o inquietud que pueda surgir en el proceso.

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE:

Dr. Fidel Martínez Guitérrez
Coordinador Académico del Posgrado en Ciencias
Químicas

AGRADECIMIENTOS

Mi especial y enorme agradecimiento a la **Dra. Daniela Salado**, por confiar en mí y mostrarme los mil y un caminos que existen para crecer y seguir aprendiendo. Sin su sabiduría y apoyo no sería la persona que soy ahora.

A mis asesoras y maestras que me han acompañado desde la licenciatura, por inspirarme a ser una gran mujer científica, **Dra. Gabriela Navarro**, **Dra. Lluvia López** y **Dra. Nuria Zárate**.

A mi co-asesor **Dr. Carlo Cortés**, por brindarme la oportunidad y confianza de aprender nuevas cosas. Y a todas las personas que acompañaron mi estancia en el INCAn.

A todos mis compañeros y colegas del **BiNaT**, gracias por ayudarme a construir cada página de este trabajo, que también es de ustedes.

Agradezco esos apoyos que no esperaba, a los encuentros y a las historias que viví a lo largo de este viaje de maestría.

DEDICATORIAS

A mi mamá, Yadira: A la mujer más valiente y resiliente que me ha enseñado a aprender y disfrutar todos los días de mi vida. Gracias mami, por ayudarme, enseñarme a crecer y a ver con amor todo lo llega a mis manos. Por creer en mí, incluso más de lo que yo puedo.

A mi papá, Gamaliel: Al hombre más inteligente que conozco en este mundo, a mi mejor amigo: te dedico cada palabra escrita, nacida de la misma pasión con la que me escuchas cada día. Gracias por motivar mi crecimiento, por acompañar cada sueño y por no permitir que se marchiten.

A mi hermano, Uriel: Por nunca dejar que olvide de qué y de quiénes estamos hechos. Por tus palabras de aliento, que siempre llegan al corazón y me llenan de fuerza, enseñándome que no hay obstáculo lo suficientemente grande para detenernos.

A mi luz y mi camino, Daniel: Por tu apoyo incondicional, mi compañero de desvelos. Por cuidar cada detalle y cuidar de mí. Constantemente, consistentemente, continuamente, tú. Gracias, mi amor.

A mi Tita: quien, con su amor, fe y oración me brindó luz para encontrar cada camino que tomo, gracias por sentirte orgullosa de tu nieta.

A mi hermana de otra madre, **Diana**; por estar conmigo incesablemente, abrazarme y ayudarme a superar cada piedrita en el camino.

A las personas que Dios y la vida puso en mi camino: mis amigas, mujeres y científicas **Ingrid** y **Sara**; por escucharme y guiar mis pasos.

A mis compañeros: **Víctor, Isa, Perla** y **Gilmer**, por su amistad sincera y esas conversaciones que siempre apapachan mi corazón.

A las mejores amigas que se pueden tener en este universo: **Mayte, Jazz** y **Nao**, por quererme desde el primer día y acompañarme en cada logro y fracaso.

A mis primos y familia: **Erick, Alexis** y **Karim**, por hacerme sentir que cada esfuerzo vale la pena y que merecemos una vida que nos inspire todos los días.

A mi **Pakistán, Xoconostle** y **Lorenza**, por ser ese amor y patitas.

Les dedico este trabajo cada una de las personas que me acompañaron en cada cachito de este camino; cada puerta abierta, cada lugar conocido es por y para ustedes.

Querida yo, confía en nosotras, lo estás haciendo bien, te espero del otro lado; hay mucho que aprender, recuerda que tú eres la magia con la que tus propios sueños se cumplen.

RESUMEN

Uno de cada dos pacientes diagnosticados con cáncer recibe radioterapia durante su tratamiento. No obstante, esta técnica no invasiva presenta limitaciones importantes, como baja selectividad, costos elevados y falta de infraestructura, lo que ha impulsado el desarrollo de terapias más efectivas y sostenibles. En consecuencia, el uso de compuestos bioactivos, especialmente los flavonoides como la naringina, han cobrado relevancia por su actividad anticancerosa y su capacidad para formar complejos metálicos mejorando sus propiedades terapéuticas.

En este trabajo, se presenta la síntesis, caracterización y evaluación biológica de nano-híbridos de bismuto y naringina (BiNar), mediante un método verde asistido por luz solar. La caracterización del BiNar se realizó mediante técnicas fisicoquímicas espectroscópicas y microscópicas, que confirmaron la coordinación metal-flavonoide.

Los nano-híbridos adoptaron morfología semiesférica, con tamaño promedio de 30 nm, potencial zeta (pZ) de 10.47 ± 0.41 mV y buena estabilidad coloidal ($PDI = 0.158$). El ensayo de citotoxicidad demostró que el BiNar disminuyó significativamente la viabilidad de células HeLa de cáncer cervicouterino ($IC_{50} = 4.55 \mu\text{g/mL}$), en comparación con la naringina libre, la cual no mostró efectos a las mismas concentraciones.

Los resultados demuestran el potencial de la naringina como precursor en la síntesis verde de nanopartículas, abriendo la posibilidad de revalorizar residuos agroindustriales como fuente sustentable del flavonoide. Asimismo, la presencia del bismuto ($Z=83$), un metal con alta densidad electrónica le confiere al BiNar la capacidad de absorber radiación ionizante y aumentar la dosis en el sitio tumoral, favoreciendo la destrucción de células cancerosas sin dañar el tejido sano circundante, posicionándolo como un nano-adyuvante prometedor para radioterapia.

Palabras clave: síntesis verde, naringina, bismuto, nanopartículas, anticanceroso.

ABSTRACT

Half of the cancer patients receive radiotherapy during their treatment. However, this non-invasive technique has significant limitations, such as low selectivity, high costs, and lack of infrastructure, which has driven the development of more effective and sustainable therapies. Consequently, the use of natural compounds with biological activity, particularly flavonoids such as naringin, has received special attention due to their anticancer properties and their ability to form metal complexes enhance their therapeutic properties.

This work presents the synthesis, characterization, and biological evaluation of bismuth-naringin nanoparticles (BiNar) through a green method assisted by sunlight. The BiNar characterization was performed using physicochemical, spectroscopic, and microscopic techniques, confirming the metal-flavonoid coordination.

The nano-hybrids exhibit a semi-spherical morphology, with an average size of 30 nm, zeta potential of 10.47 ± 0.41 mV and good colloidal stability (PDI = 0.158). Cytotoxicity assays showed that BiNar reduced cell viability in HeLa cervical cancer cells ($IC_{50} = 4.55$ μ g/mL), compared to free naringin.

These findings highlight the potential of naringin as a precursor in the green synthesis of nanoparticles, opening the possibility of revaluing agro-industrial by-products as a sustainable source of the flavonoid. Additionally, the presence of bismuth ($Z=83$), a metal with high electron density, endows BiNar with the ability to absorb ionizing radiation and enhance the localized dose at the tumor site, promotes the destruction of cancer cells while minimizing damage to surrounding healthy tissue, positioning BiNar as a promising nano-adjuvant for radiotherapy.

Keywords: green synthesis, naringin, bismuth, nanoparticles, anticancer.

ÍNDICE GENERAL

GLOSARIO.....	xv
Capítulo 1. Introducción.....	1
Capítulo 2. Antecedentes	5
2.1. Flavonoides como compuestos bioactivos	5
2.2. Naringina: origen vegetal y tecnologías de extracción	7
2.3. Propiedades fisicoquímicas y biológicas de la naringina	13
2.4. Complejos metal-flavonoides: un enfoque en sus propiedades antioxidantes y anticancerosas	18
2.5. Síntesis verde de nanopartículas metálicas funcionalizadas con flavonoides y su relevancia biomédica	22
2.6. Bismuto en la química verde y la nanomedicina	30
2.7. Comercialización global del bismuto	34
2.8. Beneficios, retos y perspectivas de la química verde en la síntesis de nanopartículas.....	35
2.9. Panorama actual del cáncer y sus retos terapéuticos.....	39
2.9.1. Cirugía	41
2.9.2. Quimioterapia.....	41
2.9.3. Radioterapia.....	42
Justificación	47
Hipótesis	47
Objetivo general.....	48
Objetivos específicos	48
Conclusiones y perspectivas	49
Referencias.....	50

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Figura 1. Estructura básica de los flavonoides.	5
Figura 2. Partes principales de una toronja (Citrus Paradisi): cáscara (flavedo y albedo), segmentos comestibles y pulpa residual obtenida tras la extracción del jugo.	8
Figura 3. Estructura molecular de la naringina.	13
Figura 4. Actividad biológica de la naringina.....	15
Figura 5. Representación de los sitios de coordinación responsables de la formación de complejos metal-flavonoide.	19
Figura 6. Metodologías generales para la síntesis de nanomateriales.....	23
Figura 7. Etapas involucradas en la síntesis verde de nanopartículas.....	25
Figura 8. Comercio mundial de bismuto en 2023: principales exportadores e importadores de bismuto a nivel global.	35
Figura 9. Nanotecnología y sus aplicaciones en la medicina oncológica.	45
 Tabla 1. Usos clínicos de compuestos de bismuto.	 32

GLOSARIO

P13 (fosfatidilinositol 3-cinasa):

Enzima que participa en la transmisión de señales dentro de las células y contribuye a regular su proliferación.

AKT (proteína cinasa B):

Conjunto de enzimas involucradas en diversos procesos vinculados al desarrollo y la viabilidad celular, encargadas de transmitir señales intracelulares.

NF- κ B (factor nuclear kappa B):

Proteínas que regulan diversas funciones celulares, incluyendo el crecimiento, supervivencia y respuestas inmunológicas e inflamatorias. Su sobreexpresión está asociada con el desarrollo de ciertos tipos de cáncer, al favorecer la proliferación celular.

MAPKT (proteínas quinasas activadas por mitógenos):

Familia de proteínas quinasas que transmiten señales que regulan procesos clave como la proliferación, diferenciación, inflamación y apoptosis. Son activadas por diversos estímulos, incluyendo factores de crecimiento y estrés celular.

eIF2 α (factor de iniciación eucariota 2 α):

Subunidad del complejo de iniciación eIF2, esencial para el inicio de la traducción de proteínas en células eucariotas. Su fosforilación inhibe la síntesis proteica global como respuesta al estrés celular.

B-Catenina:

Proteína multifuncional que participa en la regulación de la transcripción génica y en la adhesión celular, que activa genes relacionados con la proliferación y diferenciación celular.

GSK-3 β (glucógeno sintasa quinasa 3-beta):

Enzima del tipo serina/treonina quinasa que regula procesos celulares como el metabolismo, la proliferación, diferenciación y la apoptosis. Su actividad es modulada por fosforilación y participación en diversas rutas de señalización intracelular.

IC₅₀ (concentración media inhibitoria):

Es una medida utilizada en farmacología para indicar la potencia de un fármaco o compuesto que inhibe un proceso biológico o bioquímico específico. Se define como la concentración necesaria para inhibir la actividad biológica en un 50%.

Tumor:

Masa anormal de tejido que aparece cuando las células se multiplican más de lo debido o no se mueren cuando deberían.

Capítulo 1. Introducción

Dentro de la naturaleza existen diversos metabolitos secundarios que, por sus propiedades químicas y biológicas han demostrado tener un amplio rango de aplicaciones. Entre ellos destacan los flavonoides, compuestos presentes principalmente en verduras, tallos, flores, frutas secas, té, vino y, de manera abundante, en los cítricos; de los cuales se han aislado e identificado alrededor de 10,000 variedades (Kozłowska & Szostak-Węgierek, 2016; Panche et al., 2016).

Su clasificación y características dependen de diversas modificaciones a su estructura base, como la presencia, modificación y posición de diferentes grupos funcionales, las insaturaciones de la molécula, metilación, dimerización y glicosilación. Las variaciones estructurales les confieren una amplia gama de propiedades antibacterianas, antiinflamatorias, anticancerosas, antioxidantes, entre otras. Asimismo, la presencia de los grupos hidroxilo (-OH) en los flavonoides les permite modular la actividad de las enzimas encargadas de suprimir especies reactivas de oxígeno (ROS), inhibir la oxidación de lípidos y facilitar su coordinación con iones metálicos, lo que contribuye a mejorar sus propiedades biológicas (Chen et al., 2023). Este conjunto de interacciones y mecanismos se revisará con mayor detalle en el Capítulo 2.

Debido a sus propiedades bioactivas con potencial farmacológicos y aplicaciones terapéuticas, los flavonoides constituyen una de las clases de fitoquímicos más estudiados. Entre los flavonoides con actividad anticancerosa ya reportada, se encuentra la naringina (Fig. 2), cuyo mecanismo antitumoral se ha asociado a múltiples vías, incluyendo su capacidad antiinflamatoria y antioxidante, la interrupción del ciclo celular y la inhibición de la proliferación, invasión y metástasis de células cancerosas, así como la inducción de apoptosis. Además, su capacidad de regular la autofagia y la resistencia farmacológica, contribuye a mejorar la eficacia de los tratamientos quimioterapéuticos (He & Zhang, 2023).

Estudios previos han demostrado que el complejo Cu(II)-naringina incrementa la toxicidad en diferentes líneas celulares sin comprometer su viabilidad en comparación con la naringina libre y, además, mejora su actividad antioxidante y antiinflamatoria. Estos efectos fueron atribuidos a la coordinación del ion Cu(II) en las posiciones 4 y 5 del anillo del flavonoide, lo que sugiere que la formación de complejos metálicos puede ser utilizada para potenciar las propiedades bioactivas de la naringina (Pereira et al., 2007).

La capacidad de los flavonoides para actuar como ligandos en la formación de complejos de coordinación con iones metálicos ha favorecido la búsqueda y el desarrollo de fármacos y adyuvantes con potencial antitumoral. Esta interacción no solo mejora la actividad biológica de los flavonoides, sino que refuerza su valor como agente potencial en la síntesis de nano-terapéuticos.

Por lo anterior, medicamentos a base de metales han adquirido un papel fundamental en la práctica clínica para el tratamiento y diagnóstico de diversos tipos de cáncer, así como en una amplia gama de enfermedades. Uno de los más usados son los compuestos a base de platino (Pt), como el cisplatino, carboplatino y el oxaliplatino, que han mostrado eficacia para eliminar células cancerosas. Sin embargo, su aplicación en clínica enfrenta desafíos importantes, como la toxicidad hacia células sanas y la resistencia adquirida al medicamento, derivando a problemas de salud (Bernal et al., 2025; Yu et al., 2025).

Estas limitaciones han motivado el estudio de metales que puedan ofrecer perfiles terapéuticos más seguros y eficaces. En este sentido, el bismuto (Bi) y sus compuestos, han despertado gran interés en el ámbito médico, debido a su baja toxicidad y a la alta tolerancia demostrada por el cuerpo humano, considerándolo un “metal verde”, en comparación con otros metales pesados.

De manera convencional, los tratamientos a base de Bi se han empleado para combatir trastornos gastrointestinales, no obstante, diversos estudios han reportado que complejos de Bi, presentan propiedades antibacterianas y antitumorales

(Gonçalves et al., 2024; Marzano et al., 2021; Yang & Sun, 2011). Adicionalmente, las NPs basadas en Bi se han utilizado principalmente como radio-potencializadores, mejorando el efecto de las dosis en oncología radioterapéutica de forma que no se dañen los tejidos sanos circundantes (Kowalik et al., 2019).

En este contexto, la síntesis de nanopartículas (NPs) compuestas por Bi-naringina mediante métodos amigables con el ambiente han atraído la atención de nuestro grupo de investigación, surgiendo como una estrategia interesante debido a la sinergia entre la actividad biológica de la naringina y las propiedades terapéuticas del Bi (Yousuf & Enoch, 2014), obteniendo estructuras con características únicas. Sin embargo, son pocos los estudios en la literatura que demuestren lo anterior.

La combinación de estos dos compuestos no solo aprovecha sus propiedades individuales, sino que también ofrece oportunidades para desarrollar de manera sustentable estructuras con propiedades biológicas más efectivas y con menos efectos secundarios haciendo uso de disciplinas emergentes como la nanotecnología. Debido a la limitada investigación sobre estas estructuras resulta relevante ampliar el conocimiento sobre sus características y posibles aplicaciones.

En consecuencia, este proyecto establece las bases teóricas, metodológicas y experimentales para la síntesis, caracterización y evaluación biológica de un nano-híbrido compuesto de Bi-naringina, dando lugar a la publicación de un primer artículo científico, brindando un panorama de posibilidades para futuras investigaciones con el objetivo de explorar su potencial terapéutico:

- **Artículo científico:**

Rodríguez-Chávez, V. N., Meza-Pardo, I. G., Sánchez-Campos, D., Silva-Melgarejo, F. A., Castillo-Rivera, F., Estrada-Loredo, S. J., & Salado-Leza, D. (2025). Solar-driven photochemical synthesis of bismuth-naringin nanoparticles with anticancer properties. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 252, 114699. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2025.114699>

[Manuscrito publicado, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, ISSN 09277765, IF: 5.4, Q1: *Biotechnology*].

Asimismo, este trabajo permitió la redacción de un artículo de divulgación científica, orientado a comunicar de manera accesible al público en general, la importancia de la naringina como un compuesto con potencial terapéutico, especialmente cuando se combina con la nanotecnología.

- **Artículo de divulgación:**

Silva-Melgarejo F.A., Meza-Pardo I.G. y Salado-Leza D. (2024). “Cáscaras vemos, beneficios no sabemos”.

[Manuscrito aceptado, *Revista de Divulgación Científica Universitarios Potosinos*].

Capítulo 2. Antecedentes

2.1. Flavonoides como compuestos bioactivos

Los flavonoides son un grupo de metabolitos secundarios que se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza, principalmente en frutas y verduras, en tallos, flores, y raíces (Panche et al., 2016). Su abundancia en la dieta, junto con su capacidad de interactuar con múltiples rutas metabólicas, ha despertado un creciente interés en aplicaciones biomédicas y farmacológicas.

En las plantas, los flavonoides juegan un papel muy importante, pues son los encargados de regular el crecimiento celular, atraer polinizadores y proteger a la planta del estrés abiótico y biótico. Además, son usados como moléculas de señalización, brindan protección de la radiación UV, son captadores de especies reactivas de oxígeno (ROS).

De manera general, los flavonoides se caracterizan por poseer un esqueleto básico (Fig. 1) de 15 carbonos C₆-C₃-C₆, compuesto por dos anillos aromáticos (A y B) unidos por un anillo pirano heterocíclico (C).

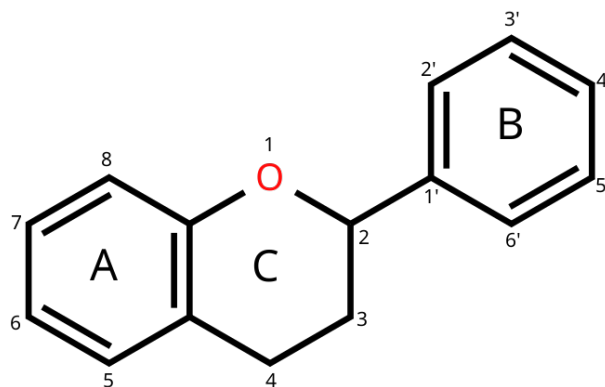


Figura 1. Estructura básica de los flavonoides.

Dependiendo de su estructura química, son divididos en subgrupos: antoxantinas (flavanona y flavanol), flavanonas, flavanonoles, flavanos, chalconas, antocianidinas e isoflavonoides. Además, pueden encontrarse en su forma gliconada, en donde, uno o más grupos -OH de la estructura base del flavonoide están unidos a azúcares, o en su forma agliconada, careciendo de azúcares unidos (Chen et al., 2023).

La diversidad estructural de los flavonoides confiere un amplio espectro de propiedades farmacológicas; por ejemplo: antibacterianas, antiinflamatorias, anticancerosas, etc. Sin embargo, destaca su actividad antioxidante, por su capacidad “*scavenger*” de ROS. Esta propiedad le permite ayudar a los sistemas biológicos a combatir el estrés oxidativo, previniendo daños a la membrana celular causado por niveles elevados de especies oxidantes y con ello, evitar la muerte celular.

Los flavonoides actúan como antioxidantes endógenos y son oxidados directamente por los radicales libres para formar especies menos reactivas, impidiendo su interacción con moléculas importantes como lípidos, proteínas o ácidos nucleicos.

El número y la posición de los grupos -OH en el anillo B (tipo catecol) y su posición en el anillo C (tipo pirano), influyen significativamente en su capacidad antioxidante. Esto debido a su habilidad de donar, mediante resonancia, un electrón y un átomo de hidrógeno a un radical libre, dando lugar a un flavonoide radical relativamente estable (Dias et al., 2020). Además, la presencia de los grupos -OH y carbonilo (-CO) en su estructura, les confieren características quelantes, promoviendo efectos sinérgicos entre los metales. Como resultado, la quelación metálica mejora sus propiedades antioxidantes, antiproliferativas y otras características químicas relevantes (Khater et al., 2019).

Como se mencionó anteriormente, los flavonoides constituyen una de las clases más relevantes de compuestos bioactivos de origen natural ampliamente distribuidos en frutas, verduras y otras matrices vegetales. En particular, los subproductos generados por la industria citrícola representan una fuente abundante de estos compuestos, lo que plantea una oportunidad significativa para su aprovechamiento y

re-valorización en diversas aplicaciones. Dentro de los flavonoides más representativos identificados en especies *Citrus* se encuentran la hesperidina, narirutina, naringina y eriocitrina (Addi et al., 2021).

Particularmente la naringina ha captado la atención, no solo por sus destacadas propiedades biológicas y su presencia en la cáscara de toronja (*Citrus Paradisi*), sino por su versatilidad terapéutica y su potencial para ser optimizada mediante el desarrollo de formulaciones bioactivas innovadoras mediante disciplinas emergentes como la nanotecnología.

2.2. Naringina: origen vegetal y tecnologías de extracción

La toronja (*Citrus paradisi*), también llamada pomelo o pamplemusa pertenece a la familia de cítricos Rutacea dentro de la subfamilia Aurantioideae; es una de las frutas cítricas con mayor demanda a nivel mundial. En el 2023, la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y Agricultura (FAO) reportó una producción de 9.93 millones de toneladas de esta fruta, situando a México como uno de los principales países productores, con un volumen de producción aproximado de 500 mil toneladas (t) en ese año.

El creciente consumo de la toronja ha impulsado su procesamiento a escala industrial, orientado principalmente a la producción de jugos, concentrados, esencias y otros productos derivados. Por lo que el sector agroindustrial mexicano desempeña un papel fundamental en la cadena productiva de esta fruta. Empresas nacionales como CitroFruit, Cidermich y Grupo Altex, participan activamente desde la cosecha, procesamiento, hasta su empaque y distribución, contribuyendo a la comercialización a nivel nacional e internacional. De acuerdo con datos de la Secretaría de Agricultura y Desarrollo Rural (SADER), las principales variedades de toronja cultivadas en México son la Ruby Red ($\approx$ 394 mil t), Doble Roja ($\approx$ 48 mil t), Marsh (+ 27 mil t), Criolla (+ 12 mil t) y Red Blush (+ 6 mil t).

No obstante, este proceso conlleva la generación de una proporción considerable de subproductos, que incluyen la cáscara (flavedo y albedo), las semillas, la pulpa residual y membranas no comestibles (Fig. 2), representando entre el 40-50% de la masa total de la fruta.

La elevada proporción de residuos generados de toronja representa un desafío ambiental y económico para la agroindustria. Sin embargo, estos subproductos han cobrado relevancia en años recientes, debido a su riqueza en compuestos bioactivos, destacando los flavonoides, ácidos fenólicos, carotenoides, aceites esenciales, fibra dietética y vitaminas (Castro-Vazquez et al., 2016).

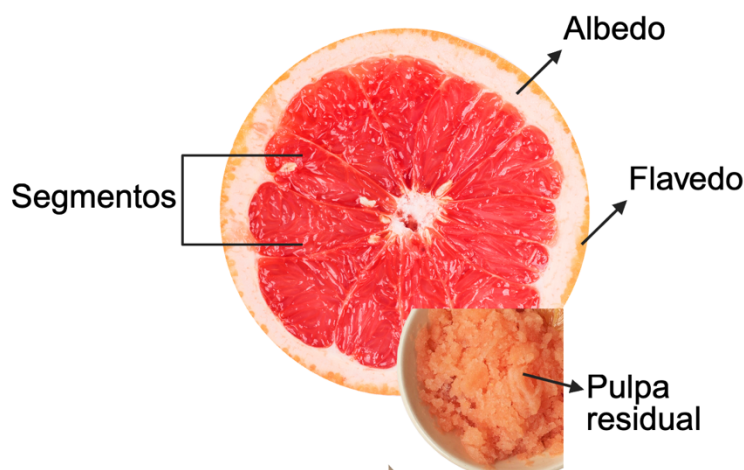


Figura 2. Partes principales de una toronja (*Citrus Paradisi*): cáscara (flavedo y albedo), segmentos comestibles y pulpa residual obtenida tras la extracción del jugo.

Particularmente, el albedo de la toronja ha sido identificado como una de las principales fuentes de flavonoides en esta fruta, siendo la naringina el compuesto predominante (Bacanlı et al., 2018). Esta flavanona no solo contribuye al perfil amargo característico, sino también ha sido ampliamente relacionada a las propiedades farmacológicas de la toronja. La concentración de la naringina puede depender de diversos factores, entre ellos, la variedad de la fruta, el momento de la cosecha, la

parte de la fruta analizada, así como las condiciones de procesamiento utilizadas para su extracción (Zhao et al., 2015).

A pesar de que la naringina es uno de los principales componentes de los cítricos, especialmente en la cáscara, su aprovechamiento a nivel industrial continúa siendo limitado, lo que ha incentivado el desarrollo de tecnologías de extracción más selectivas y sostenibles, así como estrategias de reformulación que favorezcan su estabilidad y funcionalización para ampliar su aplicación (Ravetti et al., 2023).

Este compuesto puede obtenerse mediante métodos convencionales, así como a través de tecnologías emergentes que optimizan la eficiencia, selectividad y sustentabilidad del proceso. Las metodologías tradicionales suelen fundamentarse en el empleo de solventes químicos combinados con la aplicación de calor, lo que permite la solubilización del compuesto y, en consecuencia, un mayor rendimiento de extracción.

Diferentes estudios han señalado que el rendimiento del proceso de extracción depende de múltiples factores, entre los que destacan el tipo y concentración del solvente, temperatura y el tiempo de tratamiento (Rodríguez De Luna et al., 2020) .

Previo al proceso de extracción, las cáscaras y pulpas suelen someterse a etapas de molienda, trituración y homogenización, generalmente precedidas por un secado térmico o liofilización, para que finalmente se sometan a procedimientos de aislamiento, purificación e identificación (Sharma et al., 2019).

Los métodos convencionales de extracción se basan prácticamente en el uso de solventes químicos y el calentamiento de la muestra, con el fin de maximizar la solubilidad de los compuestos activos y acelerar su obtención. El rendimiento de estos procesos depende de diversos factores, incluyendo el tipo, la concentración y la cantidad de solvente empleado, así como el tiempo y la temperatura. Entre las técnicas más utilizadas para la obtención de compuestos bioactivos de fuentes naturales se encuentran la maceración, percolación, reflujo térmico y extracción Soxhlet. No

obstante, presentan importantes desventajas, tales como tiempos de extracción prolongados, operaciones complejas, costos elevados, el uso de grandes cantidades de solventes inflamables y peligrosos; por ejemplo: etanol, metanol, acetona, hexano y acetato de etilo (Giannuzzo et al., 2003; Lee et al., 2024; Queffelec et al., 2024; Socas-Rodríguez et al., 2021).

Asimismo, existen procesos más verdes, como las tecnologías de extracción no térmicas, que han ganado popularidad en el ámbito de la química sostenible debido a su capacidad para extraer compuestos bioactivos, enfocándose en la valorización de los subproductos agroindustriales. Estas técnicas se fundamentan en los 12 principios de la química verde, las cuales buscan prevenir la contaminación mediante la optimización del diseño de productos y procesos, con el fin de reducir o, idealmente, eliminar el uso y generación de sustancias peligrosas (Anastas & Eghbali, 2010; Fernández-Cabal et al., 2025).

Por lo tanto, la extracción mediante metodologías verdes pretende diseñar e implementar procesos que reduzcan el consumo energético y minimicen la degradación de fitoquímicos sensibles, preservando tanto la integridad estructural como la actividad biológica de los compuestos. Además, estas técnicas procuran reducir el uso de solventes peligrosos y, con ello, el impacto ambiental.

La extracción asistida por ultrasonido (UAE) y microondas (MAE), el procesamiento por campo eléctrico pulsado (PEF), extracción con CO₂ supercrítico (SFE-CO₂) y la extracción asistida por enzimas (EAE), son algunos de los métodos no térmicos más recientes empleados para la extracción de compuestos bioactivos de la cáscara de toronja (Anwar, 2025; Stabrauskiene et al., 2023; Van Hung et al., 2020).

El extracto crudo de toronja, al igual que el de muchas otras matrices vegetales, suele contener una alta proporción de carbohidratos, lípidos, azúcares, ácidos grasos, junto con los flavonoides, lo que provoca que la concentración de estos últimos, y en particular de la naringina, sea relativamente baja o diluida. Por tal motivo, es necesario obtener fracciones enriquecidas en naringina antes del análisis del extracto.

Las técnicas cromatográficas constituyen uno de los métodos más utilizados para la identificación, separación y cuantificación de flavonoides. En todas las separaciones cromatográficas la muestra se disuelve en una fase móvil, la cual emigra de acuerdo con las interacciones no covalentes de los componentes a través de una fase estacionaria inmiscible fija en una columna o en una superficie sólida. Factores como la adsorción (líquido-sólido), la partición (líquido-líquido), la polaridad y las diferencias de peso molecular, influyen en este proceso de separación. Los compuestos con menor adsorción y afinidad hacia la fase estacionaria se desplazan con mayor rapidez y son eluidos en las primeras fracciones, mientras que aquellos con interacciones más fuertes se eluyen en fracciones posteriores (B, 2024).

La cromatografía líquida es uno de los métodos preferidos para el análisis de naringina en las frutas cítricas. Dentro de esta técnica, las variantes más utilizadas son la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y la cromatografía líquida de ultra alta resolución (UHPLC). Además, suelen acoplarse a un espectrómetro de masas (MS) o un detector de arreglo de diodos (DAD) aunque en algunos casos se emplea detección basada en espectroscopía ultravioleta-visible (UV-Vis) (Csuti et al., 2024).

El modo de operación más utilizado en HPLC es la fase reversa, en donde, una columna C18 es la más empleada para este tipo de análisis. Esta columna está constituida por cadenas de hidrocarburos (octadecilo) unidas a partículas de sílice, formando una superficie hidrofóbica. En este sistema, los analitos menos polares interactúan más fuertemente con la fase estacionaria, lo que resulta en un tiempo de retención más prolongado (Abdu Hussen, 2022).

En cuanto a la fase móvil, la elución por gradiente es la más comúnmente utilizada. Consiste en una mezcla líquida polar de agua-metanol o agua-acetonitrilo, la cual es acidificada con ácido fórmico, acético, cítrico o fosfórico, para asegurar la separación clara y precisa de la naringina de los otros componentes del extracto. Estos interactúan con la fase móvil a través de diferentes mecanismos: puentes de hidrógeno, interacciones intermoleculares (Van der Waals), hidrofóbicas, dipolo-dipolo y don-

aceptor (Buszewski & Noga, 2012; Csuti et al., 2024).

Otra técnica de las más empleadas para la purificación de flavonoides es la adsorción en resinas poliméricas impregnadas con disolventes (SIR). Estas resinas son copolímeros microporosos de poliestireno-divinilbenceno que ha sido impregnado con un disolvente orgánico. Entre estos materiales adsorbentes, las resinas sintéticas neutras de amberlita XAD-4, XAD-7 y XAD-16 han sido evaluadas para la purificación de los extractos ricos en flavonoides (Hernández-Vázquez et al., 2022).

Este sistema permite una separación selectiva y eficiente de compuestos específicos, facilitando su retención y posterior elución mediante un disolvente adecuado que desplace al disolvente impregnado y libere los analitos adsorbidos. Las interacciones que se establecen entre los flavonoides y el material adsorbente pueden ser de naturaleza hidrofóbica, electrostática, interacciones π - π , puentes de hidrógeno o iónicas. (Raks et al., 2018) .

Estas resinas han resultado ser eficaces para retener y concentrar compuestos orgánicos, cuyo uso representa un método rápido, económico y seguro, considerando el tipo de disolventes, en comparación con la cromatografía, cuyos procesos son más largos y costosos.

Otros métodos analíticos para la identificación y caracterización de flavonoides son la medición del punto de fusión, la cromatografía en capa fina (TLC), la espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR) y el análisis por espectroscopía de resonancia magnética nuclear (Sharma et al., 2019).

El uso de estas técnicas analíticas no sólo permite la extracción eficiente de la naringina cuando se emplean los subproductos agroindustriales como fuente de obtención, sino que también facilita el estudio de sus propiedades físicas, químicas y biológicas, las cuales resultan fundamentales para comprender de manera detallada sus propiedades y aprovechar de manera integral los recursos agrícolas.

2.3. Propiedades fisicoquímicas y biológicas de la naringina

La naringina (4',5,7-trihidroxiflavanona-7-rhamnoglucósido) es un flavonoide glicosídico, su estructura consiste en su aglicona flavonoide, la naringenina, unida a un disacárido neohesperidósido (ramnosa + glucosa) en la posición C7 del anillo A (Fig. 3).

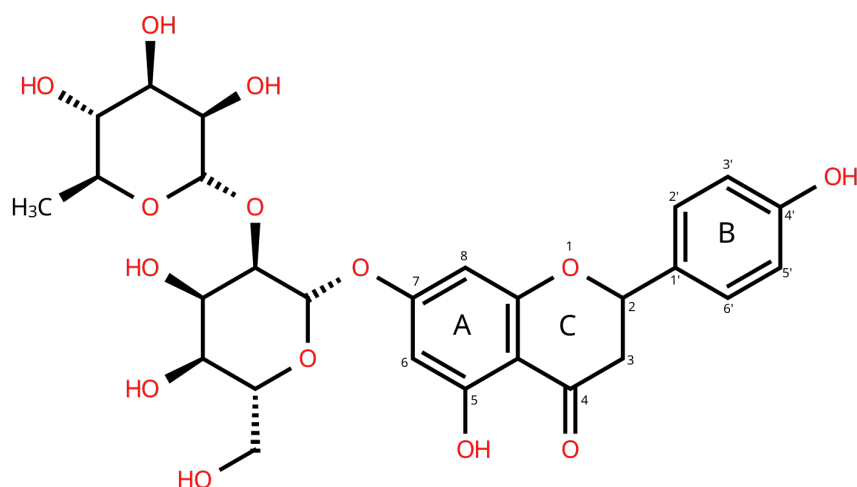


Figura 3. Estructura molecular de la naringina.

Con los tres anillos característicos de los flavonoides, ABC, con -OH en A5 y B4', C=O en C4 y -CO en C1 y unidades de ramnosa + glucosa, unidas en la posición C7.

Desde el punto de vista fisicoquímico la naringina presenta ciertas limitaciones que condicionan su aplicación tanto en la industria como en el ámbito terapéutico. Es moderadamente soluble en agua (1mg/mL a 40°C), y dicha solubilidad incrementa con la temperatura, siendo mayor en disolvente orgánicos como metanol, acetato de etilo, n-butanol, isopropanol, éter de petróleo y hexano. No obstante, a temperaturas superiores a 100°C o bajo exposición a la luz, la naringina y su aglicona naringenina comienzan a degradarse, lo que compromete su estabilidad y funcionalidad (Shilpa et al., 2023).

En general, los flavonoides, incluyendo la naringina, presentan propiedades

ópticas características, con bandas de absorción en la región ultravioleta asociadas a transiciones $\pi \rightarrow \pi^*$. Estas bandas se ven afectadas por el pH, provocando desplazamientos hacia la región visible debido a la ionización de grupos fenólicos y a la formación de chalconas. En cuanto a la fluorescencia, tanto la intensidad como la posición del máximo de emisión varían con el pH, mostrando aumentos en la intensidad y desplazamientos a longitudes de onda mayores en condiciones alcalinas. Además, la presencia y posición de los grupos $-\text{OH}$, desfavorecen la forma resonante responsable de la señal de fluorescencia (Mandial et al., 2018; Monago-Maraña et al., 2016; Yousuf & Enoch, 2014).

A pesar de su limitada solubilidad en medios acuosos, se ha observado que puede favorecer la absorción de diversos fármacos, como el paclitaxel (Choi & Shin, 2005), uno de los agentes quimioterapéuticos más utilizados en la práctica clínica, lo que ha sugerido su uso como adyuvante modulador de la biodisponibilidad del tratamiento. Además, este flavonoide exhibe una amplia variedad de actividades biológicas (Fig.4), lo que refuerza su interés como candidato en el desarrollo de formulaciones farmacéuticas innovadoras (Jiang et al., 2023; Ravetti et al., 2023).

Entre los múltiples efectos atribuidos a la naringina, destaca especialmente su actividad anticancerosa. Diversos estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que posee la capacidad de modular rutas clave involucradas en la proliferación celular, apoptosis y metástasis celular. Asimismo, regula procesos como la autofagia, puede revertir la resistencia a fármacos antineoplásicos y aumentar la sensibilidad de los tratamientos, lo que resulta particularmente relevante en tumores quimiorresistentes.

Adicionalmente, al combinarse con sus propiedades antiinflamatorias, contribuye a inhibir la tumorigénesis y la progresión tumoral, al interferir en cascadas de señalización celular desreguladas, tales como PI3K/Akt, (fosfatidilinositol 3-cinasa/proteína cinasa B), NF- κ B (factor nuclear kappa B) y MAPK (proteína quinasa activada por mitógenos), que suelen estar activadas en diversos tipos de cáncer.

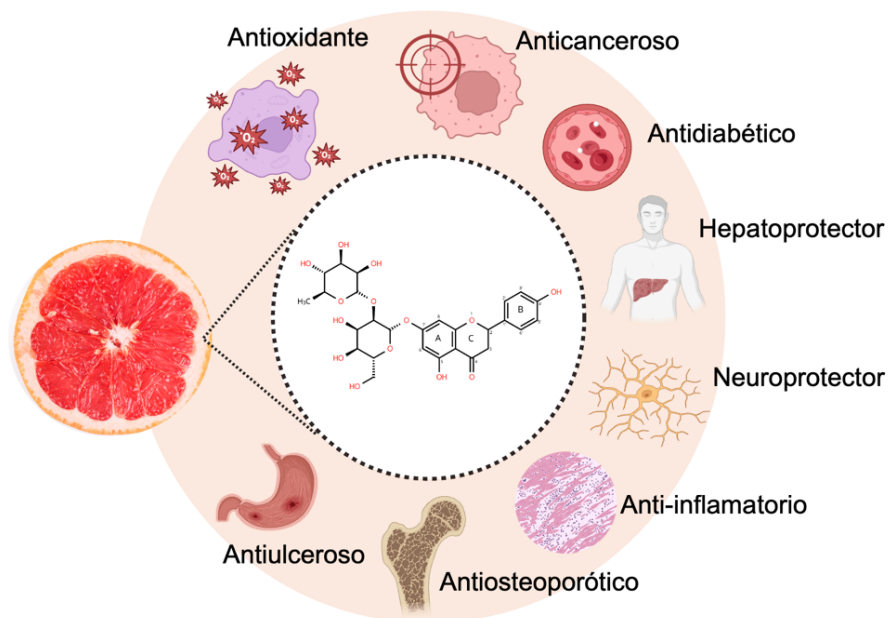


Figura 4. Actividad biológica de la naringina.

Adaptado de (Ravetti et al., 2023).

Cuando los mecanismos de regulación celular se ven alterados, las células pueden proliferar de manera descontrolada, lo que conduce a su transformación en células tumorales. Este crecimiento desregulado está relacionado con alteraciones del ciclo celular, favoreciendo una división celular continua y descontrolada. Por ello, el funcionamiento adecuado de las vías de señalización es fundamental para asegurar la correcta comunicación intracelular y extracelular. Estas vías regulan procesos fisiológicos clave, en los cuales, la naringina, ha demostrado tener un papel relevante al modular su activación y corregir desequilibrios celulares (Mohan et al., 2022).

Diversos estudios han demostrado que la naringina induce el arresto del ciclo celular en fase G0/G1, a través de la modulación de múltiples rutas moleculares asociadas con la proliferación y muerte celular. En células de carcinoma gástrico (SNU-1), se ha reportado que inhibe la vía P13/AKT y activa la autofagia, promoviendo la expresión de proteínas pro-apoptóticas (BAX y caspasa-3 escindida) al tiempo que

disminuye los niveles de Bcl-2, proteína clave en la supervivencia celular (Xu et al., 2021).

En células de cáncer cervicouterino (C33A, SiHA y HeLa), la naringina induce la muerte celular promoviendo estrés en el retículo endoplásmico, incrementando la expresión de sensores de estrés, fosforilando el factor de iniciación eucariota (eIF2 α) y activando proteínas asociadas a la apoptosis (CHOP, PARP1 y caspasa-3). Además, bloquea la vía de señalización Wnt/ β -catenina disminuyendo tanto la expresión como la fosforilación de β -catenina (Ser576) y GSK-3 β (Ser9), lo cual interfiere con la proliferación y progresión celular. Este efecto se acompaña de un aumento de la expresión de proteínas reguladoras del punto control del ciclo celular (p21/Cip y p27/Cip) lo que contribuye al arresto del ciclo en G0/G1 (Chen et al., 2020).

Por otro lado, en células de cáncer de próstata (DU145), el tratamiento con naringina (150 μ M) incrementó significativamente la expresión de las proteínas involucradas en procesos de muerte celular programada (BAX, BID, caspasa-3, citocromo C, p53, p21/Cip y p27/Cip) y redujo la expresión de proteínas inhibidoras de apoptosis (survivina y livina). Además, se observó un efecto sinérgico al combinarse con paclitaxel, incrementando su citotoxicidad tanto en células DU145 como en PC3 y LNCaP. También demostró inhibición de la migración celular, y tanto de forma individual como en combinación con paclitaxel, promovió un incremento en la expresión de la proteína supresora tumoral PTEN (homólogo de fosfatasa y tensina suprimido en el cromosoma 10), a la vez que redujo los niveles de NF- κ B p50, proteínas clave en la regulación de procesos inflamatorios y de supervivencia tumoral (Erdogan et al., 2018).

Estos hallazgos refuerzan el papel multifuncional de la naringina como agente anticanceroso, evidenciando su capacidad para inducir apoptosis a través de diferentes mecanismos moleculares incluidos; la vía mitocondrial, receptores de muerte e inducción de estrés oxidativo mediado por el retículo endoplásmico. Asimismo, ha demostrado ser eficaz en la detención del ciclo celular en distintas fases,

la inducción de la autofagia en diversos modelos tumorales y la inhibición de la invasión y progresión metastásica. En conjunto, estos efectos subrayan su potencial terapéutico en la regulación de procesos clave asociados a la carcinogénesis (He & Zhang, 2023).

Entre las propiedades más destacables de los flavonoides, particularmente de la naringina, es su notable capacidad antioxidante modulada por su estructura glicosilada. Esta propiedad se relaciona con su estructura química abundante en grupos -OH, que le confieren la capacidad de neutralizar ROS.

En un estudio con conejos alimentados con dieta alta en colesterol, suplementada con naringina (0.5 g/kg de dieta por 8 semanas) incrementó significativamente la actividad hepática de superóxido dismutasa (SOD) y CAT (catalasa), redujo el contenido mitocondrial de peróxido de hidrógeno H_2O_2 y aumentó la expresión de los ARNm de estas enzimas antioxidantes, además, elevó la concentración plasmática de vitamina E (Jeon et al., 2002).

Además, un ensayo *in vitro* de hepatocarcinoma humano (HepG2) reveló la capacidad de la naringina para prevenir el daño oxidativo inducido por iones de hierro (Fe^{3+}). Bajo las condiciones experimentales establecidas, se observó que este flavonoide redujo significativamente las roturas del ADN, indicativo de un efecto protector ante el estrés oxidativo. Asimismo, se reportó una disminución en la peroxidación lipídica de las membras celulares, acompañada de la restauración de los niveles intracelulares de glutatión reducido (GHS), que habían sido alterados por la exposición al hierro. De manera adicional, la naringina favoreció la recuperación de la actividad de enzimas antioxidantes clave del sistema endógeno, como glutatión peroxidasa (GPx), catalasa (CAT) y superóxido dismutasa (SOD) (Chandra Jagetia et al., 2004).

Por sus respuestas en distintos ensayos, la naringina ha destacado como un compuesto capaz de modular eficazmente el equilibrio redox celular. Esto no solo propone una acción antioxidante directa, sino también una posible participación como agente quelante frente metales gracias a su sistema conjugado y deslocalización

electrónica. Sugiriendo que, la actividad biológica del flavonoide puede aumentar cuando se coordina con iones metálicos adecuados (Chandra Jagetia et al., 2004; Khater et al., 2019).

Con base a lo anterior, resulta interesante el estudio de las interacciones entre metal-flavonoide, siendo una estrategia para potenciar las propiedades bioactivas de estos compuestos, llevar a cabo su caracterización y evaluación funcional para aprovechar de manera más efectiva sus propiedades terapéuticas.

2.4. Complejos metal-flavonoides: un enfoque en sus propiedades antioxidantes y anticancerosas

Debido a la presencia de grupos -CO y -OH en su estructura, los flavonoides pueden coordinarse con iones metálicos y formar complejos. No obstante, las reacciones no siempre están limitadas sólo por los simples enlaces de coordinación, sino dependen del tipo de ion metálico, las reacciones redox que pueden estar involucradas, la presencia de los sitios de coordinación, así como el tipo de solvente y las condiciones de pH.

Los flavonoides actúan como ácidos polipróticos débiles, por lo que el pH desempeña un papel importante en la formación de complejos, ya que los grupos fenólicos son generalmente desprotonados para promover su coordinación. Se ha reportado que el pH óptimo para su formación es alrededor de 6, aunque dependa en gran medida del ión metálico. En un $\text{pH} < 3$, los flavonoides no se disocian y a $\text{pH} > 6$, forman especies más complejas, pudiéndose formar reacciones secundarias (hidrólisis) e hidroxocomplejos (Malesev & Kuntic, 2007).

La estabilidad de los complejos es un factor importante para su actividad en sistemas biológicos y su uso farmacológico, ya que el pH varía significativamente según el tejido o las condiciones celulares. Por ejemplo, existen ambientes extremadamente ácidos en el estómago, condiciones neutras en la sangre, pH ácido en lisosomas, así como estados patológicos como la acidosis característica de tejidos

tumorales o inflamados.

De manera general, los flavonoides poseen tres sitios más efectivos de coordinación: (i) 3-OH con 4-C=O del anillo C, (ii) 5-OH del anillo A con 4-C=O del anillo C y (iii) la fracción del catecol (3'-OH y 4'-OH) del anillo B. Reportes sobre el equilibrio ácido-base han identificado que el 3-OH del anillo C es el ácido más fuerte y el 5-OH es el más resistente a la desprotonación (Xiao et al., 2021).

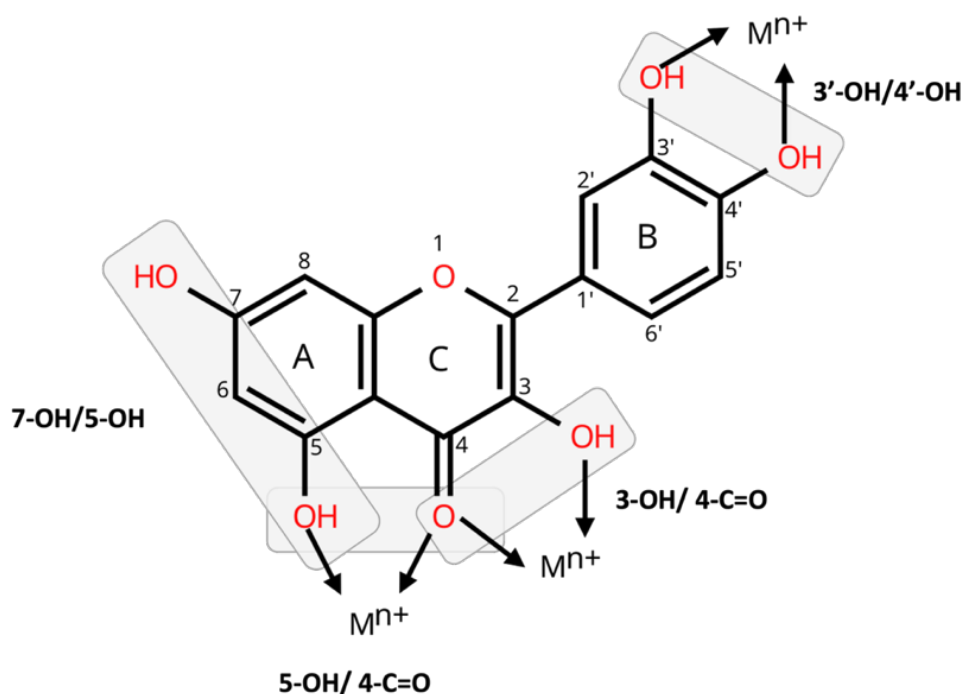
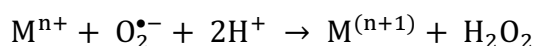
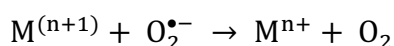


Figura 5. Representación de los sitios de coordinación responsables de la formación de complejos metal-flavonoide.

Aquellos flavonoides que son ricos en electrones- Π , sirven como donantes e iniciadores de enlaces con iones metálicos, esto en dependencia de la reactividad y de su configuración electrónica, pues los enlaces de coordinación se forman típicamente con metales de transición o metales del grupo principal por sus abundantes orbitales vacíos. La donación de un par de electrones del ligando orgánico (flavonoide) al ion metálico asegura un enlace no covalente, el cual ha demostrado

tener ventajas a comparación con los enlaces covalentes, pues están caracterizados por tener una mayor dinámica, habilidad cinética y capacidad de romperse, reformarse o reacomodarse (Malesev & Kuntic, 2007). Además, la coordinación puede cambiar el potencial redox del ligando, modificando la actividad antioxidante del flavonoide.

Otras de las propiedades relevantes atribuidas a los complejos metal-flavonoide su capacidad para exhibir actividades similares a la superóxido dismutasa (SOD). Sugiriendo que el ion metálico, actúa como el centro activo del complejo, desempeñando un papel fundamental en la neutralización del anión superóxido, como se expresa en las siguientes reacciones (Kostyuk et al., 2004):



Lo anterior resulta especialmente relevante, ya que la actividad de SOD se considera una de las enzimas de defensa clave en el organismo. Por otro lado, han demostrado una mayor actividad de eliminación de radicales libres en ensayos como DPPH• (1,1-difenil-2-picrilhidrazilo) y ABTS•• (ácido 2,2'-azino-bis(3-etilbenzotiazolina-6-sulfónico) (Khater et al., 2019).

Diferentes autores, han estudiado la actividad antioxidante de diferentes complejos metálicos, incluidos los de iones Cr(III), Co(II), Cu(II), Mg(II), Al(III), Fe(II) y Zn (II), reportando que la coordinación aumenta la capacidad antioxidante de la quercetina, miricetina y rutina, atribuido en mayor medida a la proporción metal:ligando, siendo un factor importante en la síntesis de estos compuestos. En complejos de Cu(II), con naringina, naringenina y hespiridina, los anillos aromáticos de los flavonoides, así como el ion metálico participan en la eliminación de radicales libres. Además, se ha propuesto que la planaridad de la molécula incrementa, lo cual podría favorecer aún más la eficiencia de su actividad antioxidante (Selvaraj et al., 2014).

Cabe destacar que su estructura y propiedades redox derivadas de la coordinación,

no solo influye en su actividad antioxidante, sino que, además, potencializa sus efectos anticancerosos. La citotoxicidad y la actividad pro-apoptótica de los complejos se basan en diversos mecanismos, entre ellos, la producción de ROS, la intercalación y daño al ADN, así como la interacción con topoisomerasas y proteínas clave reguladoras de la muerte celular programada (Kasprzak et al., 2015).

Por ejemplo, frente a la línea celular de carcinoma hepatocelular (HepG-2) el complejo Cu(II)-hesperidina mostró una inhibición celular del 43.8%, mientras que el complejo Cu-apigenina alcanzó un 36%, valores aproximadamente diez veces la actividad citotóxica observada para los flavonoides libres. De manera similar, en la línea de carcinoma gástrico (SGC-7901), los complejos presentaron inhibiciones del 43.2 y 46%, respectivamente, aproximadamente quince veces en comparación con los flavonoides. Por otro lado, el complejo Cu(II)-naringenina, mostró una tasa de inhibición significativa frente a la línea HepG-2, siendo superior que la de la naringenina libre (Alper et al., 2019).

Compuestos de VO(IV)-hesperidina fueron probados en una línea celular de osteosarcoma de ratón (UMR106) y de adenocarcinoma de colon humano (Caco-2) aumentando los efectos antiproliferativos del flavonoide libre, correlacionando las alteraciones morfológicas sufridas con mecanismos apoptóticos activados (Etcheverry et al., 2008).

Particularmente, el complejo Cu(II)-naringina a concentraciones de 50 μ M y 100 μ M, inhibió el crecimiento celular en líneas de melanoma murino altamente metastásico (B16F10), leucemia mielógena humana crónica (K562) y de fibroblastos embrionarios de ratón (NIH3T3). Después de 24 h de tratamiento, promovió una tasa de muerte celular tres veces mayor en comparación con la naringina libre. Además, evidenció mayor actividad antiinflamatoria y antioxidante con la coordinación (Pereira et al., 2007).

Adicionalmente, se reportó la síntesis por sonicación de un complejo Bi(III)-naringina, obteniendo estructuras en forma de varillas (Yousuf & Enoch, 2014). Este trabajo es uno de los pocos estudios en la literatura que demuestra cómo el bismuto mejora el rendimiento biológico de la naringina. Dada la limitada investigación centrada en estos materiales, resulta relevante ampliar su aplicabilidad, abriendo perspectivas para el diseño de terapias y tratamientos más avanzadas.

En este sentido, cuando los complejos se sintetizan en condiciones específicas, pueden inducirse procesos de nucleación y crecimiento controlado, que derivan en la formación de NPs metálicas funcionalizadas con flavonoides.

2.5. Síntesis verde de nanopartículas metálicas funcionalizadas con flavonoides y su relevancia biomédica

La química verde está orientada en impulsar tecnologías innovadoras que permitan disminuir o eliminar el uso y generación de sustancias peligrosas en las etapas de diseño, fabricación y aplicación de productos químicos. Esta disciplina busca reducir al máximo la contaminación derivada de los procesos de producción, evitando tanto el consumo excesivo como el desperdicio de recursos no renovables durante su desarrollo. Asimismo, ha surgido como un enfoque prometedor para reciclar y reducir los residuos industriales, en particular, cuando los precursores pueden obtenerse a partir de subproductos generados en dichos procesos.

En este sentido, los avances de la nanotecnología aplicada al área médica, denominada nanomedicina, han incorporado progresivamente principios de química verde para el desarrollo de NPs, nanoestructuras y nanodispositivos destinados a diagnosticar, tratar y prevenir enfermedades a nivel molecular o co-adyuvar los tratamientos existentes.

En la actualidad, las NPs metálicas se sintetizan principalmente por métodos químicos convencionales, los cuales presentan diversas desventajas, entre ellas la generación de residuos contaminantes, consumo de energía y riesgos a la salud.

Las estrategias de síntesis de NPs se agrupan comúnmente en dos enfoques: “*Top-Down*” y “*Bottom-Up*” (Fig. 6). El primero, se caracteriza por la fragmentación de metales hasta escalas nanométricas, mediante técnicas físicas o mecánicas. El segundo enfoque consiste en la construcción de estructuras a partir de átomos o moléculas individuales para formar nanoestructuras más organizadas, mediante técnicas químicas o biológicas (Valenzuela-Amaro et al., 2022).

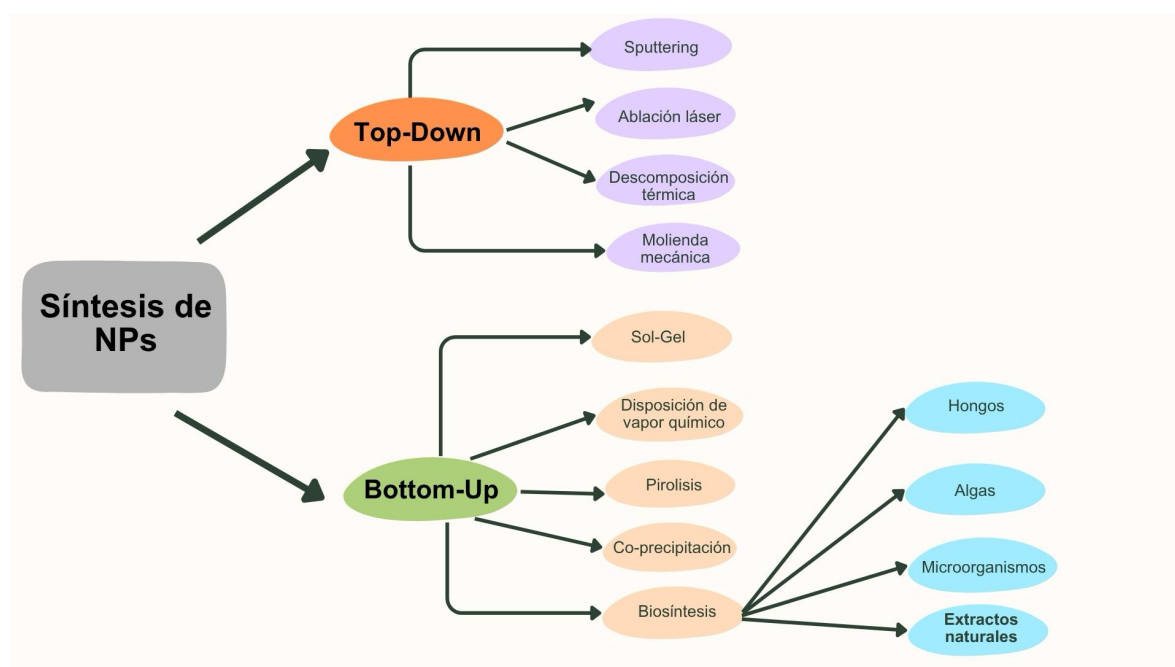


Figura 6. Metodologías generales para la síntesis de nanomateriales.

Sin embargo, la principal desventaja de las técnicas físicas es la presencia de imperfecciones en la superficie estructural, así como el control limitado sobre el tamaño, la forma y la pureza de las NPs, además la tasa de producción es bastante baja, mientras que el costo de producción es elevado. Por otra parte, las técnicas químicas pueden resultar perjudiciales para la salud y el medio ambiente debido al uso de solventes y la generación de residuos peligrosos (Szczyglewska et al., 2023).

Debido a estas limitaciones, los métodos convencionales han abierto los panoramas hacia enfoques innovadores que sigan los principios de la química verde, empleando procesos más limpios, seguros rentables y respetuosos con el medio ambiente. El enfoque “*Bottom-Up*” ha resultado ser compatible con estos principios, pues las estrategias de síntesis que lo conforman, pueden utilizar extractos vegetales, ricos en compuestos bioactivos, como enzimas, proteínas, polifenoles y flavonoides para reducir, iones metálicos o facilitar su coordinación, además de actuar como agentes catalizadores y estabilizadores para la síntesis de un solo paso (Abuzeid et al., 2023).

Como se mencionó anteriormente, los residuos agroindustriales de cáscara de toronja se han propuesto como una fuente sustentable y rica en flavonoides. Estos residuos, pueden ser aprovechados como materia prima para la obtención de extractos vegetales, fungiendo como precursores en la síntesis de complejos metal-flavonoides y a su vez en la obtención de NPs.

Estas nanoestructuras, además de conservar la actividad biológica del flavonoide base, ofrecen ventajas adicionales: mayor estabilidad química, liberación controlada y selectividad hacia tejidos tumorales, lo que las posiciona como agentes con aplicaciones farmacéuticas. Además, el uso de extractos en la síntesis de NPs mejora la eficiencia energética, permite su obtención a temperatura y condiciones ambientales, es sencilla, sustentable y rentable (Kumar et al., 2020).

En general, el mecanismo de obtención de NPs usando moléculas bioactivas consiste en cuatro fases (Fig.7). La primera etapa consiste en la preparación del medio de reacción, que suele estar constituido por un extracto acuoso obtenido de una o varias partes de la matriz vegetal o bien, en el medio de cultivo de microorganismos junto con las condiciones para su crecimiento. A esta fase se suma la incorporación de la sal precursora que aporta los iones metálicos necesarios para la reacción.

La segunda etapa, denominada fase de activación, comprende la coordinación metal-flavonoide o en la reducción metálica (esto en dependencia de la fuerza y

naturaleza de la reacción), y a la vez, la formación de los primeros centros de nucleación, a partir de los cuales se inicia el crecimiento de NPs.

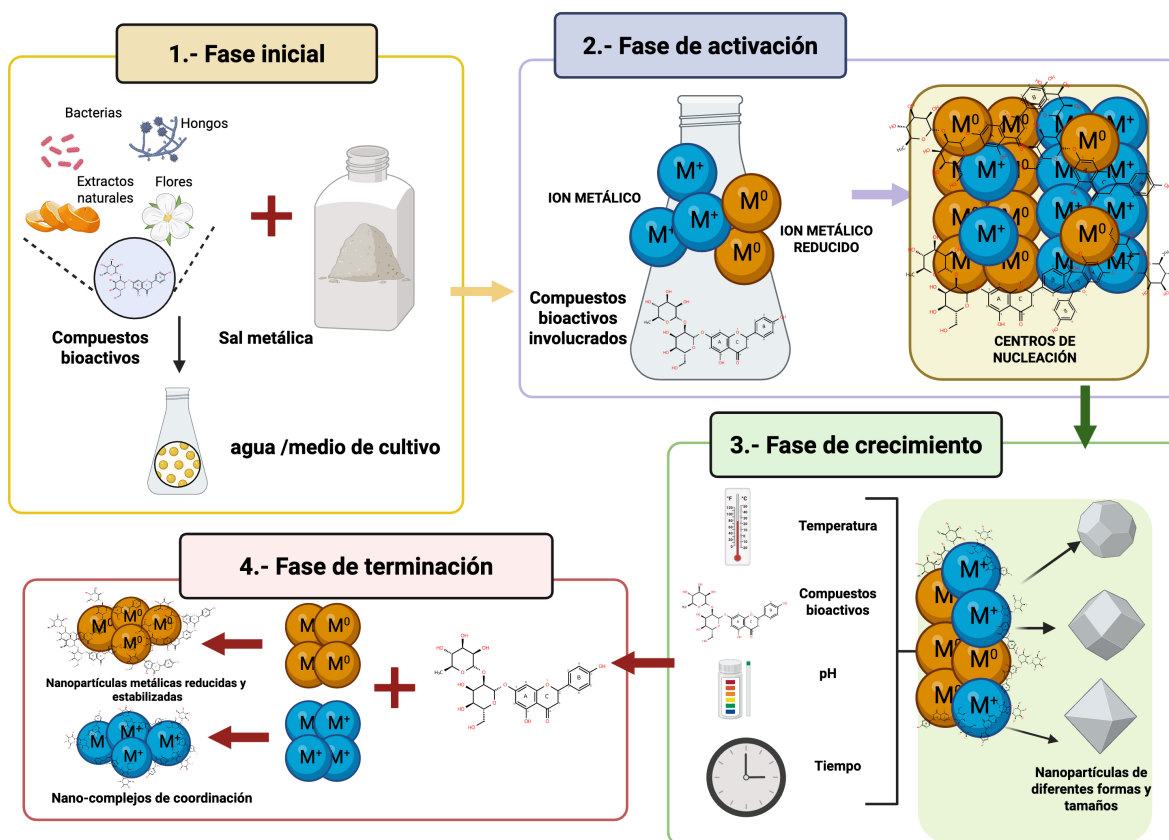


Figura 7. Etapas involucradas en la síntesis verde de nanopartículas.

Adaptado de (Álvarez-Chimal et al., 2025). Creado en <https://BioRender.com>

La tercera etapa, corresponde al crecimiento, donde las NPs más pequeñas, se fusionan a los núcleos iniciales, formando agregados de mayor tamaño. Las condiciones fisicoquímicas del sistema, como el pH, temperatura, concentración y tiempo de reacción, influyen directamente en el tamaño, forma y dispersión de las NPs obtenidas (Álvarez-Chimal et al., 2025).

Por último, se determina la forma final de las NPs. En esta etapa, los compuestos bioactivos de extracto actúan como agentes “capping”, para controlar el tamaño, forma y estabilizar la superficie de las NPs, previniendo así su aglomeración.

Además, los compuestos le confieren un sinergismo en sus actividades biológicas (Villagrán et al., 2024).

Durante el proceso de síntesis, los flavonoides pueden sufrir transformaciones estructurales asociadas a reacciones redox, que conducen a la liberación de protones y electrones. La liberación de protones de los grupos –OH favorece la formación de estructuras resonantes y la reducción de iones metálicos, así como el desarrollo de sistemas complejos de coordinación con los flavonoides. En estos complejos, la unidad estructural fundamental está constituida por un ión metálico central rodeado de grupos funcionales coordinados. Asimismo, en caso de que el sistema experimente descomposición a altas temperaturas, es posible la liberación de NPs metálicas a partir del complejo coordinado (Luque et al., 2018).

Como se ha señalado anteriormente, los flavonoides poseen un gran potencial terapéutico en los tratamientos contra el cáncer, y la nanomedicina brinda herramientas para optimizar y potenciar las terapias convencionales. Casi todos los metales pueden presentarse en forma de NPs o formar complejos metálicos con los flavonoides. Entre los más utilizados para la síntesis de NPs son oro (Au), plata (Ag), hierro (Fe), aluminio (Al), cadmio (Cd), cobalto (Co), cobre (Cu) zinc (Zn) y platino (Pt) (Burlec et al., 2023).

Un estudio realizó la síntesis de nanopartículas de plata (AgNPs) mediada por un extracto acuoso de cáscara de naranja (*Citrus sinensis*) con alto contenido de compuestos fenólicos, flavonoides y ácidos orgánicos. La obtención de las AgNPs se realizó mediante la ebullición de una solución de AgNO₃, empleada como precursor metálico, en presencia del extracto a una agitación constante. Las NPs presentaron una morfología esférica con tamaño promedio de 33 nm y un pZ de -18mV, teniendo una estabilidad coloidal moderada. En cuanto a su actividad biológica, mostraron una actividad anticancerosa frente a líneas de cáncer colorrectal (HCT-116) y hepatocarcinoma (HepG2), con valores de IC₅₀ de 16.0 ± 0.39 ppm y 1.6 ± 0.02 ppm, respectivamente. El extracto de cáscara de naranja no causó citotoxicidad en ambas

líneas celulares a esas condiciones. Lo anterior destaca la sinergia entre el núcleo metálico de plata y los compuestos bioactivos en la superficie de las NPs. Los mecanismos que proponen para la actividad anticancerosa de las NPs incluyen, el arresto del ciclo celular, inducción de apoptosis y la regulación de genes de citoquinas. Con respecto a su actividad antioxidante, las AgNPs redujeron los radicales libres DPPH• con un IC₅₀ de aproximadamente 7 g 100 mL⁻¹, sin embargo, el reportado para el extracto fue de 2 g 100 mL⁻¹, es decir, la capacidad de las AgNPs de neutralizar los radicales es menor que la del extracto de cáscara de naranja. Su capacidad antioxidante la atribuyen a las características de la plata y a los compuestos bioactivos mismos del extracto (Mickky et al., 2024).

En otro estudio, se sintetizaron nanopartículas de oro (AuNPs) siguiendo una metodología verde, utilizando como agente reductor un extracto acuoso de rizoma de *Zingiber officinale* (jengibre). Se usó ácido cloroáurico (HAuCl₄) como precursor metálico, su reducción fue mediada por metabolitos secundarios presentes en el extracto tales como terpenos, flavonoides y compuestos fenólicos. La estructura que presentaron las fue esférica y cristalina, con tamaño promedio de 15.11 ± 8.5 nm y un pZ de -28.8 mV. Líneas celulares cancerosas de carcinoma hepatocelular (HepG2) y adenocarcinoma mamario (MCF7) perdieron aproximadamente el 94.8% y 70% de viabilidad, respectivamente, tras el tratamiento con 500 µg/mL de AuNPs. En contraste, la línea celular normal de epitelio oral (OEC) perdió aproximadamente el 50% de viabilidad a esa misma concentración, en respuestas dosis-dependiente. Las células normales mostraron buena tolerancia a 500 µg/mL de AuNPs, mientras que las cancerosas evidenciaron cambios morfológicos significativos incluso a dosis más bajas; encogimiento, redondez, rigidez, flotación y daño en la monocapa. Estos efectos son atribuidos a la internalización de las AuNPs y la generación de estrés oxidativo y con ello, la activación de rutas apoptóticas. Los valores de IC₅₀ obtenidos tras 24 h de incubación con las AuNPs, fueron de 131.9 ± 9.34, 288.23 ± 31.39 y 487.612 ± 3.53 µg/mL para HepG2, MCF7 y OEC, respectivamente. Esta diferencia entre los valores de IC₅₀ entre células normales y cancerosas sugiere una ventana terapéutica segura,

prometiendo un potencial selectivo para el tratamiento. Además de su actividad anticancerosa, exhibieron actividad antioxidante, con un porcentaje de eliminación del radical DPPH• del $87.6 \pm 0.5 \%$ a una concentración máxima de $1000 \mu\text{g mL}^{-1}$ (Fouda et al., 2022).

Se ha reportado que la citotoxicidad de las nanopartículas depende de varios factores fisicoquímicos, entre los que destacan el tamaño, la morfología, la carga superficial, polaridad, grupos funcionales presentes y el tipo de célula con la que interactúa. En términos generales, las nanopartículas de menor tamaño tienden a presentar una mayor toxicidad, debido a su capacidad para atravesar pasivamente las membranas celulares e ingresar con mayor facilidad.

La vía de internalización también está determinada por su naturaleza química: las NPs polares se internalizan mediante procesos endocíticos, mientras que las pequeñas no polares atraviesan más fácil por la membrana lipídica. Asimismo, las características hidrofílicas o hidrofóbicas desempeñan un papel fundamental por su interacción con biomoléculas y estructuras celulares. Así pues, las NPs hidrofóbicas son más afines por las regiones lipídicas de las membranas, favoreciendo su ingreso.

Adicionalmente, las estructuras cargadas negativamente se unen con menos eficacia a las superficies celulares que las neutras o las cargadas positivamente y, por tanto, se caracterizan por una eficiencia menor de captación endocítica, debido a que las fuerzas electrostáticas de repulsión entre la superficie aniónica y el entorno celular repelen la entrada de las NPs. Además, la modificación química de la superficie es importante para disminuir los efectos tóxicos de las NPs y lograr un diseño seguro, que es crucial para sus aplicaciones en la nanomedicina (Yagublu et al., 2022).

Es evidente que el uso de moléculas bioactivas en la síntesis de NPs a partir de extractos naturales representa una alternativa para los métodos convencionales, no obstante, el uso energías limpia o renovables, como la luz solar, también reduce los impactos ambientales y refuerza la búsqueda de metodologías más verdes y

sustentables, no obstante, existen solo algunos reportes de síntesis de nanopartículas mediadas por luz solar.

Un estudio reciente reportó la síntesis de nanopartículas de plata (AgNPs-E) siguiendo una metodología verde, empleando un extracto de la planta medicinal *Azadirachta indica indica* (neem) como agente reductor y estabilizante. La solución AgNO₃-extracto 1:9 se expuso a la luz solar durante 3 minutos para acelerar la reacción, posteriormente, se dejó reposar durante 1 hora a temperatura ambiente (25 °C) para completar el proceso de reducción del metal. Los metabolitos secundarios presentes en el extracto (flavonoides, taninos y polifenoles), facilitaron la reducción de los iones metálicos (Ag⁺) y contribuyeron a la estabilización de las NPs, evitando el uso de precursores adicionales. En cuanto a las propiedades biológicas, se evaluó la citotoxicidad de los compuestos: AgNPs, AgNPs-E, AgNPs funcionalizadas con cisplatino (AgNPs-Cis), cisplatino y el extracto natural en células de cáncer pulmonar (A549), después de 48 h de tratamiento. Los resultados mostraron que la viabilidad celular disminuyó de manera dosis-dependiente con todos los tratamientos. En particular, los tratamientos con AgNPs, AgNPs-E, AgNPs-Cis, exhibieron una mayor citotoxicidad en comparación con el extracto y el cisplatino. Cabe destacar que, aunque las AgNPs-E disminuyeron la viabilidad celular por debajo del 70%, su efecto fue ligeramente menos tóxico al observado con las AgNPs no funcionalizadas. Este comportamiento lo atribuyen al aumento del tamaño de las partículas, inducido por la presencia de compuestos del extracto, lo cual, posiblemente interfiere en su internalización celular. Por otro lado, las AgNPs-Cis demostraron una citotoxicidad significativamente superior al cisplatino solo, lo que sugiere un efecto sinérgico entre las NPs y el quimioterapéutico. Esto resulta de gran importancia, ya que demuestra que el uso combinado de NPs y agentes quimioterapéuticos podría permitir dosis de tratamiento menores disminuyendo así los efectos secundarios asociadas a la quimioterapia convencional. En cuanto a sus características fisicoquímicas, las AgNPs-E adoptaron morfologías esféricas con diámetros de 27 nm, un diámetro hidrodinámico de 249 nm y una estabilidad coloidal a un pZ de -36.6 mV (Alharbi & Alsubhi, 2022).

De manera similar, otro grupo sintetizó AgNPs mediante luz solar en combinación con el extracto de la hoja de *Azadirachta indica indica* (neem), actuando como agente reductor y “capping”, mientras que la luz actuó como catalizador para el proceso de síntesis. Para ello, se mezclaron soluciones de 5, 10, 15 y 20 mL de extracto con 95, 90, 85 y 80 mL de una solución de AgNO₃ (1mM), respectivamente, completando un volumen final de 100 mL. La reducción de Ag⁺ a Ag⁰ fue confirmada por el cambio de color de la solución, de amarillento a marrón rojizo. Las NPs obtenidas de diámetros de 67.94 ± 0.72 nm, mostraron un pZ de -19.6 a -22.8 mV. Los valores negativos de pZ sugieren que las AgNPs son estables a temperatura ambiente, evitando su aglomeración (Mankad et al., 2020).

Si bien, los metales pueden mejorar las propiedades de las moléculas bioactivas, también pueden desencadenar, al mismo tiempo, efectos adversos para el cuerpo humano. Por esta razón, resulta relevante el uso de metales, que por su baja toxicidad sea ideal para sus aplicaciones biomédicas.

2.6. Bismuto en la química verde y la nanomedicina

El bismuto (Bi) es un elemento metálico con número atómico (Z) 83, que ha sido utilizado para varios propósitos, entre ellos, la producción de grasas lubricantes, productos químicos, catalizadores, balas de perdigones, cosméticos, sistemas de rociadores contra incendios, soldaduras, materiales termoeléctricos, pigmentos, plomos de pesca, medicamentos, aceros maleables, etc (Wang et al., 2019).

Es considerado como un “metal verde” debido a su baja toxicidad en comparación con otros metales pesados, como el plomo y el mercurio (Zacchini, 2024). Esta característica junto con sus propiedades fisicoquímicas ha sido de relevancia dentro de la industria farmacéutica, lo que ha llevado al desarrollo de diferentes fármacos ya incorporados a la práctica clínica (Tabla 1).

De manera convencional, el Bi se ha usado en la producción de medicamentos para el tratamiento de quemaduras, trastornos intestinales, úlceras estomacales,

hipertensión y sífilis, así como con sus posibles actividades contra microorganismos, virus, parásitos y cáncer. En los últimos años, su aplicación en forma de nanocompuestos se ha expandido notablemente en diversos campos, tales como la radioterapia (Shahbazi-Gahrouei et al., 2023), biosensores (S. Liu et al., 2018), detectores de iones de metales pesados (Cadevall et al., 2015), formulaciones antimicrobianas (Castro-Valenzuela et al., 2024), terapia combinada contra el cáncer, bioimagenología y la ingeniería de tejidos (Cheng & Zhang, 2018).

Entre las metodologías descritas para la síntesis de nanopartículas de bismuto (BiNPs) se encuentran la hidrotérmica, de evaporación, enfoques sol-gel, técnicas de microemulsión, síntesis química, asistida por microondas, sonoquímica y mediadas por láser. Sin embargo, estos procesos no son lo suficientemente respetuosos con el medio ambiente debido al uso de agentes reductores tóxicos, disolventes orgánicos y estabilizadores.

Por lo que el uso de compuestos naturales representa una alternativa para el desarrollo de BiNPs mediante metodologías más verdes, reforzando aún más su potencial con fines terapéuticos.

En un estudio se utilizó un extracto hidroalcohólico de hojas de *Moringa oleífera* para la síntesis de BiNPs. El análisis fitoquímico reveló constituyentes como alcaloides, taninos, flavonoides, esteroides, saponinas, polifenoles, glucósidos, carbohidratos, proteínas y aminoácidos, que sirvieron como reductores y aglutinantes que ayudaron a la formación y estabilización de las BiNPs. La metodología de síntesis consistió en la incorporación de una sal de bismuto ($\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$) al extracto, bajo agitación a 60°C durante tres horas. Las BiNPs fueron purificadas por centrifugación y lavadas con agua y etanol para finalmente, ser secadas a 105°C. El tamaño de las BiNPs sintetizadas está comprendido entre 40.4-57.8 nm. Además, mostraron actividades antioxidantes, antibacterianas y antifúngicas prometedoras (Das et al., 2020).

Tabla 1. Usos clínicos de compuestos de bismuto (Rosário et al., 2023).

Compuesto	Nombre de la marca comercial	Uso clínico
Subgalato de bismuto	-	Mejora la consistencia y el olor de las heces en pacientes con colostomía e ileostomía
Óxido de bismuto	-	Tratamiento de infecciones en heridas
Subnitrato de bismuto	-	Síndrome de intestino irritable, trastornos gástricos, estreñimiento
Fosfato de bismuto, aluminato y subcarbonato	-	Diversas afecciones gastrointestinales
Tartrato de sodio y bismuto	-	Sífilis y lesiones ulcerativas
Subcitrato coloidal de bismuto (CBS)	De-Nol®	Úlceras gástricas y duodenales, dispepsia no ulcerosa, <i>Helicobacter pylori</i>
Subsalicilato de bismuto (BSS)	Pepto-Bismol®	Dispepsia, diarrea, <i>H. pylori</i>
Citrato bismuto de ranitidina (RBC)	Tritec®, Pylorid®	Úlceras gástricas y duodenales, <i>H. pylori</i>
Tribromofenato de bismuto (III)	Xeroform®	Función antibiótica en apósitos para heridas

Por otro parte, se realizó la síntesis verde de BiNPs utilizando un extracto acuoso de granos de café verde (*Coffea arabica*) como fuente natural de compuestos fitoquímicos. El extracto contenía ácidos orgánicos, cafeína, aminoácidos y trigonelina, los cuales actuaron como agentes reductores y “capping” durante la formación de las BiNPs. La síntesis consistió en la mezcla de $\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$ con el extracto mediante

sonicación, una técnica que emplea energía ultrasónica para inducir la formación, crecimiento y colapso de burbujas de cavitación en el medio líquido, generando ondas de choque y con ello, inducir reacciones químicas, este método (sonoquímica) es considerado ecológico y rentable. La sonicación se llevó a cabo durante aproximadamente 20 min; posteriormente, se ajustó el pH a 12.3–12.4 y se agitó a 80 °C durante 12 h en un baño termostático. La caracterización confirmó la formación de BiNPs estables y esféricas con tamaños de 20-40 nm, recubiertas por los compuestos provenientes del extracto. De acuerdo con el análisis por difracción de rayos X (DRX), los fitoquímicos presentes en los granos de café pueden reducir eficazmente los iones de bismuto Bi^{3+} a Bi^0 , considerando al ácido clorogénico, el principal responsable de la reducción. Los resultados demostraron que esta metodología no solo reduce el uso de precursores tóxicos, sino también promueve el aprovechamiento de compuestos naturales en la síntesis de NPs funcionales (Saha et al., 2023).

También se ha reportado la síntesis de nanopartículas de óxido de bismuto (Bi_2O_3 NPs) con extractos de limón mediante la combinación de dos métodos: hidrotérmico y sonoquímica. El tratamiento hidrotérmico se realizó agitando la solución durante 60 min mientras se añadía el extracto gota a gota, seguido de un calentamiento a 110 °C. Posteriormente, la solución fue sometida a sonicación durante 30 minutos, utilizando una punta ultrasónica de 13 mm de diámetro, con una frecuencia de operación de 20 kHz y un área activa total de 1.33 cm², con el fin de favorecer la reacción. Esta metodología permitió la obtención de nanotubos de Bi_2O_3 con un tamaño promedio de 26 nm (Dinesh & Saranya, 2024)

Otras Bi_2O_3 NPs se obtuvieron usando un extracto acuoso de *Mentha Pulegium* (poleo), compuesto por flavonoides, enzimas, proteínas, ácidos fenólicos, alcaloides y terpenoides. La síntesis consistió en la incorporación del precursor metálico ($\text{Bi}(\text{NO}_3)_3$) y el extracto mediante agitación durante 24 h a 90°C para la obtención de nanopartículas semiesféricas de 150 nm de diámetro (Motakef-Kazemi & Yaqoubi, 2020) .

Los resultados de estos estudios respaldan el uso del bismuto como precursor metálico en la síntesis de NPs. Aunque se considera un metal de baja toxicidad, resulta fundamental continuar evaluando sus efectos a largo plazo, especialmente en sus formas nanoestructuradas.

2.7. Comercialización global del bismuto

El bismuto se encuentra en diversos sistemas de minerales, las estimaciones mundiales se basan principalmente en su asociación al plomo y en algunos casos, en concentraciones suficientes para ser explotado de manera rentable como subproducto de la extracción de tungsteno (W), plomo (Pb) y ocasionalmente oro (Au). Además, vetas asociadas a cobalto (Co), níquel (Ni), plata (Ag) y arsénico (As) han constituido históricamente una fuente significativa de bismuto nativo. No obstante, los datos sobre las reservas y los recursos de bismuto son limitada, ya que no se detalla con precisión, y ha dificultado su estimación real (Wang et al., 2019).

Actualmente, los metales con mayor comercialización son de gran relevancia económica debido al riesgo de interrumpir su cadena de suministro. El bismuto destaca particularmente por su importancia en la fabricación de productos farmacéuticos y como sustituto de plomo. Por estas razones, ha sido reconocido como una materia prima crítica por organismos internacionales como la Comisión europea, Australia, Estados Unidos y el Servicio Geológico Británico.

De acuerdo con datos del Observatorio de Complejidad Económica (OEC), en el año 2023, los principales exportadores de bismuto fueron China (USD \$32.2M), Corea del Sur (USD \$7.2M), y Estados Unidos (USD \$6.0M). En cuanto a las importaciones, los principales compradores fueron Estados Unidos (USD \$19.0M), Alemania (USD \$9.8M), y China (USD \$6.7M). Si bien, México no lidera las exportaciones a nivel mundial, se encuentra entre los diez primeros exportadores de bismuto (Fig. 8). Durante el periodo entre 2022-2023, las exportaciones aumentaron en un 52.2%, mientras que las importaciones registraron un incremento del 4.1%.

Estos datos proyectan una tendencia creciente moderada en su comercialización, impulsada por perspectivas asociadas a aplicaciones emergentes.

Por lo anterior, la disponibilidad del bismuto y sus características como “metal verde”, representan ventajas significativas para su uso en el desarrollo de nuevos materiales.

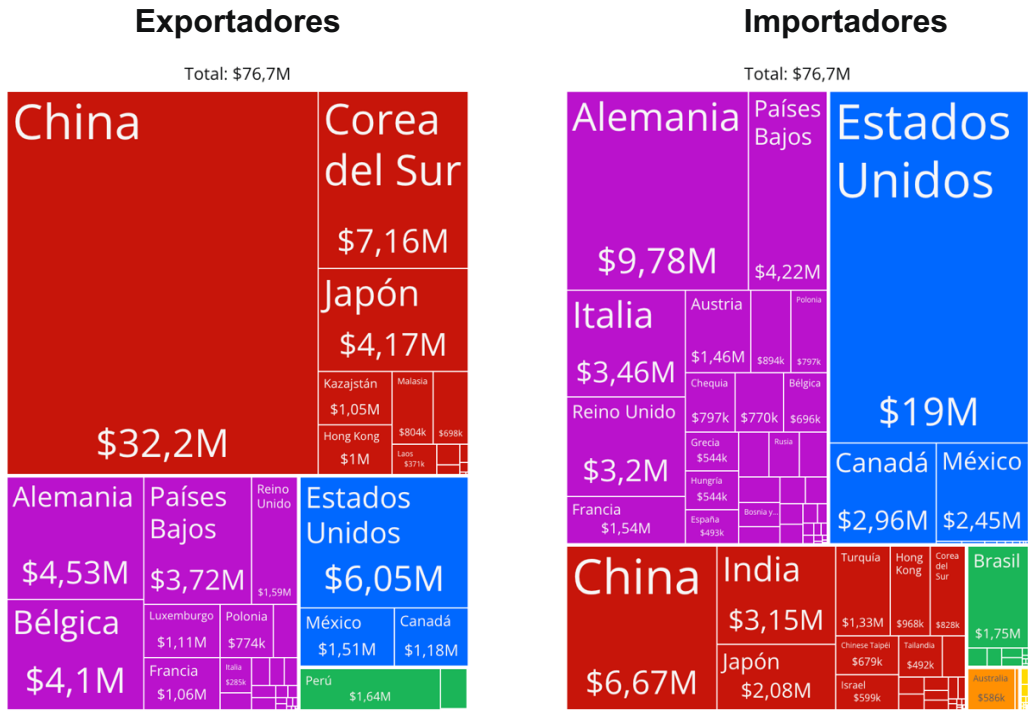


Figura 8. Comercio mundial de bismuto en 2023: principales exportadores e importadores de bismuto a nivel global. Obtenido de (The Observatory of Economic Complexity, 2025).

2.8. Beneficios, retos y perspectivas de la química verde en la síntesis de nanopartículas

El estudio de metodologías verdes para la síntesis de NPs ha sido de relevancia debido a su enfoque sostenible y la necesidad de encontrar procesos menos dañinos para el medio ambiente, lo que representa una alternativa más económica y accesible frente a métodos convencionales. No obstante, a pesar de sus múltiples ventajas,

también presentan limitaciones y desafíos que deben considerarse para sus diversas aplicaciones.

Entre las principales ventajas de la síntesis de NPs mediante el uso compuestos bioactivos, como los extractos naturales, microorganismos y residuos orgánicos (cáscara de frutas) se encuentran su bajo costo, metodologías rápidas sencillas y más accesibles, tiempos de reacción cortos, la formación de productos secundarios no tóxicos, biocompatibilidad y la estabilidad de las NPs obtenidas, haciéndolas novedosas y adecuadas para el medio ambiente y su aplicación biomédica (Edo et al., 2025; Nair et al., 2022).

Se espera que las metodologías verdes reduzcan el uso de precursores químicos tóxicos y que se puedan llevar a cabo a condiciones menos energéticas (por ejemplo, a temperaturas y presión ambiente). Además, contribuyen al desarrollo de nanomateriales que se alineen a los esfuerzos globales para mitigar problemáticas ambientales. En este contexto, la aplicación de NPs puede adoptar enfoques centrados en la resolución de problemas y orientados a la implementación de soluciones más ecológicas y rentables en concordancia con los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS). Entre ellos destacan: el ODS 12 (Producción y consumo responsables), al optimizar el aprovechamiento de materias primas y minimizar residuos; el ODS 13 (Acción por el clima), al disminuir la huella energética y las emisiones asociadas; el ODS 9 (Industria, innovación e infraestructura), al fomentar tecnologías más limpias y eficientes para el sector productivo y el ODS 3 (Salud y bienestar), al contribuir a la comprensión de enfermedades y al desarrollo de sistemas orientados a la salud (Larrañaga-Tapia et al., 2024).

A pesar de que las NPs obtenidas por síntesis verde han demostrado un gran potencial, aún persisten desafíos para su producción y comercialización. Entre estos obstáculos se encuentran la variabilidad de los procesos, atribuida a las diferencias en la composición química de los extractos naturales, lo cual influye en parámetros clave

como en el tamaño, la morfología, la estabilidad, la reproducibilidad y sus propiedades (Habeeb Rahuman et al., 2022).

Aunque se ha demostrado que la diversidad de fitoquímicos que componen los extractos contribuye a la coordinación o reducción de los iones metálicos, las interacciones que involucran este proceso siguen sin ser claras.

Otros de los factores de los cuales se ve influenciada la obtención de las NPs, es el pH, el tiempo de reacción, temperatura, y el medio ambiente circundante, incluso la luz influye en el ritmo de la síntesis y de manera importante, la concentración de los precursores metálicos y naturales. Las concentraciones excesivamente altas suelen resultar en NPs polidispersas e inestables, mientras que concentraciones bajas, derivan a una síntesis poco eficiente, por la nucleación limitada, por lo que la proporción entre el extracto y el ión metálico es crucial para evitar precipitaciones incontroladas y garantizar características reproducibles (Khan & Khan, 2023).

Asimismo, comprender exhaustivamente las interacciones de estos nanomateriales en ambientes moleculares y celulares es crucial; por ello, los estudios *in vivo* son esenciales para trasladar los resultados obtenidos en el laboratorio a aplicaciones reales. Si bien, las NPs obtenidas por estas metodologías suelen considerarse biocompatibles, también es necesario estudiar su biodistribución, acumulación y toxicidad de sus efectos a largo plazo en el sistema y su impacto en organismos circundantes, incluidos microorganismos del suelo y las especies acuáticas (Karnwal et al., 2024).

La caracterización de NPs plantea otro desafío, las técnicas tradicionales como la microscopía electrónica de transmisión (TEM), que utiliza haces de electrones para generar imágenes de alta resolución, la microscopía electrónica de barrido (SEM), que permite observar la superficie de manera detallada y la dispersión dinámica de luz (DLS), empleada para determinar la distribución de tamaño en suspensión, pueden resultar insuficientes para obtener con precisión la química superficial de las NPs. Además, los procesos de purificación de los extractos también deben ser optimizados,

para garantizar la estabilidad del material y la eliminación de compuestos innecesarios (Mukherjee et al., 2024).

La química verde ha permitido el desarrollo de metodologías más seguras, como las descritas anteriormente (sección 2.5), fundamentadas en los 12 principios, al reducir el uso de compuestos tóxicos y fomentar el uso de compuestos extraídos de fuentes naturales, no obstante, es fundamental desarrollar marcos normativos y protocolos estandarizados para el uso eficiente de las NPs en aplicaciones médicas (Anastas & Eghbali, 2010).

Por lo que las estrategias para superar estas limitantes pueden resumirse en:

a) Estandarización de protocolos.

Principios 1 y 12: Prevención de residuos y seguridad.

b) Optimización de las condiciones de síntesis.

Principios 5, 6 y 8: Reducción del consumo energético y uso de materias primas renovables.

c) Técnicas de caracterización avanzadas.

Principio 11: Monitoreo en tiempo real para evitar contaminación y riesgos.

d) Procesos de purificación eficientes.

Principios 1, 2 y 5: Minimización de uso de disolventes y generación de residuos.

e) Cumplimiento normativo y normas de seguridad.

Principio 10 y 12: Diseño de procesos seguros para la salud y el ambiente.

f) Evaluación del impacto ambiental.

Principios 3, 4 y 10: Asegurar productos menos peligrosos y biodegradables.

Al abordar estos retos, la síntesis de NPs y el aprovechamiento de compuestos naturales derivados de subproductos agroindustriales, sentarán las bases para el desarrollo de tratamientos más eficaces y sostenibles contra distintas enfermedades, incluyendo el cáncer.

2.9. Panorama actual del cáncer y sus retos terapéuticos

El cáncer se origina cuando las células del cuerpo comienzan a crecer en forma descontrolada, lo que se caracteriza por la proliferación celular desregulada, evasión de la apoptosis, angiogénesis y la presencia de células anormales que se distribuyen por todo el cuerpo. Normalmente, cuando las células envejecen o presentan anomalías mueren, pero si los procesos celulares no funcionan correctamente las células anormales pueden formar tumores en casi cualquier órgano o tejido y además, puede generar metástasis a través del torrente sanguíneo o el sistema linfático a otras regiones del cuerpo. Este proceso suele ser provocado por mutaciones genéticas y factores ambientales.

De acuerdo con el Centro Internacional de Investigaciones sobre el cáncer (IARC), esta enfermedad se encuentra entre las principales causas de muerte a nivel mundial. En 2022, se registraron cerca de 20 millones de nuevos casos y 9.7 millones de muertes. Para el año 2050, se espera que el número de incidencias aumente a 35.3 millones y las muertes asciendan a 18.2 millones. Se estima que, alrededor de 1 de cada 5 personas desarrollará cáncer a lo largo de su vida; aproximadamente 1 de cada 9 hombres y 1 de cada 12 mujeres fallecerá. Además, forma parte de las enfermedades no transmisibles y representa tres de cada diez muertes prematuras a nivel mundial (30.3%) en personas de entre 30 y 69 años. Estas enfermedades se encuentran entre las tres principales causas de mortalidad en este grupo etario en 177 de 183 países.

En el 2024, el cáncer de pulmón ocupó el primer lugar como causa de muerte por cáncer, con 2.5 millones de fallecimientos, lo que equivale al 12.4% del total. Le siguieron el cáncer de mama, con 2.3 millones (11.6%); el cáncer colorrectal, con 1.9 millones (9.6%); el cáncer de próstata, con 1.5 millones (7.3%); cáncer de estómago con 900 mil (4.9%) y de hígado, con 800 mil (4.3%) (Bray et al., 2024).

En México durante el 2023, se reportaron alrededor de 92 mil muertes por cáncer; 52.4% fue en mujeres y 47.6% en hombres. A nivel nacional, la tasa de mortalidad por tumores malignos fue de 71 defunciones por cada 100 mil habitantes.

Siendo el cáncer de mama la principal causa de muerte en mujeres y en los hombres el de próstata (INEGI, 2025).

De manera general, los cambios genéticos (mutaciones) que contribuyen al desarrollo de cáncer, suelen afectar a tres tipos principales de genes: protooncogenes, genes supresores; que participan en el crecimiento y duplicación celular y genes de reparación al ADN.

El tratamiento del cáncer depende en gran medida de una correcta estadificación, que considera la localización, naturaleza, grado y fase en que se diagnostica el tumor. No obstante, la mayoría de las personas recibe tratamientos combinados, los más comunes son la cirugía, quimioterapia y radioterapia. Otras posibilidades de tratamiento incluyen la terapia dirigida, inmunoterapia y la fotodinámica.

A pesar de los avances médicos y los esfuerzos de la investigación por mejorar la calidad de vida de los pacientes, aún persisten importantes desventajas de los tratamientos, entre ellas, la falta de especificidad, el control de efectos secundarios, así como la falta de infraestructura y los elevados costos terapéuticos.

En México, el costo de la radioterapia varía significativamente según el tipo de institución y las condiciones particulares del paciente. En hospitales públicos, como el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) o los pertenecientes a la Secretaría de Salud, la radioterapia puede ser proporcionada de manera gratuita o con un costo muy reducido (cifras no específicas), especialmente para pacientes que no cuentan con seguridad social. Por otro lado, en clínicas privadas, el costo por sesión de radioterapia oscila generalmente entre \$1 500 y \$5 000 MXN. La cantidad total de sesiones depende del tipo de cáncer y del plan de tratamiento establecido, pudiendo variar entre 20 y 40 sesiones o más. En consecuencia, el costo total del tratamiento puede superar los \$100 000 MXN.

A continuación, se describen los tratamientos más comunes y algunas de sus limitaciones (Zafar et al., 2025):

2.9.1. Cirugía

Es un procedimiento mediante el cual se remueve la parte del cuerpo donde se encuentra el cáncer o que ayuda a reducir el tamaño del tumor y en muchos casos, tejido sano circundante para asegurar la eliminación completa y prevenir su propagación.

Sin embargo, a pesar de su extracción aparentemente exitosa, a menudo persisten restos mínimos de la enfermedad, debido a la propia técnica quirúrgica y el entorno traumático, que puede propiciar la proliferación de células cancerosas, además, puede conducir al crecimiento de focos metastásicos y fomentar nuevos vasos sanguíneos en el sitio primario de crecimiento, lo que fomenta la progresión de la enfermedad.

La intervención quirúrgica también conlleva posibles complicaciones, incluyendo infecciones, deterioro en la calidad de vida y dificultades en la recuperación postquirúrgica. Por lo tanto, es crucial comprender los posibles resultados quirúrgicos, así como la respuesta del organismo y del sistema inmunológico en la eliminación del tejido tumoral, para tomar las mejores decisiones para un tratamiento eficiente.

2.9.2. Quimioterapia

La quimioterapia es uno de los tratamientos convencionales más utilizados contra el cáncer, actuando principalmente en fases clave del ciclo celular. Consiste en la administración de medicamentos, ya sea por vía oral o intravenosa, cuyo objetivo es eliminar o inhibir el crecimiento celular mediante diversos mecanismos. Sin embargo, estos mecanismos carecen de selectividad o tienen una baja especificidad hacia las células cancerosas, lo que provoca daño en células y tejidos sanos. Esta falta de selectividad es una de las principales desventajas del tratamiento, por lo que aquellas células que trabajan de la misma manera que las cancerosas son dañadas, generando efectos secundarios severos en los pacientes. Estas reacciones adversas, pueden

manifestarse de manera inmediata, en cuestión de horas o días tras la administración, o desarrollarse de forma prolongada, desde semanas hasta varios años después del tratamiento.

Los fármacos más utilizados suelen impactar principalmente a las células que se dividen rápidamente en el cuerpo, como las células sanguíneas y las que forman el revestimiento de la boca, el estómago y los intestinos (Kaur et al., 2022).

2.9.3. Radioterapia

Consiste en la administración de radiación ionizante de alta energía (6- 20 MeV) de forma localizada, que emplea partículas de alta energía, como rayos X, rayos gamma y iones acelerados (H^+ , C^{6+}), para destruir a las células cancerosas mediante el daño al ADN. La braquiterapia (terapia interna) se utiliza para administrar dosis altas o bajas de radiación a tumores que no pueden ser retirados por cirugía, mediante la implantación directa de la fuente radiactiva en el interior o en las proximidades del sitio tumoral. Al irradiar el tumor desde el interior o desde una posición más cercana, se reduce al mínimo el daño a los tejidos circundantes.

Históricamente, la tolerancia limitada a la radiación de las células sanas impide el uso generalizado de la radioterapia y, además, algunas células cancerosas siguen siendo radio-resistentes por lo que la probabilidad de su recurrencia es alta. Además, los tumores hipóxicos resisten el tratamiento con radiación. Por otro lado, los efectos secundarios son causados por la toxicidad generada de la radiación en la piel, mucosa, hígado, pulmones riñones y corazón (Haque et al., 2023).

A pesar de los avances en la optimización de los tratamientos convencionales, que han mejorado su eficiencia terapéutica, la oncología continúa enfrentando múltiples desafíos. La cirugía sigue siendo una opción eficaz para el tratamiento de tumores localizados; no obstante, su éxito puede verse comprometido por factores como el tamaño, la localización del tumor y la metástasis. Por su parte, tanto la quimioterapia como la radioterapia se enfrentan a limitaciones importantes debido a la

aparición de mecanismos de resistencia, los cuales pueden surgir por mutaciones genéticas, alteraciones en las vías de señalización celular y la heterogeneidad del microambiente tumoral. Estas resistencias disminuyen la eficacia a largo plazo de las terapias convencionales, lo que subraya la necesidad de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas o enfoques combinados que permitan superarlas de manera efectiva.

En este contexto, la nanotecnología aplicada a la medicina ofrece propiedades únicas para aplicaciones oncológicas (Fig. 8) en comparación con las terapias convencionales. Sus enfoques permiten mejorar la biodisponibilidad, biodistribución, reducir la toxicidad y lograr una administración más localizada y específica del tratamiento (Nirmala et al., 2023).

En particular, la combinación de la radioterapia con NPs abre una nueva ventana terapéutica. En la actualidad, el espectro de NPs metálicas que se estudian para este propósito están compuestas de oro ($Z=79$), plata ($Z=47$), bismuto ($Z=83$), platino ($Z=78$) y gadolinio ($Z=64$) (Jackson et al., 2024; Porcel et al., 2014; Salado Leza-Daniela E., 2016)

Las Nps con un número atómico (Z) alto, por su electrodensidad, tienen la capacidad de que, al ser estimuladas con energía ionizante, generen electrones secundarios que provocan daños celulares irreparables y localizados, incrementando la dosis de radiación absorbida por las células tumorales. Este efecto conduce a la muerte celular mediante diversos mecanismos de radio-potencialización, entre los que se incluyen la producción de ROS, el daño al ADN y la inhibición de su sistema de reparación, así como la alteración del ciclo celular y la modulación del microambiente tumoral. De esta forma, aumenta la eficacia del tratamiento con radioterapia. Además, estas Nps pueden funcionar como sistemas de liberación dirigida de fármacos, actuando como nanomateriales multifuncionales.

Actualmente, algunas NPs se han desarrollado como radio-potencializadores y se encuentran en fase de evaluación clínica. Un ejemplo destacado es el estudio

clínico de fase I realizado con NPs de óxido de hafnio (HfO_2), denominadas NBTXR3, en combinación con radioterapia externa, en pacientes adultos con sarcoma de tejidos blandos. El objetivo principal fue determinar la dosis recomendada y el perfil de seguridad de estas NPs, así como demostrar su alta eficiencia en la absorción de radiación gracias a sus propiedades fisicoquímicas. Esta característica permite una mayor deposición de dosis dentro del tumor que la radioterapia sola, incrementando la muerte celular con la misma dosis administrada. Los resultados indicaron que la dosis óptima de NBTXR3 correspondía al 10% del volumen tumoral. La administración intra-tumoral logró una reducción media del tamaño del tumor del 40% y un porcentaje medio del 26% de células tumorales viables residuales. Al ser las primeras NPs evaluadas en ensayos clínicos en humanos, NBTXR3 ha mostrado respuestas radiológicas y patológicas prometedoras, con una relación riesgo/beneficio altamente favorable (Bonvalot et al., 2017).

Además de NBTXR3, se encuentran en investigación clínica las NPs compuestas por polisiloxano quelado con gadolinio (Gd) conocidas como AGuIX. El Gd no solo les confiere propiedades como potentes radio-potencializadores, sino que también actúa como agente de contraste para resonancia magnética (MRI, por sus siglas en inglés). Administradas por vía intravenosa, las AGuIX tienden a acumularse en los tumores, mejorando el contraste de las imágenes de MRI y permitiendo una planificación más precisa del tratamiento, así como su monitoreo en tiempo real. Posteriormente, tras la irradiación, los quelatos de gadolinio intensificaron la deposición local de dosis mediante su interacción con la radiación ionizante (Verry et al., 2021).

En esta misma línea, el bismuto se ha posicionado como un elemento de gran interés para el desarrollo de NPs con fines de radio-potencialización, gracias a su elevado número atómico, alta densidad electrónica y, como se señaló en la sección 2.6, su notable biocompatibilidad en comparación con otros metales pesados (Shahbazi-Gahrouei et al., 2023).

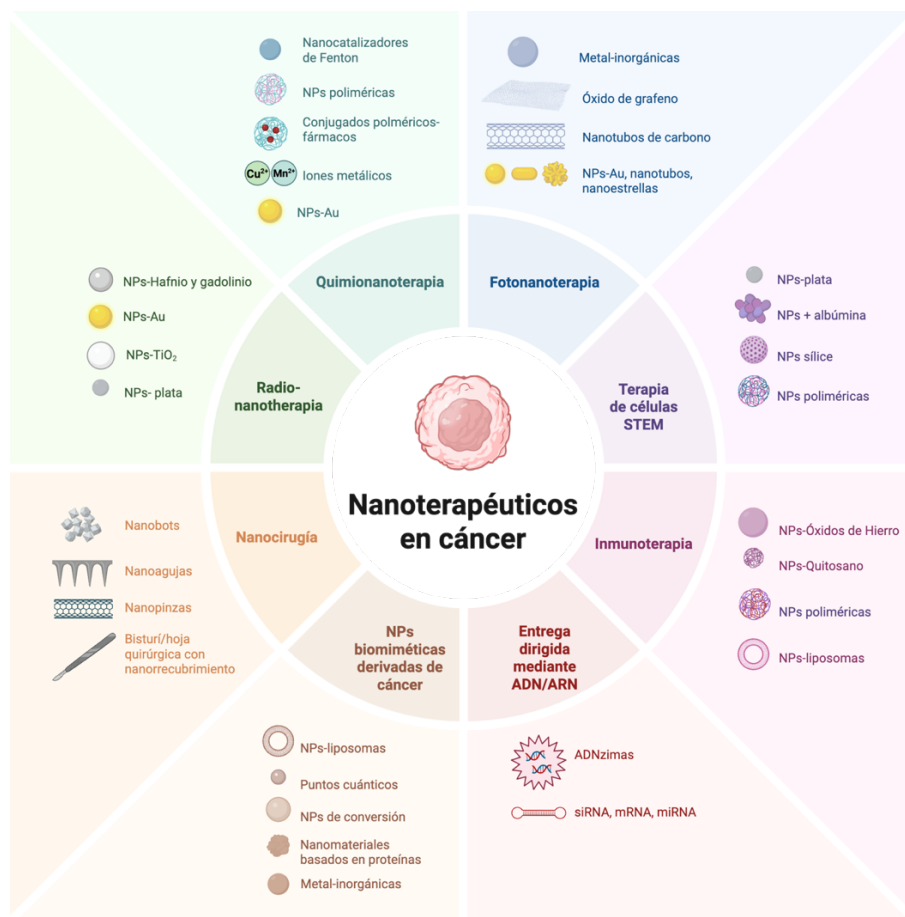


Figura 9. Nanotecnología y sus aplicaciones en la medicina oncológica.

Creado en <https://BioRender.com>

En un estudio inicial, células de gliosarcoma altamente radio-resistentes (9L) fueron expuestas durante 24 h con 50 $\mu\text{g/mL}$ de nanopartículas de óxido de bismuto (Bi_2O_3 NPs) y posteriormente irradiadas con rayos X con energías de 125 kVp y 10 MV. Los resultados de los ensayos de supervivencia celular demostraron que la internalización y activación de las Bi_2O_3 NPs incrementaron la radio-sensibilidad en un 48 % a 125 kVp y 25 % a 10 MV, respectivamente (Stewart et al., 2016).

En otro trabajo, sintetizaron nanoestructuras (nanohojas) bidimensionales ultrafinas de óxido de bismuto modificados con Tween 20 ($\text{T-BiO}_2\text{-x}$). Las evaluaciones *in vitro* se realizaron en células de cáncer de mama (4T1), las cuales se incubaron durante 24 h con 50 $\mu\text{g/mL}$ de $\text{T-BiO}_2\text{-x}$ y fueron irradiadas con rayos X a

160 kVp. La formación de colonias se redujo aproximadamente en un 43% en comparación del tratamiento con rayos X sin nanopartículas, lo que evidencia la capacidad radio-sensibilizadora de las T-BiO₂-x. Además, sus propiedades multifuncionales les confirieron una actividad fotocatalítica capaz de generar ROS y dañar de manera indirecta al ADN, así como la capacidad de descomponer el peróxido de hidrógeno (H₂O₂) presente en el microambiente tumoral, liberando oxígeno (O₂) para combatir la hipoxia y, con ello, potenciar la eficacia del tratamiento (H. Liu et al., 2020).

En conjunto, estos antecedentes respaldan el creciente interés en la síntesis y aplicación de NPs, abriendo nuevas posibilidades para optimizar las terapias convencionales contra el cáncer.

Justificación

México es uno de los mayores productores de toronja en el mundo, lo que genera grandes cantidades de subproductos ricos en compuestos bioactivos como la naringina, un flavonoide con propiedades antioxidantes y anticancerosas. Sin embargo, su baja solubilidad y estabilidad limitan su eficacia terapéutica. Una alternativa para mejorar sus propiedades es su coordinación con bismuto, un metal de baja toxicidad capaz de formar nanopartículas estables, funcionales y con cualidades sinérgicas. La síntesis de nano-híbridos mediante un método verde asistido por luz solar, permite disminuir el uso de reactivos tóxicos y promover los principios de la química verde. Esta estrategia impulsa la re-valorización de residuos agroindustriales para el desarrollo sustentable de nanopartículas de bismuto-naringina y contribuirá a la comprensión de su potencial para su aplicación como agente nano-terapéutico.

Hipótesis

La incorporación de bismuto a la estructura de la naringina mediante un método verde asistido por luz solar favorece la obtención de un nano-híbrido con propiedades fisicoquímicas mejoradas y una citotoxicidad dosis-dependiente superior frente a células cancerosas, en comparación con la naringina libre.

Objetivo general

Desarrollar mediante una ruta verde, simple y en un solo paso asistida con luz solar un nano-híbrido a base de bismuto-naringina (BiNar) y evaluar su efecto en células de cáncer cervicouterino (HeLa).

Objetivos específicos

- Desarrollar y optimizar la síntesis solar del BiNar utilizando un prototipo basado en un arreglo de lentes Fresnel.
- Determinar la morfología, tamaño, composición elemental, diámetro hidrodinámico y potencial Z del BiNar mediante técnicas microscópicas y espectroscópicas complementarias.
- Analizar por espectroscopia de fluorescencia, UV-Vis y FTIR los cambios ópticos y moleculares asociados a la coordinación entre el bismuto y la naringina.
- Evaluar el efecto citotóxico del BiNar en células de cáncer cervicouterino (HeLa) mediante el ensayo MTT.
- Calcular la concentración media inhibitoria (IC_{50}) del BiNar contra la línea celular HeLa.

Conclusiones y perspectivas

Este trabajo de tesis centró sus esfuerzos en el desarrollo de un nano-híbrido de bismuto-naringina (BiNar) siguiendo un método sencillo y respetuoso con el medio ambiente. El uso de la luz solar como fuente de energía renovable permitió una síntesis verde y sustentable, posicionándose como una alternativa competitiva frente a las metodologías convencionales. Las condiciones experimentales implementadas favorecieron la obtención de nanopartículas fluorescentes con una notable actividad anticancerosa, coherente con estudios previos que demuestran que la incorporación del bismuto a la estructura de la naringina puede potenciar tanto su respuesta óptica como la toxicidad frente a células tumorales.

En un escenario global donde la lucha contra el cáncer sigue siendo una prioridad y la búsqueda de materiales bioactivos más efectivos y menos tóxicos es constante, este estudio contribuye al avance de la desde una perspectiva ambientalmente responsable. Las propiedades de la naringina, junto con la alta densidad electrónica del bismuto, posicionan al BiNar como un candidato prometedor para su aplicación como radio-potencializador, capaz de mejorar la eficacia de la radioterapia mediante una mayor deposición localizada de energía en el tejido tumoral.

En México, dada la limitada infraestructura para el tratamiento oncológico, resulta necesario desarrollar soluciones accesibles y efectivas. La obtención de nanomateriales a partir de la revalorización de subproductos agroindustriales mediante procesos sustentables ofrece una alternativa viable para reducir costos y optimizar la eficiencia terapéutica, contribuyendo así a mejorar la calidad y esperanza de vida de los pacientes.

Finalmente, los resultados de esta investigación sientan las bases para futuras publicaciones y estudios orientados a optimizar la síntesis, profundizar en los mecanismos de acción y explorar su aplicación en otros modelos de cáncer.

Referencias

- Abdu Hussen, A. (2022). High-Performance Liquid Chromatography (HPLC): A review. *Annals of Advances in Chemistry*, 6(1), 010–020. <https://doi.org/10.29328/journal.aac.1001026>
- Abuzeid, H. M., Julien, C. M., Zhu, L., & Hashem, A. M. (2023). Green Synthesis of Nanoparticles and Their Energy Storage, Environmental, and Biomedical Applications. *Crystals*, 13(11), 1576. <https://doi.org/10.3390/cryst13111576>
- Addi, M., Elbouzidi, A., Abid, M., Tungmunthum, D., Elamrani, A., & Hano, C. (2021). An Overview of Bioactive Flavonoids from Citrus Fruits. *Applied Sciences*, 12(1), 29. <https://doi.org/10.3390/app12010029>
- Alharbi, N. S., & Alsubhi, N. S. (2022). Green synthesis and anticancer activity of silver nanoparticles prepared using fruit extract of *Azadirachta indica*. *Journal of Radiation Research and Applied Sciences*, 15(3), 335–345. <https://doi.org/10.1016/j.jrras.2022.08.009>
- Alper, P., Erkisa, M., Genckal, H. M., Sahin, S., Ulukaya, E., & Ari, F. (2019). Synthesis, characterization, anticancer and antioxidant activity of new nickel(II) and copper(II) flavonoid complexes. *Journal of Molecular Structure*, 1196, 783–792. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.07.009>
- Álvarez-Chimal, R., Arenas-Alatorre, J. Á., Marichi-Rodríguez, F., Correa-Prado, R., & Álvarez-Pérez, M. A. (2025). La química verde en la síntesis de nanopartículas y sus propiedades antibacterianas. *Mundo Nano. Revista Interdisciplinaria en*

-
- Nanociencias y Nanotecnología*, 18(34), e69826.
<https://doi.org/10.22201/ceiich.24485691e.2025.34.69826>
- Anastas, P., & Eghbali, N. (2010). Green Chemistry: Principles and Practice. *Chem. Soc. Rev.*, 39(1), 301–312. <https://doi.org/10.1039/B918763B>
- Anwar, M. M. J. (2025). Advances in Green Technologies for Bioactive Extraction and Valorization of Agro-Waste in Food and Nutraceutical Industries. *Haya: The Saudi Journal of Life Sciences*, 10(05), 184–195.
<https://doi.org/10.36348/sjls.2025.v10i05.005>
- B, R. (2024). A Brief Review on Different Chromatographic Techniques. *Open Access Journal of Pharmaceutical Research*, 8(1). <https://doi.org/10.23880/oajpr-16000294>
- Bacanlı, M., Başaran, A. A., & Başaran, N. (2018). The Major Flavonoid of Grapefruit: Naringin. En *Polyphenols: Prevention and Treatment of Human Disease* (pp. 37–44). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813008-7.00004-7>
- Bernal, G., Aquea, G., & Ramírez-Rivera, S. (2025). Metal-based molecules in the treatment of cancer: From bench to bedside. *Oncology Research*, 33(4), 759–779. <https://doi.org/10.32604/or.2024.057019>
- Bonvalot, S., Le Pechoux, C., De Baere, T., Kantor, G., Buy, X., Stoeckle, E., Terrier, P., Sargos, P., Coindre, J. M., Lassau, N., Ait Sarkouh, R., Dimitriu, M., Borghi, E., Levy, L., Deutsch, E., & Soria, J.-C. (2017). First-in-Human Study Testing a New Radioenhancer Using Nanoparticles (NBTXR3) Activated by Radiation Therapy in Patients with Locally Advanced Soft Tissue Sarcomas. *Clinical*
-

-
- Cancer Research*, 23(4), 908–917. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1297>
- Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Soerjomataram, I., & Jemal, A. (2024). Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74(3), 229–263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- Burlec, A. F., Corciova, A., Boev, M., Batir-Marin, D., Mircea, C., Cioanca, O., Danila, G., Danila, M., Bucur, A. F., & Hancianu, M. (2023). Current Overview of Metal Nanoparticles' Synthesis, Characterization, and Biomedical Applications, with a Focus on Silver and Gold Nanoparticles. *Pharmaceuticals*, 16(10), 1410. <https://doi.org/10.3390/ph16101410>
- Buszewski, B., & Noga, S. (2012). Hydrophilic interaction liquid chromatography (HILIC)—A powerful separation technique. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 402(1), 231–247. <https://doi.org/10.1007/s00216-011-5308-5>
- Cadevall, M., Ros, J., & Merkoçi, A. (2015). Bismuth nanoparticles integration into heavy metal electrochemical stripping sensor. *ELECTROPHORESIS*, 36(16), 1872–1879. <https://doi.org/10.1002/elps.201400609>
- Castro-Valenzuela, B. E., Franco-Molina, M. A., Zárate-Triviño, D. G., Villarreal-Treviño, L., Kawas, J. R., García-Coronado, P. L., Sobrevilla-Hernández, G., & Rodríguez-Padilla, C. (2024). Antibacterial efficacy of novel bismuth-silver nanoparticles synthesis on *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* infection models. *Frontiers in Microbiology*, 15, 1376669. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1376669>
-

-
- Castro-Vazquez, L., Alañón, M. E., Rodríguez-Robledo, V., Pérez-Coello, M. S., Hermosín-Gutierrez, I., Díaz-Maroto, M. C., Jordán, J., Galindo, M. F., & Arroyo-Jiménez, M. D. M. (2016). Bioactive Flavonoids, Antioxidant Behaviour, and Cytoprotective Effects of Dried Grapefruit Peels (*Citrus paradisi* Macf.). *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2016/8915729>
- Chandra Jagetia, G., Koti Reddy, T., Venkatesha, V. A., & Kedlaya, R. (2004). Influence of naringin on ferric iron induced oxidative damage in vitro. *Clinica Chimica Acta*, 347(1–2), 189–197. <https://doi.org/10.1016/j.cccn.2004.04.022>
- Chen, S., Lin, R., Hu, X., Shi, Q., & Chen, H. (2020). Naringin induces endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis, inhibits β -catenin pathway and arrests cell cycle in cervical cancer cells: Naringin Induces Endoplasmic Reticulum Stress-Mediated Apoptosis. *Acta Biochimica Polonica*. https://doi.org/10.18388/abp.2020_5182
- Chen, S., Wang, X., Cheng, Y., Gao, H., & Chen, X. (2023). A Review of Classification, Biosynthesis, Biological Activities and Potential Applications of Flavonoids. *Molecules*, 28(13), 4982. <https://doi.org/10.3390/molecules28134982>
- Cheng, Y., & Zhang, H. (2018). Novel Bismuth-Based Nanomaterials Used for Cancer Diagnosis and Therapy. *Chemistry – A European Journal*, 24(66), 17405–17418. <https://doi.org/10.1002/chem.201801588>
- Choi, J.-S., & Shin, S.-C. (2005). Enhanced paclitaxel bioavailability after oral coadministration of paclitaxel prodrug with naringin to rats. *International Journal*

-
- of *Pharmaceutics*, 292(1–2), 149–156.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2004.11.031>
- Csuti, A., Sik, B., & Ajtony, Z. (2024). Measurement of Naringin from Citrus Fruits by High-Performance Liquid Chromatography – a Review. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 54(3), 473–486.
<https://doi.org/10.1080/10408347.2022.2082241>
- Das, P. E., Majdalawieh, A. F., Abu-Yousef, I. A., Narasimhan, S., & Poltronieri, P. (2020). Use of A Hydroalcoholic Extract of Moringa oleifera Leaves for the Green Synthesis of Bismuth Nanoparticles and Evaluation of Their Anti-Microbial and Antioxidant Activities. *Materials*, 13(4), 876.
<https://doi.org/10.3390/ma13040876>
- Dias, M. C., Pinto, D. C. G. A., Freitas, H., Santos, C., & Silva, A. M. S. (2020). The antioxidant system in *Olea europaea* to enhanced UV-B radiation also depends on flavonoids and secoiridoids. *Phytochemistry*, 170, 112199.
<https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2019.112199>
- Edo, G. I., Mafe, A. N., Ali, A. B. M., Akpogheli, P. O., Yousif, E., Isoje, E. F., Igbuku, U. A., Zainulabdeen, K., Owheruo, J. O., Essaghah, A. E. A., Umar, H., Ahmed, D. S., & Alamiery, A. A. (2025). Eco-friendly nanoparticle phytosynthesis via plant extracts: Mechanistic insights, recent advances, and multifaceted uses. *Nano TransMed*, 4, 100080. <https://doi.org/10.1016/j.ntm.2025.100080>
- Erdogan, S., Doganlar, O., Doganlar, Z. B., & Turkekul, K. (2018). Naringin sensitizes human prostate cancer cells to paclitaxel therapy. *Prostate International*, 6(4), 126–135. <https://doi.org/10.1016/j.pnrl.2017.11.001>
-

-
- Etcheverry, S. B., Ferrer, E. G., Naso, L., Rivadeneira, J., Salinas, V., & Williams, P. A. M. (2008). Antioxidant effects of the VO(IV) hesperidin complex and its role in cancer chemoprevention. *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 13(3), 435–447. <https://doi.org/10.1007/s00775-007-0332-9>
- Fernández-Cabal, J., Avilés-Betanzos, K. A., Cauich-Rodríguez, J. V., Ramírez-Sucre, M. O., & Rodríguez-Buenfil, I. M. (2025). Recent Developments in Citrus aurantium L.: An Overview of Bioactive Compounds, Extraction Techniques, and Technological Applications. *Processes*, 13(1), 120. <https://doi.org/10.3390/pr13010120>
- Fouda, A., Eid, A. M., Guibal, E., Hamza, M. F., Hassan, S. E.-D., Alkhalifah, D. H. M., & El-Hossary, D. (2022). Green Synthesis of Gold Nanoparticles by Aqueous Extract of Zingiber officinale: Characterization and Insight into Antimicrobial, Antioxidant, and In Vitro Cytotoxic Activities. *Applied Sciences*, 12(24), 12879. <https://doi.org/10.3390/app122412879>
- Giannuzzo, A. N., Boggetti, H. J., Nazareno, M. A., & Mishima, H. T. (2003). Supercritical fluid extraction of naringin from the peel of *Citrus paradisi*. *Phytochemical Analysis*, 14(4), 221–223. <https://doi.org/10.1002/pca.706>
- Gonçalves, Â., Matias, M., Salvador, J. A. R., & Silvestre, S. (2024). Bioactive Bismuth Compounds: Is Their Toxicity a Barrier to Therapeutic Use? *International Journal of Molecular Sciences*, 25(3), 1600. <https://doi.org/10.3390/ijms25031600>
- Habeeb Rahuman, H. B., Dhandapani, R., Narayanan, S., Palanivel, V., Paramasivam, R., Subbarayalu, R., Thangavelu, S., & Muthupandian, S. (2022). Medicinal plants mediated the green synthesis of silver nanoparticles and their biomedical
-

-
- applications. *IET Nanobiotechnology*, 16(4), 115–144.
<https://doi.org/10.1049/nbt2.12078>
- Haque, M., Shakil, M. S., & Mahmud, K. M. (2023). The Promise of Nanoparticles-Based Radiotherapy in Cancer Treatment. *Cancers*, 15(6), 1892.
<https://doi.org/10.3390/cancers15061892>
- He, J., & Zhang, H.-P. (2023). Research progress on the anti-tumor effect of Naringin. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1217001.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1217001>
- Hernández-Vázquez, L., Cassani, J., Heyerdahl-Viau, I., Martínez-Casares, R. M., Luna, H., Dorantes-Barrón, A. M., Arrieta-Báez, D., & Estrada-Reyes, R. (2022). Recovery of Naringin-Rich Flavonoid Extracts from Agroresidues with Anxiolytic- and Antidepressant-like Effects in Mice. *Molecules*, 27(23), 8507.
<https://doi.org/10.3390/molecules27238507>
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía. (2025). Estadísticas a propósito del Día Mundial contra el Cáncer (Comunicado de prensa 39/25).
https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2025/EAP_DMvsCancer25.pdf
- Jackson, N., Cecchi, D., Beckham, W., & Chithrani, D. B. (2024). Application of High-Z Nanoparticles to Enhance Current Radiotherapy Treatment. *Molecules*, 29(11), 2438. <https://doi.org/10.3390/molecules29112438>
- Jeon, S.-M., Bok, S.-H., Jang, M.-K., Kim, Y.-H., Nam, K.-T., Jeong, T.-S., Park, Y. B., & Choi, M.-S. (2002). Comparison of antioxidant effects of naringin and probucol in cholesterol-fed rabbits. *Clinica Chimica Acta*, 317(1–2), 181–190.
[https://doi.org/10.1016/S0009-8981\(01\)00778-1](https://doi.org/10.1016/S0009-8981(01)00778-1)
-

-
- Jiang, H., Zhang, M., Lin, X., Zheng, X., Qi, H., Chen, J., Zeng, X., Bai, W., & Xiao, G. (2023). Biological Activities and Solubilization Methodologies of Naringin. *Foods*, 12(12), 2327. <https://doi.org/10.3390/foods12122327>
- Karnwal, A., Jassim, A. Y., Mohammed, A. A., Sharma, V., Al-Tawaha, A. R. M. S., & Sivanesan, I. (2024). Nanotechnology for Healthcare: Plant-Derived Nanoparticles in Disease Treatment and Regenerative Medicine. *Pharmaceuticals*, 17(12), 1711. <https://doi.org/10.3390/ph17121711>
- Kasprzak, M. M., Erxleben, A., & Ochocki, J. (2015). Properties and applications of flavonoid metal complexes. *RSC Advances*, 5(57), 45853–45877. <https://doi.org/10.1039/C5RA05069C>
- Kaur, S., Mayanglambam, P., Bajwan, D., & Thakur, N. (2022). Chemotherapy and its Adverse Effects – A Systematic Review. *International Journal of Nursing Education and Research*, 399–402. <https://doi.org/10.52711/2454-2660.2022.00090>
- Khan, M. F., & Khan, M. A. (2023). Plant-Derived Metal Nanoparticles (PDMNPs): Synthesis, Characterization, and Oxidative Stress-Mediated Therapeutic Actions. *Future Pharmacology*, 3(1), 252–295. <https://doi.org/10.3390/futurepharmacol3010018>
- Khater, M., Ravishankar, D., Greco, F., & Osborn, H. M. (2019). Metal Complexes of Flavonoids: Their Synthesis, Characterization and Enhanced Antioxidant and Anticancer Activities. *Future Medicinal Chemistry*, 11(21), 2845–2867. <https://doi.org/10.4155/fmc-2019-0237>

-
- Kostyuk, V. A., Potapovich, A. I., Strigunova, E. N., Kostyuk, T. V., & Afanas'ev, I. B. (2004). Experimental evidence that flavonoid metal complexes may act as mimics of superoxide dismutase. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 428(2), 204–208. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2004.06.008>
- Kowalik, M., Masternak, J., & Barszcz, B. (2019). Recent Research Trends on Bismuth Compounds in Cancer Chemoand Radiotherapy. *Current Medicinal Chemistry*, 26(4), 729–759. <https://doi.org/10.2174/0929867324666171003113540>
- Kozłowska, A., & Szostak-Węgierek, D. (2016). *FLAVONOIDS - FOOD SOURCES AND HEALTH BENEFITS*.
- Kumar, H., Bhardwaj, K., Dhanjal, D. S., Nepovimova, E., Şen, F., Regassa, H., Singh, R., Verma, R., Kumar, V., Kumar, D., Bhatia, S. K., & Kuča, K. (2020). Fruit Extract Mediated Green Synthesis of Metallic Nanoparticles: A New Avenue in Pomology Applications. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(22), 8458. <https://doi.org/10.3390/ijms21228458>
- Larrañaga-Tapia, M., Betancourt-Tovar, B., Videa, M., Antunes-Ricardo, M., & Cholula-Díaz, J. L. (2024). Green synthesis trends and potential applications of bimetallic nanoparticles towards the sustainable development goals 2030. *Nanoscale Advances*, 6(1), 51–71. <https://doi.org/10.1039/D3NA00761H>
- Lee, J.-E., Jayakody, J., Kim, J.-I., Jeong, J.-W., Choi, K.-M., Kim, T.-S., Seo, C., Azimi, I., Hyun, J., & Ryu, B. (2024). The Influence of Solvent Choice on the Extraction of Bioactive Compounds from Asteraceae: A Comparative Review. *Foods*, 13(19), 3151. <https://doi.org/10.3390/foods13193151>

-
- Liu, H., Cheng, R., Dong, X., Zhu, S., Zhou, R., Yan, L., Zhang, C., Wang, Q., Gu, Z., & Zhao, Y. (2020). BiO_{2-x} Nanosheets as Radiosensitizers with Catalase-Like Activity for Hypoxia Alleviation and Enhancement of the Radiotherapy of Tumors. *Inorganic Chemistry*, 59(6), 3482–3493. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.9b03280>
- Liu, S., Zhao, S., Tu, W., Wang, X., Wang, X., Bao, J., Wang, Y., Han, M., & Dai, Z. (2018). A “Signal On” Photoelectrochemical Biosensor Based on Bismuth@N,O-Codoped-Carbon Core-Shell Nanohybrids for Ultrasensitive Detection of Telomerase in HeLa Cells. *Chemistry – A European Journal*, 24(15), 3677–3682. <https://doi.org/10.1002/chem.201704251>
- Luque, P. A., Soto-Robles, C. A., Nava, O., Gomez-Gutierrez, C. M., Castro-Beltran, A., Garrafa-Galvez, H. E., Vilchis-Nestor, A. R., & Olivas, A. (2018). Green synthesis of zinc oxide nanoparticles using Citrus sinensis extract. *Journal of Materials Science: Materials in Electronics*, 29(12), 9764–9770. <https://doi.org/10.1007/s10854-018-9015-2>
- Malesev, D., & Kuntic, V. (2007). Investigation of metal-flavonoid chelates and the determination of flavonoids via metal-flavonoid complexing reactions. *Journal of the Serbian Chemical Society*, 72(10), 921–939. <https://doi.org/10.2298/JSC0710921M>
- Mandial, D., Khullar, P., Kumar, H., Ahluwalia, G. K., & Bakshi, M. S. (2018). Naringin-Chalcone Bioflavonoid-Protected Nanocolloids: Mode of Flavonoid Adsorption,

-
- a Determinant for Protein Extraction. *ACS Omega*, 3(11), 15606–15614.
<https://doi.org/10.1021/acsomega.8b01776>
- Mankad, M., Patil, G., Patel, D., Patel, P., & Patel, A. (2020). Comparative studies of sunlight mediated green synthesis of silver nanoparaticles from *Azadirachta indica* leaf extract and its antibacterial effect on *Xanthomonas oryzae* pv. *Oryzae*. *Arabian Journal of Chemistry*, 13(1), 2865–2872.
<https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2018.07.016>
- Marzano, I. M., Tomco, D., Staples, R. J., Lizarazo-Jaimes, E. H., Gomes, D. A., Bucciarelli-Rodriguez, M., Guerra, W., De Souza, Í. P., Verani, C. N., & Pereira Maia, E. C. (2021). Dual anticancer and antibacterial activities of bismuth compounds based on asymmetric [NN'O] ligands. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 222, 111522. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2021.111522>
- Mickky, B., Elsaka, H., Abbas, M., Gebreil, A., & Shams Eldeen, R. (2024). Orange peel-mediated synthesis of silver nanoparticles with antioxidant and antitumor activities. *BMC Biotechnology*, 24(1). <https://doi.org/10.1186/s12896-024-00892-z>
- Mohan, C. D., Rangappa, S., Preetham, H. D., Chandra Nayaka, S., Gupta, V. K., Basappa, S., Sethi, G., & Rangappa, K. S. (2022). Targeting STAT3 signaling pathway in cancer by agents derived from Mother Nature. *Seminars in Cancer Biology*, 80, 157–182. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2020.03.016>
- Monago-Maraña, O., Durán-Merás, I., Galeano-Díaz, T., & Muñoz De La Peña, A. (2016). Fluorescence properties of flavonoid compounds. Quantification in paprika samples using spectrofluorimetry coupled to second order chemometric
-

-
- tools. *Food Chemistry*, 196, 1058–1065.
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.10.041>
- Motakef-Kazemi, N., & Yaqoubi, M. (2020). Green synthesis and characterization of bismuth oxide nanoparticle using mentha pulegium extract. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, Online First.
<https://doi.org/10.22037/ijpr.2019.15578.13190>
- Mukherjee, S., Verma, A., Kong, L., Rengan, A. K., & Cahill, D. M. (2024). Advancements in Green Nanoparticle Technology: Focusing on the Treatment of Clinical Phytopathogens. *Biomolecules*, 14(9), 1082.
<https://doi.org/10.3390/biom14091082>
- Nair, G. M., Sajini, T., & Mathew, B. (2022). Advanced green approaches for metal and metal oxide nanoparticles synthesis and their environmental applications. *Talanta Open*, 5, 100080. <https://doi.org/10.1016/j.talo.2021.100080>
- Nirmala, M. J., Kizhuveetil, U., Johnson, A., G. B., Nagarajan, R., & Muthuvijayan, V. (2023). Cancer nanomedicine: A review of nano-therapeutics and challenges ahead. *RSC Advances*, 13(13), 8606–8629.
<https://doi.org/10.1039/D2RA07863E>
- Panche, A. N., Diwan, A. D., & Chandra, S. R. (2016). Flavonoids: An overview. *Journal of Nutritional Science*, 5, e47. <https://doi.org/10.1017/jns.2016.41>
- Pereira, R. M., Andrades, N. E., Paulino, N., Sawaya, A. C., Eberlin, M. N., Marcucci, M. C., Favero, G. M., Novak, E. M., & Bydlowski, S. P. (2007). Synthesis and Characterization of a Metal Complex Containing Naringin and Cu, and its
-

-
- Antioxidant, Antimicrobial, Antiinflammatory and Tumor Cell Cytotoxicity. *Molecules*, 12(7), 1352–1366. <https://doi.org/10.3390/12071352>
- Porcel, E., Tillement, O., Lux, F., Mowat, P., Usami, N., Kobayashi, K., Furusawa, Y., Le Sech, C., Li, S., & Lacombe, S. (2014). Gadolinium-based nanoparticles to improve the hadrontherapy performances. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 10(8), 1601–1608. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2014.05.005>
- Queffelec, J., Beraud, W., Dolores Torres, M., & Domínguez, H. (2024). Advances in obtaining ready to use extracts with natural solvents. *Sustainable Chemistry and Pharmacy*, 38, 101478. <https://doi.org/10.1016/j.scp.2024.101478>
- Raks, V., Al-Suod, H., & Buszewski, B. (2018). Isolation, Separation, and Preconcentration of Biologically Active Compounds from Plant Matrices by Extraction Techniques. *Chromatographia*, 81(2), 189–202. <https://doi.org/10.1007/s10337-017-3405-0>
- Ravetti, S., Garro, A. G., Gaitán, A., Murature, M., Galiano, M., Brignone, S. G., & Palma, S. D. (2023). Naringin: Nanotechnological Strategies for Potential Pharmaceutical Applications. *Pharmaceutics*, 15(3), 863. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15030863>
- Rodríguez De Luna, S. L., Ramírez-Garza, R. E., & Serna Saldívar, S. O. (2020). Environmentally Friendly Methods for Flavonoid Extraction from Plant Material: Impact of Their Operating Conditions on Yield and Antioxidant Properties. *The Scientific World Journal*, 2020, 1–38. <https://doi.org/10.1155/2020/6792069>

-
- Rosário, J. D. S., Moreira, F. H., Rosa, L. H. F., Guerra, W., & Silva-Caldeira, P. P. (2023). Biological Activities of Bismuth Compounds: An Overview of the New Findings and the Old Challenges Not Yet Overcome. *Molecules*, 28(15), 5921. <https://doi.org/10.3390/molecules28155921>
- Saha, P., Habib, Md. A., Islam, A. B. M. N., Karim, K. Md. R., & Mahiuddin, Md. (2023). Green synthesis of bismuth nanoparticles using green coffee beans extract. *Discover Materials*, 3(1), 7. <https://doi.org/10.1007/s43939-023-00044-8>
- Salado Leza-Daniela E. (2016). *Development of platinum based nanoparticles to enhance cancer cell killing by gamma rays and carbon ion radiation*.
- Selvaraj, S., Krishnaswamy, S., Devashya, V., Sethuraman, S., & Krishnan, U. M. (2014). Flavonoid–Metal Ion Complexes: A Novel Class of Therapeutic Agents. *Medicinal Research Reviews*, 34(4), 677–702. <https://doi.org/10.1002/med.21301>
- Shahbazi-Gahrouei, D., Choghazardi, Y., Kazemzadeh, A., Naseri, P., & Shahbazi-Gahrouei, S. (2023). A review of bismuth-based nanoparticles and their applications in radiosensitising and dose enhancement for cancer radiation therapy. *IET Nanobiotechnology*, 17(4), 302–311. <https://doi.org/10.1049/nbt2.12134>
- Sharma, K., Mahato, N., & Lee, Y. R. (2019). Extraction, characterization and biological activity of citrus flavonoids. *Reviews in Chemical Engineering*, 35(2), 265–284. <https://doi.org/10.1515/revce-2017-0027>

-
- Shilpa, V., Shams, R., Dash, K. K., Pandey, V. K., Dar, A. H., Ayaz Mukarram, S., Harsányi, E., & Kovács, B. (2023). Phytochemical Properties, Extraction, and Pharmacological Benefits of Naringin: A Review. *Molecules*, 28(15), 5623. <https://doi.org/10.3390/molecules28155623>
- Socas-Rodríguez, B., Torres-Cornejo, M. V., Álvarez-Rivera, G., & Mendiola, J. A. (2021). Deep Eutectic Solvents for the Extraction of Bioactive Compounds from Natural Sources and Agricultural By-Products. *Applied Sciences*, 11(11), 4897. <https://doi.org/10.3390/app11114897>
- Stabrauskiene, J., Marksa, M., Ivanauskas, L., Viskelis, P., Viskelis, J., & Bernatoniene, J. (2023). Citrus × paradisi L. Fruit Waste: The Impact of Eco-Friendly Extraction Techniques on the Phytochemical and Antioxidant Potential. *Nutrients*, 15(5), 1276. <https://doi.org/10.3390/nu15051276>
- Stewart, C., Konstantinov, K., McKinnon, S., Guatelli, S., Lerch, M., Rosenfeld, A., Tehei, M., & Corde, S. (2016). First proof of bismuth oxide nanoparticles as efficient radiosensitisers on highly radioresistant cancer cells. *Physica Medica*, 32(11), 1444–1452. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2016.10.015>
- Szczyglewska, P., Feliczak-Guzik, A., & Nowak, I. (2023). Nanotechnology—General Aspects: A Chemical Reduction Approach to the Synthesis of Nanoparticles. *Molecules*, 28(13), 4932. <https://doi.org/10.3390/molecules28134932>
- The Observatory of Economic Complexity. (2025). *Bismuth, articles thereof, waste or scrap*. <https://oec.world/en/profile/hs/bismuth-articles-thereof-waste-or-scrap>
-

-
- Valenzuela-Amaro, H. M., Vázquez Ortega, P. G., Zazueta-Alvarez, D. E., López-Miranda, J., & Rojas-Contreras, J. A. (2022). Síntesis verde de nanopartículas de magnetita (NPs-Fe₃O₄): Factores y limitaciones. *Mundo Nano. Revista Interdisciplinaria en Nanociencias y Nanotecnología*, 16(30), 1e–18e. <https://doi.org/10.22201/ceiich.24485691e.2023.30.69744>
- Van Hung, P., Yen Nhi, N. H., Ting, L. Y., & Lan Phi, N. T. (2020). Chemical Composition and Biological Activities of Extracts from Pomelo Peel By-Products under Enzyme and Ultrasound-Assisted Extractions. *Journal of Chemistry*, 2020, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2020/1043251>
- Verry, C., Dufort, S., Villa, J., Gavard, M., Iriart, C., Grand, S., Charles, J., Chovelon, B., Cracowski, J.-L., Quesada, J.-L., Mendoza, C., Sancey, L., Lehmann, A., Jover, F., Giraud, J.-Y., Lux, F., Crémillieux, Y., McMahon, S., Pauwels, P. J., ... Balosso, J. (2021). Theranostic AGuIX nanoparticles as radiosensitizer: A phase I, dose-escalation study in patients with multiple brain metastases (NANO-RAD trial). *Radiotherapy and Oncology*, 160, 159–165. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.04.021>
- Villagrán, Z., Anaya-Esparza, L. M., Velázquez-Carriles, C. A., Silva-Jara, J. M., Ruvalcaba-Gómez, J. M., Aurora-Vigo, E. F., Rodríguez-Lafitte, E., Rodríguez-Barajas, N., Balderas-León, I., & Martínez-Esquivias, F. (2024). Plant-Based Extracts as Reducing, Capping, and Stabilizing Agents for the Green Synthesis of Inorganic Nanoparticles. *Resources*, 13(6), 70. <https://doi.org/10.3390/resources13060070>
-

-
- Wang, R., Li, H., & Sun, H. (2019). Bismuth: Environmental Pollution and Health Effects. En *Encyclopedia of Environmental Health* (pp. 415–423). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-409548-9.11870-6>
- Xiao, Z., He, L., Hou, X., Wei, J., Ma, X., Gao, Z., Yuan, Y., Xiao, J., Li, P., & Yue, T. (2021). Relationships between Structure and Antioxidant Capacity and Activity of Glycosylated Flavonols. *Foods*, 10(4), 849. <https://doi.org/10.3390/foods10040849>
- Xu, C., Huang, X., Huang, Y., Liu, X., Wu, M., Wang, J., & Duan, X. (2021). Naringin induces apoptosis of gastric carcinoma cells via blocking the PI3K/AKT pathway and activating pro-death autophagy. *Molecular Medicine Reports*, 24(5), 772. <https://doi.org/10.3892/mmr.2021.12412>
- Yagublu, V., Karimova, A., Hajibabazadeh, J., Reissfelder, C., Muradov, M., Bellucci, S., & Allahverdiyev, A. (2022). Overview of Physicochemical Properties of Nanoparticles as Drug Carriers for Targeted Cancer Therapy. *Journal of Functional Biomaterials*, 13(4), 196. <https://doi.org/10.3390/jfb13040196>
- Yang, N., & Sun, H. (2011). *Bismuth: Environmental Pollution and Health Effects*.
- Yousuf, S., & Enoch, I. V. M. V. (2014). Binding of the Bi (III) Complex of Naringin with β -Cyclodextrin/Calf Thymus DNA: Absorption and Fluorescence Characteristics. *International Journal of Spectroscopy*, 2014, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2014/562160>
- Yu, H.-J., Liu, J.-H., Liu, W., Niu, R., Zhang, B., Xiong, Y., Liu, Y., Wang, Y.-H., & Zhang, H.-J. (2025). Metal-based nanomedicines for cancer theranostics.
-

Military Medical Research, 12(1), 41. <https://doi.org/10.1186/s40779-025-00627-x>

Zacchini, M. (2024). Bismuth interaction with plants: Uptake and transport, toxic effects, tolerance mechanisms - A review. *Chemosphere*, 360, 142414. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2024.142414>

Zafar, A., Khatoon, S., Khan, M. J., Abu, J., & Naeem, A. (2025). Advancements and limitations in traditional anti-cancer therapies: A comprehensive review of surgery, chemotherapy, radiation therapy, and hormonal therapy. *Discover Oncology*, 16(1), 607. <https://doi.org/10.1007/s12672-025-02198-8>

Zhao, B. T., Kim, E. J., Son, K. H., Son, J. K., Min, B. S., & Woo, M. H. (2015). Quality evaluation and pattern recognition analyses of marker compounds from five medicinal drugs of Rutaceae family by HPLC/PDA. *Archives of Pharmacal Research*, 38(8), 1512–1520. <https://doi.org/10.1007/s12272-015-0583-x>