

SERS y la Revolución en la Detección Temprana del Cáncer: Nuevas Tecnologías para Identificar Biomarcadores Clave en Tumores Digestivos

SERS and the revolution in Early Cancer Detection: New technologies to identify key biomarkers in digestive tumors

Marcos Luna-Cervantes¹, Luis Zamora-Peredo¹

Resumen

<https://doi.org/10.25009/rmuv.2025.1.133>

El cáncer sigue representando uno de los mayores problemas y retos para la salud a nivel mundial, con los cánceres colorrectal, pancreático y hepático entre los más letales. La clave para poder hacerle frente está en la detección temprana, ya que cuando se logra identificar en fases iniciales, los tratamientos son más efectivos y ello puede incrementar la tasa de supervivencia. Un biomarcador es una molécula biológica cuya presencia o alteración en el organismo puede indicar la existencia de una enfermedad, como el cáncer. Sin embargo, los métodos tradicionales de diagnóstico, tales como imágenes médicas, análisis histopatológicos o inmunoensayos, no siempre son lo suficientemente precisos para detectar biomarcadores en bajas concentraciones, algo que es común en las primeras etapas de la enfermedad. Para superar esta limitación, la espectroscopía Raman mejorada por superficie (SERS) ha surgido como una técnica analítica de alta sensibilidad capaz de detectar moléculas en concentraciones extremadamente bajas mediante la amplificación de señales ópticas en presencia de superficies nanométricas. Este artículo tiene como propósito explicar y dar a conocer la aplicación de SERS en la detección de biomarcadores como el antígeno carbohidratado 19-9 (CA19-9), el antígeno carcinoembrionario (CEA) y la alfa-feto-proteína (AFP), una innovación que promete transformar la detección temprana del cáncer, permitiendo diagnósticos más rápidos y precisos que podrían salvar vidas y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Recibido: 18/03/25
Aprobado: 09/05/25

¹ Centro de Investigación en Micro y Nanotecnología, Universidad Veracruzana (UV), Boca del Río, Veracruz, México.

Palabras clave: Cáncer, SERS, CA19-9, CEA, AFP

Abstract

Cancer remains one of the most significant global health challenges, with colorectal, pancreatic, and liver cancers among the most lethal. The key to addressing this issue is early detection, as identifying cancer in its initial stages allows for more effective treatments, potentially increasing survival rates. A biomarker is a biological molecule whose presence or alteration in the body can indicate the existence of a disease, such as cancer. However, traditional diagnostic methods, including medical imaging, histopathological analysis, and immunoassays, are not always sensitive enough to detect biomarkers at low concentrations, which is common in the early stages of the disease. To overcome this limitation, surface-enhanced Raman spectroscopy (SERS) has emerged as a highly sensitive analytical technique that utilizes nanostructured surfaces to amplify biomolecular signals. SERS enables the detection of cancer biomarkers with unprecedented sensitivity, even at extremely low concentrations. This article aims to explain and highlight the application of SERS in detecting biomarkers such as Carbohydrate Antigen 19-9 (CA19-9), Carcinoembryonic Antigen (CEA), and Alpha-Fetoprotein (AFP), an innovation that holds the potential to transform early cancer detection by enabling faster and more accurate diagnoses, ultimately saving lives and improving patients' quality of life.

Keywords: Cancer, SERS, CA19-9, CEA, AFP

INTRODUCCIÓN

El cáncer continúa siendo uno de los mayores desafíos para la salud mundial, particularmente en sus variantes más agresivas como los cánceres colorrectal, hepático, pancreático y gástrico. Detectarlo a tiempo puede marcar la diferencia entre un tratamiento exitoso y un diagnóstico tardío con pocas opciones terapéuticas donde los métodos tradicionales de detección presentan limitaciones importantes. Las técnicas de imagenología, como la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y la Tomografía Computarizada (TC), solo detectan masas tumorales cuando alcanzan un tamaño considerable, generalmente en etapas avanzadas (Shin et al., 2023). Los análisis basados en biomarcadores, como el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) o ensayos colorimétricos, frecuentemente no alcanzan la sensibilidad requerida para identificar las bajas concentraciones de marcadores presentes en fases iniciales. A estos desafíos se suma la naturaleza invasiva de las biopsias y sus prolongados tiempos de procesamiento, que retrasan decisiones clínicas cruciales. Estas limitaciones han creado una necesidad urgente de tecnologías más precisas, rápidas y menos invasivas.

En este contexto, la espectroscopía Raman mejorada por superficie (SERS, por sus siglas en inglés) está emergiendo como una alternativa innovadora. Esta tecnología supera tres barreras fundamentales de los métodos convencionales:

1. Sensibilidad nanométrica, detección por debajo de 0.1 ng/mL
2. Mínima invasión, requiriendo solo muestras de sangre u orina
3. Rapidez analítica, el análisis toma unos pocos minutos

Su mecanismo se basa en la identificación de "huellas moleculares" únicas mediante nanoestructuras plasmónicas, permitiendo identificar alteraciones cancerosas antes de que sean visibles estructuralmente. El potencial de SERS se magnifica en la detección específica de biomarcadores clave como la alfa-fetoproteína (AFP), el antígeno carbohidrato 19-9 (CA19-9) y el antígeno carcinoembrionario (CEA), todos fundamentales en la detección de cánceres hepático, pancreático, colorrectal y gástrico. Esta capacidad de identificar patrones moleculares únicos reduce la probabilidad de falsos positivos y mejora la confiabilidad del diagnóstico (Noothalapati et al., 2021).

Aunque aún hay desafíos por superar, como los costos de producción y la aprobación regulatoria, el potencial de esta tecnología es enorme. En un futuro cercano, SERS podría convertirse en una herramienta indispensable para detectar el cáncer de manera temprana, no invasiva y accesible, salvando vidas y mejorando la calidad de vida de millones de personas.

¿Cuál es el principio tras la espectroscopía Raman y SERS?

La espectroscopía Raman es una técnica analítica avanzada que proporciona información a nivel molecular sobre la composición y estructura de la materia, es decir muestras orgánicas e inorgánicas. Este método se basa en el principio de dispersión inelástica, el cual se conoce como efecto Raman (en honor a su descubridor Sir C. Venkata Raman), en el cual los fotones, provenientes de una fuente de luz monocromática (típicamente de láser) interactúan con los enlaces moleculares de una muestra, causando cambios en la energía vibracional. Estos cambios generan luz dispersa con longitudes de onda ligeramente diferentes a la incidente, produciendo un espectro Raman donde la intensidad y la posición de cada señal recibida proporciona información detallada sobre la composición y arquitectura molecular, de ahí que se conozca que cada espectro es una huella digital de la molécula permitiendo así su identificación y caracterización precisa. La espectroscopía Raman es reconocida por su especificidad y mínima preparación de muestras (Silva et al., 2023).

A pesar de sus ventajas, la dispersión Raman es inherentemente débil, ya que solo una pequeña fracción de fotones (aproximadamente 1 en 10 millones) experimenta este fenómeno. Esta limitación reduce la sensibilidad especialmente cuando se aplica a la detección de analitos en bajas concentraciones (Sharma et al., 2012). Como resultado, la técnica Raman estándar a menudo tienen dificultades para detectar biomarcadores en los niveles bajos típicos de los cánceres en etapas tempranas (Wang et al., 2022).

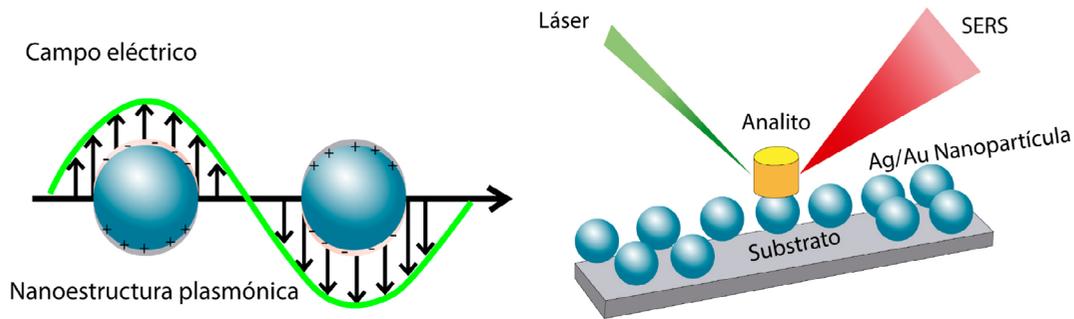


Figura 1. Principio SERS que utiliza nanoestructuras plasmónicas (nanopartículas) para amplificar las señales Raman.

Para superar las limitaciones de sensibilidad mencionadas, se emplea una técnica conocida como SERS. Esta técnica amplifica la señal Raman en varios órdenes de magnitud mediante el uso de superficies metálicas de tamaño nanométrico (nanoestructuras plasmónicas), que pueden ser nanopartículas o bien nanodendritas, típicamente compuestas de oro, plata o cobre. Estas nanosuperficies mejoran el campo electromagnético alrededor de las moléculas adsorbidas. Las nanopartículas de oro y plata son especialmente efectivas, ya que proporcionan una fuerte resonancia plasmónica y con ello el aumento de la dispersión de la luz, lo cual a su vez mejora la sensibilidad de las mediciones, permitiendo detectar incluso concentraciones extremadamente bajas, como en la detección de contaminantes en el medio ambiente o biomarcadores en muestras biológicas (Kim et al., 2021).

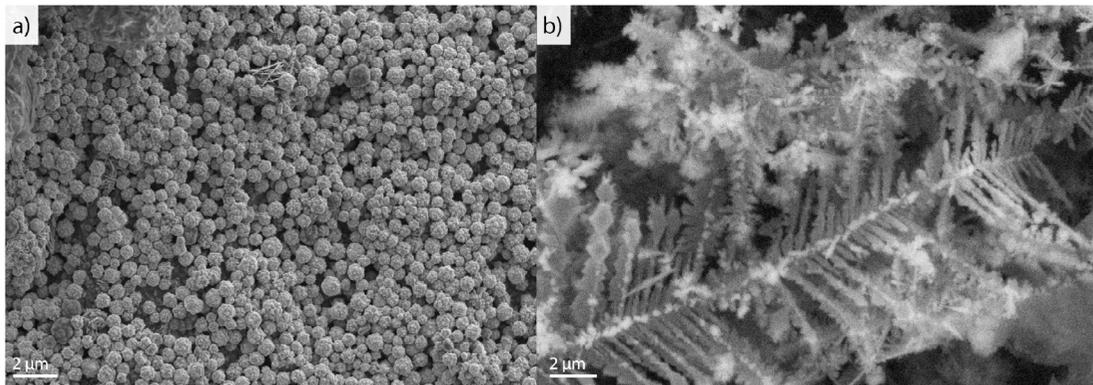


Figura 2. Nanoestructuras plasmónicas de plata: a) nanopartículas y b) nanodendritas.

No obstante, la técnica SERS puede ser todavía mejorada al incorporarle un sustrato con nanoestructuras como columnas, tubos, hilos, entre otros, esto debido a que éstas incrementan notablemente el área superficial sobre la cual las nanopartículas u otras nanoestructuras plasmónicas pueden depositarse (Lei et al., 2017).

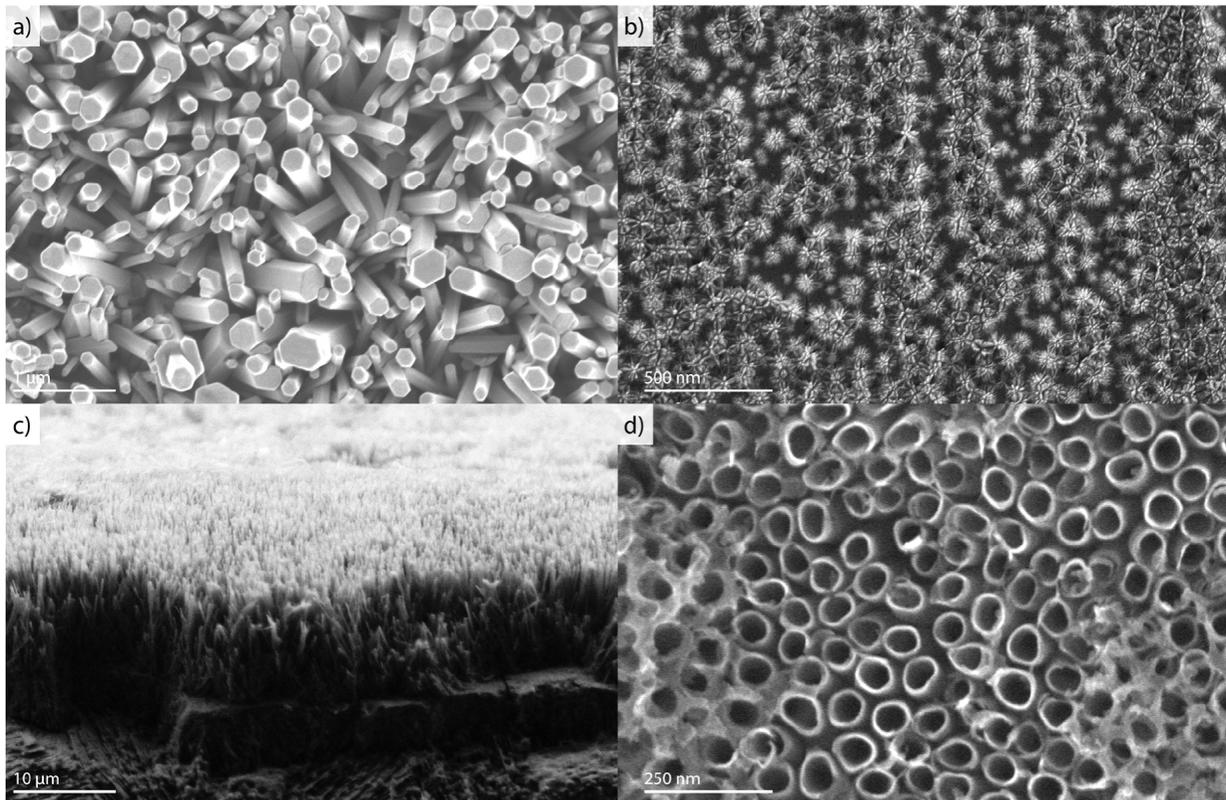


Figura 3. Morfologías nanométricas utilizadas para aumentar la efectividad de los sustratos SERS al incrementar notablemente el área superficial sobre la cual pueden depositarse las nanoestructuras plasmónicas. A) nanocolumnas, b) nanoflores, c) nanoalambres y d) nanotubos.

Biomarcadores

Un biomarcador es una molécula, gen o característica medible que indica un estado biológico normal, patológico o una respuesta a un tratamiento. En el contexto del cáncer, los biomarcadores son indicativos de la presencia de la enfermedad, su progresión y la respuesta al tratamiento. Estos marcadores pueden ser moléculas en la sangre, orina o tejidos (NCI, 2023). Los biomarcadores tumorales permiten identificar alteraciones moleculares específicas que reflejan la presencia y progresión de la enfermedad, facilitando su detección en etapas tempranas. En estos primeros estadios, las opciones terapéuticas son más eficaces, lo que se traduce en una mayor tasa de éxito en el tratamien-

to y una mejora significativa en la supervivencia de los pacientes (Pollap y Swit, 2022). Una de las principales ventajas de los biomarcadores en oncología es su capacidad para ser detectados en fluidos corporales como la sangre y la orina, lo que posibilita métodos de diagnóstico no invasivos en comparación con las biopsias tradicionales. Además, algunos de estos marcadores están directamente asociados con tipos específicos de cáncer, lo que permite personalizar las estrategias terapéuticas según el perfil molecular de cada paciente.

Por ejemplo, en el cáncer del tracto digestivo, biomarcadores como el CA19-9, CEA y AFP son cruciales. El CA19-9 que está asociado principalmente con el cáncer de páncreas, aunque también puede elevarse en cánceres de las vías biliares y colorrectal. En individuos sanos, los niveles de CA 19-9 suelen ser inferiores a 37 U/mL. En pacientes con cáncer pancreático, concentraciones superiores a 100 U/mL pueden indicar una enfermedad avanzada o metastásica; sin embargo, es importante considerar que niveles elevados de CA 19-9 también pueden presentarse en condiciones benignas como pancreatitis o enfermedades hepáticas, lo que limita su especificidad (Jans et al., 2013). Por su parte, el CEA es utilizado básicamente en la detección y seguimiento del cáncer colorrectal, pero también puede elevarse en cánceres de páncreas, estómago, pulmón y mama. En no fumadores sanos, los niveles normales de CEA son generalmente inferiores a 2.5 ng/mL, mientras que en fumadores pueden ser ligeramente más altos, pero usualmente no superan los 5 ng/mL (Rol actual del antígeno carcinoembrionario (CEA) en el manejo del cáncer de colon, 2023). La AFP es un biomarcador clave en la detección del cáncer de hígado, en adultos sanos, los niveles de AFP suelen ser inferiores a 10 ng/mL. Concentraciones superiores a 400 ng/mL son altamente sugestivas de la presencia de este cáncer en pacientes con cirrosis o hepatitis crónica. Los niveles elevados de estos biomarcadores

pueden ser indicativos de la presencia de cánceres específicos, lo que facilita un diagnóstico más preciso y temprano (Feng et al., 2017).

Otro punto importante por mencionar es la especificidad de un biomarcador, la cual se refiere a su capacidad para distinguir entre una condición patológica y un estado normal o una enfermedad diferente. Aunque biomarcadores como CA19-9, CEA y AFP son altamente útiles, su especificidad individual puede ser limitada debido a la posibilidad de elevaciones en otras enfermedades no malignas. Por ejemplo, el CA19-9, aunque es un marcador clave en el cáncer pancreático, también puede aumentar en pancreatitis crónica y enfermedades biliares benignas. De manera similar, el CEA, aunque se asocia principalmente con cáncer colorrectal, también puede encontrarse elevado en fumadores y en enfermedades inflamatorias del intestino. Por esta razón, el uso combinado de múltiples biomarcadores mejora la especificidad y confiabilidad del diagnóstico. Estudios recientes han demostrado que la combinación de CA19-9 con CEA aumenta la precisión en la detección del cáncer colorrectal avanzado, mientras que la medición conjunta de AFP y DCP (proteína inducida por deficiencia de vitamina K) mejora la detección temprana del carcinoma hepatocelular (Galle et al., 2018). Este enfoque combinado reduce la tasa de falsos positivos y mejora la toma de decisiones clínicas. En las etapas avanzadas de la enfermedad, los biomarcadores desempeñan un papel crucial en la evaluación de la respuesta al tratamiento y en la detección temprana de posibles recaídas. Su monitoreo continuo no solo facilita un seguimiento detallado del progreso del paciente, sino que también permite ajustar las intervenciones terapéuticas de manera precisa, optimizando el manejo clínico y contribuyendo a mejorar el pronóstico a largo plazo.

Aunado a lo anterior, la técnica SERS permite la identificación de biomarcadores median-

te dos enfoques principales: detección directa y detección indirecta, cada uno con características específicas que optimizan su aplicación en el diagnóstico molecular. La detección directa se basa en la lectura de las señales espectrales características de los biomarcadores, los cuales son adsorbidos sobre nanoestructuras plasmónicas. Al interactuar con el sustrato, estas moléculas generan una respuesta Raman amplificada que permite su identificación sin necesidad de marcadores adicionales. Por su parte, la detección indirecta emplea etiquetas (también llamadas reportadores Raman o nanoetiquetas) SERS funcionalizadas con elementos de reconocimiento, como anticuerpos o aptámeros, que se unen selectivamente a los biomarcadores objetivo, mejorando así la especificidad y amplificando la señal. Estas nanoetiquetas contienen colorantes Raman específicos que, al excitarse, producen señales detectables que confirman la presencia de la molécula de interés (Guerrini y Álvarez-Puebla, 2020).

Ambas estrategias ofrecen ventajas en la detección de biomarcadores tumorales, permitiendo análisis altamente sensibles y específicos que pueden aplicarse en el diagnóstico temprano y monitoreo del cáncer.

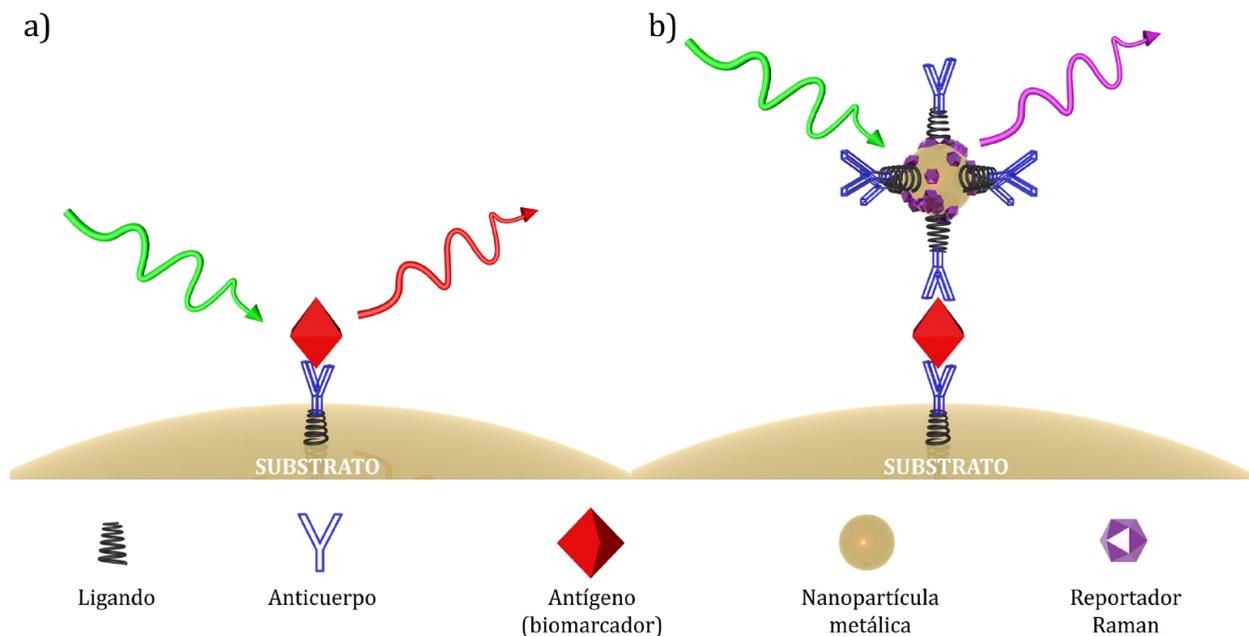


Figura 4. Esquema general del ensayo para la detección de biomarcadores tumorales por SERS, a) detección directa sin etiquetas o reportadores Raman, b) con etiquetas.

Detección de biomarcadores

La técnica SERS no solo amplifica señales moleculares, sino que también ofrece una herramienta de diagnóstico con una precisión sin precedentes. Gracias a su capacidad para detectar biomarcadores específicos en entornos biológicos complejos y es debido a esto que esta tecnología está revolucionando la detección temprana del cáncer.

En los últimos años, los avances en SERS han llevado a mejoras significativas en la sensibilidad, especificidad y reproducibilidad para la detección de biomarcadores de cáncer. Dentro del interés del presente artículo, mencionamos que los antígenos CA19-9, CEA y AFP pueden ser identificados y cuantificados utilizando SERS al ser adsorbidos en sustratos especialmente diseñados, por ejemplo, sustratos SERS que utilizan nanoestrellas de oro y otras estructuras metálicas, logrando mejoras en la sensibilidad gracias a la amplificación de la señal de un reportador Raman, el cual es el que se rastrea cuando se realiza la detección. Esta técnica permite detectar concentraciones de CA 19-9 a niveles extremadamente bajos, por debajo de las capacidades de los ensayos comerciales convencionales.

Como es de notarse, gran parte de la importancia de esta técnica recae en su alta sensibilidad donde los avances en la ingeniería de nanoestructuras también han sido fundamentales para abordar los desafíos de intensidad y confiabilidad de las señales en muestras biológicas complejas. La detección del AFP en concentraciones menores a 0.1 ng/mL (Er et al., 2021), un umbral crucial para diagnosticar el carcinoma hepatocelular en sus primeras etapas se ha logrado, como lo menciona un estudio de 2021, donde ciertos sustratos SERS con nanoestructuras tipo girasol demostraron una amplificación significativa de la señal Raman, alcanzando un límite de detección de 0.05 ng/mL en suero diluido (Zhao

et al., 2021). Por su parte, el antígeno CEA ha logrado ser detectado en límites tan bajos como 0.258 ng/mL, empleando capas dobles de nanopartículas de oro (Wang et al., 2022).

Por lo anterior, esta tecnología es especialmente útil en aplicaciones clínicas, ya que permite diferenciar con alta precisión los niveles de antígenos en muestras de suero humano. Gracias a su sensibilidad y selectividad, los sensores SERS están abriendo nuevas posibilidades para el diagnóstico temprano y el monitoreo de enfermedades como el cáncer, ofreciendo una alternativa más rápida y precisa que los métodos convencionales.

Aspectos de bioseguridad

Dado que la espectroscopía Raman mejorada por superficie utiliza nanoestructuras metálicas, como nanopartículas de oro o plata, su implementación requiere consideraciones de bioseguridad específicas, especialmente en comparación con técnicas tradicionales como ELISA o PCR. Algunos puntos importantes, de manera general, se mencionan a continuación.

Almacenamiento y manejo de muestras: Al igual que en otras técnicas, las muestras biológicas analizadas mediante SERS deben ser almacenadas y manejadas siguiendo estrictos protocolos de bioseguridad para prevenir la contaminación y garantizar la integridad de los resultados. Esto incluye el uso de equipos de protección personal (EPP) adecuados; almacenamiento en condiciones controladas de temperatura, que dependiendo del tipo de muestra puede ir de -80 °C a -20 °C; y la implementación de procedimientos estandarizados para la manipulación de muestras.

Manejo de nanopartículas: Las nanopartículas metálicas utilizadas en SERS pueden presentar riesgos para la salud si no se manejan

adecuadamente. Es esencial implementar protocolos específicos que incluyan trabajar en áreas bien ventiladas o en cabinas de seguridad biológica, utilizar guantes, batas y protección ocular para minimizar la exposición, y evitar la generación de aerosoles o polvos que puedan ser inhalados.

Eliminación de residuos: la eliminación de residuos en técnicas tradicionales como ELISA o PCR generalmente implica desechos biológicos y químicos que deben ser tratados según las normativas establecidas para materiales peligrosos. En el caso de SERS, además de estos residuos, se deben considerar los desechos que contienen nanopartículas metálicas. Es fundamental recoger estos residuos en contenedores específicos y etiquetados adecuadamente, seguir las regulaciones locales e institucionales para la eliminación de nanomateriales, y considerar la posibilidad de reciclar o reutilizar las nanopartículas, siempre que sea seguro y práctico.

Al integrar SERS en entornos clínicos o de investigación, es crucial desarrollar y adherirse a protocolos de bioseguridad que aborden tanto las consideraciones comunes a las técnicas analíticas tradicionales como las específicas asociadas al uso de nanomateriales. Esto garantizará no solo la seguridad del personal y del entorno, sino también la validez y reproducibilidad de los resultados obtenidos (Mosca et al., 2024).

Perspectivas y conclusiones

No todo es miel sobre hojuelas y es importante recalcar que existen y persisten desafíos en la implementación a gran escala. Uno de los principales obstáculos es la reproducibilidad de las señales, ya que pequeñas variaciones en la fabricación de los sustratos nanoestructurados pueden afectar la confiabilidad de los resultados. Además, los costos asociados con la producción de estos sustratos siguen siendo elevados, lo que dificulta su adopción en entornos clínicos. No obstante, investigaciones en curso buscan alternativas más asequibles, así como estrategias para reutilizar los sustratos sin comprometer la precisión de las mediciones, lo que podría hacer que esta tecnología sea más accesible tanto para laboratorios especializados como para entornos de atención primaria. Ampliando el panorama, es importante denotar que la tecnología SERS también se está beneficiando de los avances en inteligencia artificial lo que ha permitido analizar espectros complejos, facilitando la detección simultánea de múltiples biomarcadores y reduciendo errores en el diagnóstico.

En los próximos años, los esfuerzos científicos se orientarán hacia la optimización de SERS mediante la combinación de enfoques con etiquetas, que garantizan alta especificidad, y métodos sin etiquetas, que simplifican y reducen costos. El desarrollo de técnicas de multiplexación, capaces de detectar simultáneamente múltiples biomarcadores en una sola medición, promete me-

jorar la eficiencia del diagnóstico, proporcionando una visión más detallada de la progresión del cáncer. Asimismo, la integración de SERS con biopsias líquidas podría transformar el monitoreo no invasivo de la enfermedad, permitiendo ajustar tratamientos de manera más precisa y personalizada.

La incorporación de estas tecnologías en la práctica clínica podría marcar una diferencia significativa en la lucha contra el cáncer. La detección temprana y el diagnóstico oportuno no solo mejorarían las tasas de supervivencia, sino que también reducirían los costos asociados con el tratamiento de la enfermedad en etapas avanzadas. Además, el desarrollo de dispositivos portátiles basados en SERS ampliaría el acceso a diagnósticos precisos en comunidades con recursos limitados, ayudando a cerrar brechas en la atención médica y mejorando la equidad en el acceso a tecnologías innovadoras. En este contexto, la tecnología SERS representa una evolución clave en el diagnóstico oncológico. Para que esta tecnología alcance su máximo potencial, es crucial fortalecer la colaboración entre investigadores, profesionales de la salud y la industria, abordando desafíos técnicos y regulatorios. Con un desarrollo continuo y una estrategia integral de implementación, estas innovaciones podrían redefinir la detección y el tratamiento del cáncer, mejorando la calidad de vida de los pacientes a nivel global.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS

- Er, E., Sánchez-Iglesias, A., Silvestri, A., Arnaiz, B., Liz-Marzán, L., Prato, M., & Criado, A. (2021). Metal Nanoparticles/MoS₂ Surface-Enhanced Raman Scattering-Based Sandwich Immunoassay for α -Fetoprotein Detection. *ACS Appl. Mater.*, 13(7), 8823-8831. <https://doi.org/10.1021/acsami.0c22203>
- Feng, F., Tian, Y., Xu, G., Liu, Z., Liu, S., Zheng, G., . . . Zhang, H. (2017). Diagnostic and prognostic value of CEA, CA19-9, AFP and CA125 for early gastric cancer. *BMC Cancer*, 17(737), 1-6. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3738-y>
- Galle, P., Forner, A., Llovet, J., Mazzaferro, V., Piscaglia, F., Raoul, J., & Vilgrain, V. (2018). EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*. *Journal of Hepatology*, 69, 182-236. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019>
- Guerrini, L., & Álvarez-Puebla, R. (2020). Chapter 2 - Surface-enhanced Raman scattering (SERS) sensing of nucleic acids. *Frontiers of Nanoscience*, 16, 9-23. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102828-5.00002-4>
- Jans, J., Talma, M., Almonacid, M., Cruz, J., Cáceres, M., Rosenfeld, C., & Jara, G. (2013). Rendimiento diagnóstico del marcador tumoral CA 19-9 en la diferenciación entre patología bilio-pancreática benigna y maligna. *Revista chilena de cirugía*, 65(4), 307-314. <https://doi.org/10.4067/S0718-40262013000400004>
- Kim, H., Lee, T., Yun, J., Lee, G., & Hong, Y. (2021). Cancer Protein Biomarker Identification and Quantification Using Nanoforest Substrate and Hand-Held Raman Spectrometer. *Microchemical Journal*, 160, 105632. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2020.105632>
- Lei, Y., Weihua, W., Haiyan, J., Qianghua, Z., Huihui, S., Miao, Z., . . . Zhaoqi, S. (2017). Improved SERS performance of single-crystalline TiO₂ nanosheet arrays with coexposed {001} and {101} facets decorated with Ag nanoparticles. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 242, 932-939. <https://doi.org/10.1016/j.snb.2016.09.162>
- Mosca, S., Mehta, M., & Skinner, W. (2024). Active Surface-Enhanced Raman Spectroscopy (SERS): A Novel Concept for Enhancing Signal Contrast in Complex Matrices Using External Perturbation. *Applied Spectroscopy*, 79(2), 320-327. <https://doi.org/10.1177/00037028241267898>

- NCI. (7 de 12 de 2023). Marcadores tumorales. Retrieved 25 de 3 de 2025, from Cancer.gov: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/diagnostico-estadificacion/diagnostico/hoja-informativa-marcadores-de-tumores>
- Noothalapati, H., Iwasaki, K., & Yamamoto, T. (2021). Non-Invasive Diagnosis of Colorectal Cancer by Raman Spectroscopy: Recent Developments in Liquid Biopsy and Endoscopy Approaches. *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc*, 258, 119818. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2021.119818>
- Pollap, A., & Swit, P. (2022). Recent Advances in Sandwich SERS Immunosensors for Cancer Detection. *Int. J. Mol. Sci.*, 29(9), 4740. <https://doi.org/10.3390/ijms23094740>
- Rol actual del antígeno carcinoembrionario (CEA) en el manejo del cáncer de colon. (2023). *Revista de cirugía*, 75(4), 255-262. <https://doi.org/10.35687/s2452-454920230041690>
- Sharma, B., Frontiera, R., Henry, A., Ringe, E., & Van Duyne, R. (2012). SERS: Materials, applications, and the future. *Materials Today*, 15, 16-25. [https://doi.org/10.1016/S1369-7021\(12\)70017-2](https://doi.org/10.1016/S1369-7021(12)70017-2)
- Shin, H., Choi, B., Shim, O., Kim, J., Park, Y., Cho, S., . . . Choi, Y. (2023). Single Test-Based Diagnosis of Multiple Cancer Types Using Exosome-SERS-AI for Early Stage Cancers. *Nat. Commun.*, 14, 1644. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-37403-1>
- Silva, M., Malitckii, E., Santos, T., & Vilaca, P. (2023). Review of conventional and advanced non-destructive testing techniques for detection and characterization of small-scale defects. *Progress in Materials Science*, 138, 101155. <https://doi.org/10.1016/j.pmatsci.2023.101155>
- Wang, T., Zhu, Y., Weng, S., Lin, X., Kong, K., Weng, Y., . . . Lin, D. (2022). Optical biosensor based on SERS with signal calibration function for quantitative detection of carcinoembryonic antigen. *Biomed. Opt. Express*, 13, 5962-5970. <https://doi.org/10.1364/BOE.474273>
- Zhao, X., Zhu, A., Wang, Y., Zhang, Y., & Zhang, X. (2021). Sunflower-Like Nanostructure with Built-In Hotspots for Alpha-Fetoprotein Detection. *Molecules*, 26(4), 1197. <https://doi.org/10.3390/molecules26041197>