

“Categorización de nanopartículas antimicrobianas destinadas a la cicatrización de heridas crónicas en pacientes diabéticos”

“Categorization of antimicrobial nanoparticles intended for chronic wound healing in diabetic patients”

Alexandra Jahel Garrido Vargas¹ Leoni Marti Miranda Saravia²

RESUMEN

- Antecedentes: La cicatrización de una herida crónica para un paciente diabético resulta un desafío complejo, el cual se ha apoyado en el uso de nuevas alternativas como las nanopartículas para activar los mecanismos de regeneración y acelerar su curación.

- Métodos: El método empleado para la búsqueda bibliográfica se basa en tres bases de datos (PUBMED, DIALNET y SCOPUS), del resultado del algoritmo, se realizó un tamizaje de la información, llegando a un resultado de 33 artículos académicos para el análisis.

- Resultados: Se constató que las nanopartículas metálicas, especialmente la plata, son utilizadas en apósitos para la curación de heridas crónicas presentes en la diabetes. Se vio diferentes familias de plantas disponibles en Bolivia con las cuales es posible sintetizar nanopartículas, de forma más ecológica y económica que los métodos convencionales existentes.

- Conclusión: Se concluye que es posible la fabricación de nanopartículas metálicas a base de plantas disponibles en Bolivia, las cuales puedan ser procesadas para crear apósitos que aceleren el proceso de cicatrización y eviten la proliferación bacteriana en heridas crónicas en la diabetes. Aunque se debe considerar los límites en términos de biocompatibilidad antes de interactuar con un organismo vivo.

Palabras clave:

antimicrobiano; cicatrización de heridas; diabetes; nanopartícula.

ABSTRACT

The healing of a chronic wound for a diabetic patient represents a complex challenge, which has been supported by the use of new alternatives such as nanoparticles to activate regeneration mechanisms and accelerate healing. The method employed for literature search was based on three databases (PUBMED, DIALNET, and SCOPUS). From the algorithm's results, information screening was conducted, resulting in 33 academic articles for analysis. It was found that metallic nanoparticles, especially silver, are used in dressings for chronic wound healing in diabetes. Additionally, various plant families found in Bolivia were identified as possible sources for synthesizing nanoparticles in an ecological and economical manner. It is concluded that the manufacturing of metallic nanoparticles based on locally available plants is feasible, which could be employed in dressings to accelerate the healing process and prevent bacterial proliferation in chronic wounds associated with diabetes. Although the limits in terms of biocompatibility should be considered before interacting with a living organism.

Keywords:

antimicrobial; diabetes; wound healing; nanoparticle

INTRODUCCIÓN

Actualmente, la diabetes es una enfermedad metabólica crónica que afecta al 9,3% de la población mundial entre 20 y 79 años, equivalente a 463 millones de personas. Se presume que la cifra estimada de personas afectadas por la diabetes incrementará con el pasar de los años, llegando a 10,2% para el año 2030 y 10,9% para el año 2045. En Bolivia, en los últimos 5 años, la prevalencia de diabetes tipo II ha aumentado del 0,1% al 0,2%. Esto significa que más de 7372 personas en Bolivia fueron diagnosticadas con diabetes tipo II en el año 2022. Como resultado, el 5% de los pacientes diabéticos se someten a una amputación de las extremidades inferiores.

En la cicatrización de una herida, se encuentran presentes

las etapas de coagulación e inflamación, proliferación y remodelación. En personas con diabetes, la recuperación que estos pueden llegar a tener es mucho más lenta, causando así una herida crónica. Lo que distingue a las heridas crónicas de otras heridas es la inflamación prolongada y la incapacidad de las células dérmicas o epidérmicas para responder a un estímulo de regeneración. En el tiempo que tarda en regenerarse, las bacterias pueden infectar y causar gangrenación de las partes afectadas³. Para evitar una posible amputación, se han visto alternativas que evitan el crecimiento de microorganismos en la herida del paciente. Una de las aplicaciones más llamativas es la liberación de nanopartículas a través de apósitos antimicrobianos, los cuales ya han sido testeados en animales, así como en personas a través de ensayos clínicos, dando resultados muy alentadores hacia esta nueva forma de terapia⁴. Las

1. Egresada de la Universidad Católica Boliviana
2. Estudiante de la Universidad Católica Boliviana

Correspondencia a:

Alexandra Jahel Garrido Vargas

E-Mail:

agv.alexandra@gmail.com

Telefono/Celular:

(+591) 68133115

Recibido:

26 de marzo de 2024

Aceptado:

30 de marzo de 2024

scientific.umsa.bo

Fuentes de Financiamiento

Autofinanciado

Conflicto de Intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés

nanopartículas se obtienen de los extractos de plantas mediante un proceso de biosíntesis, donde los compuestos bioactivos del extracto actúan como agentes reductores y estabilizantes. Durante este proceso, los iones metálicos se reducen a nanopartículas en condiciones controladas de temperatura y agitación. El cambio de color en la solución es un indicador visual de la formación exitosa de las nanopartículas.

METODOLOGÍA

Se realizó la búsqueda de la literatura publicada a través de tres bases de datos bibliográficos gratuitos, dentro de los cuales se encuentra PUBMED, DIALNET y SCOPUS. La bibliografía se delimitó de acuerdo al periodo de publicación entre 2014 a 2024 y se consideraron criterios de inclusión, como viene a ser artículos de revisión, artículos, capítulos de libro y libros. Asimismo, se limitó al lenguaje inglés, español, francés y portugués, las palabras clave que eligieron fueron “Human”, “Nanoparticle”, “Nanoparticles”, “Wound Healing”, “Nanotechnology” y “Diabetes”. Una vez designadas estas limitaciones, se procedió a colocar en los algoritmos de búsqueda los siguientes términos “nanoparticles and diabetes”, “nanoparticles and diabetes and wound” y “antimicrobial and nanoparticles and diabetes and wound”. Se obtuvo un total de 2324 artículos de revisión potenciales para el análisis, a partir de los cuales se realizó una preselección a partir del título y evitando la duplicación de documentos, quedando un total de 60 artículos. De la misma manera, se efectuó un segundo tamizaje con la lectura del resumen o “abstract”, prevaleciendo que todos los artículos tuvieran un enfoque sobre las propiedades de las nanopartículas para curar heridas diabéticas, llegando a un total de 33 artículos potenciales para la lectura completa y análisis. De esta lista, se seleccionaron los 12 artículos más relevantes para completar las tablas, los cuales realizaron modelos experimentales in vivo o sintetizaron nanopartículas a partir de plantas.

DESARROLLO

Hoy en día, existen diversos métodos para tratar heridas crónicas en la piel, como antibióticos, control de presión, cierre asistido por vacío y estimulación eléctrica. Sin embargo, los altos costos, tasas de degradación inapropiadas y el rechazo inmunológico se han vuelto un obstáculo para el tratamiento. Una alternativa de tratamiento que se plantea son las nanopartículas⁵.

1.- Nanopartículas

Las nanopartículas (NP) son elementos derivados de un grupo de átomos con una o más dimensiones en la escala nanométrica, que va de 1 a 100 nm. El descubrimiento de las fascinantes propiedades de las NP aplicadas como biomateriales ha generado un gran interés en la nanotecnología, donde su eficacia depende mayormente de su tamaño^{6,7}. Efectivamente, su diminuta medida permite a las nanopartículas penetrar más fácilmente los tejidos y células, además de alterar su superficie adicionando otras moléculas funcionales, como proteínas o anticuerpos, para mejorar la precisión del tratamiento. En heridas crónicas, las nanopartículas terapéuticas deben enfrentarse a las biopelículas, es decir, comunidades de microorganismos protegidos por una matriz extracelular (MEC) de factores ambientales externos y que involucran generalmente bacterias, hongos o virus. De hecho, las propiedades de las nanopartículas son capaces de combatir a los agentes patógenos que retrasan la cicatrización tisular⁸.

2.-Clasificación de nanopartículas

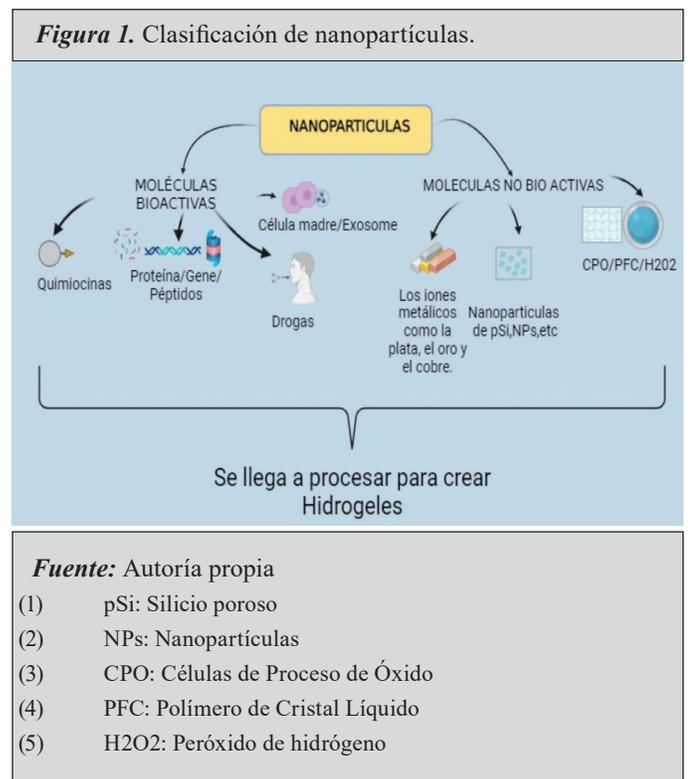
En la actualidad, se utilizan ampliamente una variedad de moléculas bioactivas (como factores de crecimiento, genes/proteínas/péptidos, células madre/exosomas, etc.) y sustancias no bioactivas (iones metálicos, oxígeno, óxido nítrico, etc.) para promover curación de heridas diabética.

2.1.- Moléculas bioactivas

Las moléculas bioactivas son moléculas de señalización, como las quimiocinas, que promueven la angiogénesis, la remodelación o formación de la MEC y la reepitelización. Ciertamente, esta clase de nanopartículas desempeñan un papel crucial en la migración de células inflamatorias y de las células madre mesénquimas. Además, las quimiocinas (interleucina-8, IL-8; proteína inflamatoria de macrófagos-3 α , MIP-3 α) poseen la capacidad de reclutar células madre mesénquimas derivadas de la médula ósea para la reparación de diversos tejidos, como el cartílago articular (Figura 1). Estudios anteriores han demostrado que la peroxidasa de rábano picante desencadena hidrogeles de gelatina-ácido hidroxifenil propiónico que pueden usarse como vehículos inyectables para la ingeniería de tejidos y la medicina regenerativa^{3,9}.

2.2.- Moléculas no bioactivas

Las moléculas no bioactivas son esencialmente nanopartículas metálicas, como la plata (AgNP) que se destaca por sus propiedades antiinflamatorias únicas y actividad antibacteriana contra cepas naturales y nosocomiales de microorganismos multirresistentes, favoreciendo la cicatrización de heridas (Figura 1). Los mecanismos de acción antimicrobiana de las AgNP son de dos tipos: (a) la acción inhibitoria y (b) la acción bactericida. Un ejemplo son las nanopartículas triangulares de plata excitadas con láser NIR que pueden erradicar bacterias resistentes a múltiples fármacos y promover la cicatrización de heridas. Otro ejemplo son las nanopartículas de oro (AuNP) que inhiben la peroxidación de los lípidos y previenen la formación de especies reactivas del oxígeno para restaurar las discrepancias de antioxidantes⁹.



3.- Nanopartículas en la cicatrización de heridas crónicas

3.1.- Nanopartículas y su papel en el proceso de cicatrización

El proceso de cicatrización comprende cuatro etapas clásicas: i) hemostasia, ii) inflamación, iii) proliferación (regeneración epidérmica) y iv) remodelación (maduración de la cicatriz)¹⁰. En pacientes con diabetes, esta secuencia de pasos se ve comprometida en comparación a un paciente normal. Para comenzar, los pacientes diabéticos presentan una disfunción endotelial y la alteración en la función plaquetaria, lo cual retrasa la vasoconstricción y activación plaquetaria para formar un coágulo de fibrina, prolongando así, la fase inflamatoria. La función alterada de los neutrófilos y macrófagos provoca un desequilibrio de los factores angiogénicos, como el factor de crecimiento transformante (TGF- β), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF2), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y los factores angiostáticos (trombospondinas, endostatina, angiostatina). El desequilibrio angiogénico empeora la hipoxia de la herida y conlleva a una respuesta inflamatoria persistente^{11,12}. Igualmente, existe una proliferación deficiente de fibroblastos, queratinocitos y células endoteliales, provocando una mayor lentitud en el desarrollo de tejido de granulación y neovascularización característico de la etapa de proliferación, teniendo como resultado una cicatrización incompleta y la formación de úlceras crónicas. Finalmente, en la etapa de remodelación, los pacientes diabéticos presentan una actividad anormal durante la reconstrucción de la MEC y una producción alterada de colágeno, lo cual conlleva a que las cicatrices sean menos resistentes y sean propensas a la ulceración recurrente^{3,4}.

Como se pudo apreciar anteriormente, el proceso de cicatrización de heridas crónicas es lento y complejo. No obstante, se ha demostrado que el uso de nanopartículas, especialmente las inorgánicas pueden influir favorablemente en la etapa de inflamación, además de poseer un mecanismo de acción contra células microbianas. Numerosos estudios han demostrado el rendimiento excepcional de los nanomateriales a base de metal en la promoción de la angiogénesis, así como sus propiedades antibacterianas, antiinflamatorias y antioxidantes¹⁰. Para ejemplificar el concepto, los apósitos impregnados con AgNPs producen una concentración significativamente mayor de VEGF, aumentan el nivel de TGF- β 1 y bFGF. De la misma manera, reducen los niveles de marcadores proinflamatorios como TNF- α e IL-1 β 13. De hecho, las AgNPs son las más utilizadas en apósitos para cicatrización de heridas, sin embargo, se ha llevado a cabo otro tipo de estudios con nanopartículas metálicas que involucran al oro, zinc y cobre. Un estudio que analizó la influencia de un apósito de hidrogel con AuNPs fusionadas con quitosano (Gel/CS-AuNPs) en ratas diabéticas, concluyó que las NP son beneficiosas para el proceso de cicatrización en heridas crónicas. En efecto, el Gel/CS-AuNPs promovió la angiogénesis, la epitelización, la deposición y remodelación de colágeno, reduciendo la inflamación local y acelerando la curación de las heridas diabéticas infectadas¹⁴. De igual manera, se ha visto que las NP de óxido de zinc (ZnO) promueven la epitelización de las heridas mediante la activación de las metaloproteinasas de Zn, facilitando así la migración de los queratinocitos. Además, se ha reportado que el ZnO produce un aumento en la expresión endógena de factores de crecimiento similares a la insulina que es esencial en la producción de tejido de granulación y disminuir la inflamación¹⁵. A su vez, se verificó que las NP de cobre (Cu) aumentan las tasas de curación de heridas diabéticas. Ciertamente, la liberación de Cu 2+ reduce la inflamación, estimula la angiogénesis y acelera el proceso de curación de la herida. Incluso, las nanopartículas de cobre de tamaño ultrapequeño tienen menos toxicidad a largo plazo y efectos adversos que las nanopartículas de Cu de gran tamaño debido a su tamaño ultrapequeño y su rápida eliminación¹⁶.

3.2.- Propiedades antibacterianas de las nanopartículas para combatir úlceras diabéticas

Una de las complicaciones más recurrentes asociadas a la diabetes en heridas crónicas es la ulceración del pie diabético (UPD) debido al deficiente proceso de cicatrización que se explicó en el punto anterior. Efectivamente, la UPD aumenta las tasas de amputación y acorta la esperanza de vida del paciente⁴. Se estima que más del 70% de los pacientes con UPD pueden necesitar amputación de una extremidad inferior debido a complicaciones de salud, mal manejo de las heridas e ineficacia del tratamiento¹⁷. Este alto porcentaje se debe a que alrededor del 50% de los microorganismos presentes en las úlceras del pie son patógenos, lo que retrasa el proceso de curación⁶. Entre los agentes infecciosos más frecuentes en las úlceras diabéticas se encuentran los microorganismos grampositivos, siendo el *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) uno de los más importantes, seguido por *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium* (*Enterococcus spp.*) y *Escherichia coli* (*E. coli*), como especies bacterianas implicadas en infecciones crónicas de heridas^{6,18}.

Por su parte, las nanopartículas poseen un mecanismo de acción contra las células microbianas, pasando por un proceso de desnaturalización de la membrana bacteriana hasta inducir daño intracelular que afecta a proteínas y ácidos nucleicos, llevando a la muerte o inhibición de la célula microbiana. En concreto, los apósitos impregnados con AgNPs, en presencia de agua o fluidos tisulares, liberan Ag+ u otros iones fisiológicamente activos. El ion activado tiene una alta afinidad por los grupos sulfhidrilo y los residuos proteicos en las membranas celulares. Una vez que las AgNPs se infiltran en la membrana celular bacteriana, inducen la inactivación de enzimas, el estrés oxidativo y la rotura de la secuencia de ADN de la bacteria¹³. Por otro lado, las AuNPs libres no poseen ninguna actividad antibacteriana, pero esta propiedad puede activarse a través de modificaciones de la estimulación luminosa o la modificación del ligando. En este último caso, se pueden usar ligandos como 4, 6-diamino-2-pirimidina tiol, polihexametilen biguanida y metimazol que muestran potentes efectos bactericidas. Las AuNPs modificadas con ligando alteran la integridad de la membrana bacteriana, penetrando en la célula bacteriana y alterando la estructura de los componentes bacterianos¹⁴. Por su parte, las ZnONPs liberan iones Zn²⁺, logrando un efecto biocida sobre bacterias (grampositivas y gramnegativas), hongos y algas. Se comprobó su potencial para combatir *E. coli* y *S. aureus* en úlceras de pie diabético en pacientes humanos. En el estudio mencionado, se colocó un apósito de alginato de calcio con nanopartículas de ZnO en la herida obteniendo resultados favorecedores antimicrobianos¹⁵. Las CuNPs se emplean ampliamente en apósitos para heridas debido a sus cualidades excepcionales que incluyen capacidades antibacterianas y hemostáticas. El cobre puede venir acompañado de otros materiales para una mejor inhibición microbiana. En un estudio se desarrolló un hidrogel basado en carboximetilquitosano cargado con nanopartículas de cobre ultrapequeñas (Cumps@CMCS-PCA), el cual redujo considerablemente el crecimiento de *S. aureus* y *E. coli*¹⁶.

En la **Tabla 1**, se resumió los estudios esenciales que probaron la factibilidad del uso de nanopartículas de plata, oro, óxido de zinc y cobre en heridas crónicas de modelos vivos, animales o humanos. Se analizó el tamaño de la herida del paciente en cada prueba, el tiempo de curación y los resultados obtenidos

Tabla 1. Estudios in vivo de nanopartículas metálicas aplicadas a heridas crónicas.

Nanopartícula	Modelo	Tamaño de herida	Tiempo de curación	Resultado
Plata (AgNPs)	80 pacientes con defectos de piel y tejidos blandos de las extremidades inferiores.	Variable	14 días	Integración mejorada de los injertos de piel del 93,41% para los injertos recubiertos con AgNP y del 99,62% para los injertos tratados con terapia de heridas con presión negativa (NPWT) y AgNP16.
Plata (AgNPs)	Ratones diabéticos.	Incisión de 1 cm en la piel dorsal	16 días	Los hidrogeles antibacterianos regenerativos facilitan la curación de heridas diabéticas al acelerar la deposición de colágeno, la epitelización y la vascularización19.
Plata (AgNPs)	Ratas diabéticas	Incisión de 8 cm a través de la columna vertebral y sutura con una separación de 1 cm	21 días	La herida cerró más rápido, se aumentó el contenido de colágeno, el período de epitelización fue reducido. A su vez, se aumentó el nivel de antioxidantes enzimáticos y la atenuación de las citocinas inflamatorias. 35 AgNP14.
	Wistar.			
Oro (AuNPs)	Ratas Sprague-Dawley diabéticas.	1cm de diámetro	15 días	El Gel/CS-AuNP con quitosano (CS) aceleró la cicatrización de heridas con una mayor angiogénesis, reducción de la inflamación y aumento de la deposición de colágeno y la regeneración epitelial20.
Óxido de Zinc (ZnONPs) y alginato cálcico (CAZ-nODs)	26 pacientes con diabetes tipo 2 y úlceras en el pie.	16,71 ± 18,86 cm	48 días	El apósito de alginato de calcio con nanopartículas induce una mejor regeneración del tejido y evitar complicaciones de la diabetes tipo 2, como infecciones secundarias15.
Cobre (CuNPs)	Más de 70 ratas Sprague-Dawley.	2 cm de diámetro en la espalda	15 días	El hidrogel Cunps@CMCS-PCA mostró una estructura de red tridimensional con capacidad de autocuración y porosidad, buena biocompatibilidad en heridas diabéticas16.

Fuente: Elaboración propia

Se pudo ver que manejo de la UPD es compleja, por lo tanto, las pruebas de nuevos enfoques para el tratamiento de las úlceras de pie diabético deben iniciarse en las primeras etapas, evitando una mayor proliferación bacteriana²¹. Los avances en nanotecnología buscan mejorar la eficacia de los tratamientos disponibles para las heridas diabéticas, promoviendo la cicatrización con sus propiedades antiinflamatorias, antioxidantes, y antibacterianas⁴.

3.3.- Síntesis de nanopartículas metálicas basada en plantas

Para la síntesis de nanopartículas metálicas se utilizan métodos como la ablación láser, la reducción química, la reducción fotoquímica o la irradiación con microondas. Sin embargo, estos métodos son costosos y tóxicos para el medio ambiente, por lo que se ha optado por el uso de plantas como alternativa. La biosíntesis de nanopartículas con plantas se basa en la presencia de múltiples metabolitos secundarios, como alcaloides, saponinas, flavonoides, taninos, esteroides, compuestos fenólicos, terpenoides y coenzimas, que actúan como agentes reductores y estabilizantes, potenciando la reacción de biorreducción involucrada en la síntesis de nanopartículas metálicas¹¹.

Debido a la alta estabilidad y la rápida tasa de biosíntesis de las nanopartículas de origen vegetal, se estudió las plantas con las cuales era posible obtener NP de plata, oro, cobre, entre otros metales. Concretamente, se realizó un estudio para sintetizar AgNPs a partir de hojas de *Szygium aromaticum*, mejor conocido como clavo de olor. Para ello, se preparó extracto etanólico macerando 1 g de *Szygium aromaticum* en 100 ml de etanol absoluto durante 24 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, se agregó 1 ml

de extracto de clavo a 100 ml de nitrato de plata de grado analítico 1 mM y se agitó a 300 rpm durante 2 horas a diferentes temperaturas (25, 55, 85 y 130 °C) para una formulación óptima. La formación de la nanopartícula se confirmó mediante un cambio de color de incoloro a marrón brillante, donde las NP biosintetizadas mostraron características fisicoquímicas y una actividad antibacteriana contra representantes de bacterias Gram-negativas y Gram-positivas²². Por otro lado, se logró sintetizar AuNPs con Aloe Vera, extrayendo, machucando e hirviendo la raíz y pistilo de la planta a 70-80 °C por 10 a 15 minutos y agitando a 5000rpm. Al extracto obtenido, se agregó una concentración de HauCl_4 , derivado de la reducción de la sal de Au (III) con citrato de sodio en agua, a diferentes diluciones, observando un cambio de color como símbolo de la presencia de la formación de la nanopartícula. Posteriormente, el seguimiento de la reducción de Au^{3+} a la caracterización de nanopartículas se realizó mediante UV-vis²³. Se puede también citar la síntesis de CuNP mediante el extracto de hoja de *Gloriosa superba*, también llamada lirio trepador o lirio de fuego. Para preparar la NP, se añadió una mezcla de 80 mL de CuSO_4 1 mM y 20 mL de extracto de *Gloriosa superba*. Se dejó reposar durante 24 horas y se observó un cambio de color, sugiriendo el desarrollo de CuNPs²⁴.

En la **Tabla 2**, se recopiló las principales NP metálicas, como la plata, el oro, el cobre y el óxido de zinc que pueden sintetizarse a partir de un origen vegetal con plantas que pueden obtenerse en Bolivia. Se observa las características esenciales de cada nanopartícula, se especifica sus mecanismos antibacterianos, antiinflamatorios y de promoción de la angiogénesis. A su vez, se representa qué bacterias, con una alta frecuencia en las úlceras diabéticas, pueden verse neutralizadas con la aplicación de nanopartículas sintetizadas por cada planta.)

Tabla 1. Causas de déficit de vitamina B12

	Características	Mecanismos	Plantas para síntesis	Microorganismos
			(familia)	
Plata (Ag-NPs)	Son las más utilizadas debido a que facilitan la transición de la fase inflamatoria a la fase proliferativa, promoviendo la cicatrización ¹⁰ .	o Destruye las membranas celulares	Szygium aromático (Clavo de olor)	E. coli, S. aureus y Enterococcus spp.
	Inhibe el crecimiento de bacterias e infección durante la curación de la herida ⁵ .	o Provoca un estrés oxidativo	Cúrcuma longa	E. coli y S. aureus
		o Inhibe replicación de DNA	Catharanthus roseus (Vinca rosea)	E. coli y S. aureus
		o Une e inactiva proteínas	Urtica dioica (Urticáceas)	S. aureus
		o Suprime la producción de citocinas proinflamatorias	Zea mays (Maíz)	
o Reduce de la respuesta inflamatoria de los macrófagos ¹⁰	Typha angustifolia (Totora) ^{25, 11}	S. aureus y E. coli E. coli ^{25, 11}		
Oro (AuNPs)	Son antioxidantes y antiinflamatorias. Muestran una alta estabilidad y biocompatibilidad ¹⁰ .	o Cambia el potencial de la membrana celular bacteriana	Aloe vera	E. coli, S. aureus y P. aeruginosa
	La estimulación luminosa o la modificación del ligando pueden mejorar las actividades antibacterianas ¹⁰ .	o Inhibe la actividad de la ATP sintasa Decrece LPS induciendo la producción de citoquinas	Szygium aromático (Clavo de olor) ²⁵	E. coli, S. aureus y Enterococcus sp ²⁵
		o Cargan genes o factores de crecimiento en las células del sitio de la herida para crear un entorno normal de curación ¹⁰		
Cobre (CuNPs o CuONPs)	Son altamente eficientes en la destrucción de células bacterianas, además, posee propiedades antibacterianas lo que los hace ampliamente aplicables ¹⁰ .	o Induce la lisis de la membrana bacteriana	Erigeron bonariensis (Coniza) ¹¹	E. coli
		o Acelera la transición de la fase inflamatoria	Gloriosa superba ²⁵	E. Coli, S. aureus ²⁷
		o Estimular la expresión de VEGF		
		o Induce producción intracelular de ROS reactivas que inhiben la división bacteriana ^{26,10}		
Óxido de zinc (ZnONPs)	Son fuertes antioxidantes y antiinflamatorias. Promueve la rápida síntesis y deposición de fibras de colágeno, así como la restauración de la granulación del tejido y el revestimiento epitelial ¹⁰ .	o Destruye las membranas celulares	Subdariffa (Rosa de Jamaica) ²⁸	E. Coli S. aureus y P. aeruginosa ²⁸
		o Provoca un estrés oxidativo		
		o Bloquea las citoquinas proinflamatorias		
		o Suprime la expresión de COX-2, inducida por LPS		
		o Regula la polarización de los macrófagos		
		o Estimula factores de crecimiento relacionados con la angiogénesis ¹⁰		

Fuente: Elaboración propia

4.- Aplicación de nanopartículas en la curación de heridas crónicas

Una vez extraídas las nanopartículas, es preciso una liberación controlada y sostenida en la cual se emplea generalmente un apósito, en paralelo con la administración tópica o general de antibióticos, la limpieza de la herida con polivinilpirrolidona o peróxido de hidrógeno⁴. Asimismo, los apósitos se pueden aplicar en diversas formas, desde hidrogeles, gasas, películas, esponjas, nanofibras, geles y espumas²⁹.

Los hidrogeles son considerados apósitos ideales debido a su capacidad de absorber y retener la humedad para la cicatrización de heridas. Sus redes poliméricas tridimensionales proveen mejores propiedades adhesivas para evitar un desprendimiento fácil de la superficie de la herida. En los diseños más avanzados, estos materiales están cargados con compuestos activos como antibióticos, nanopartículas metálicas para inhibir el crecimiento bacteriano y prevenir infecciones microbianas para incrementar las capacidades regenerativas de la piel 30-31. Por otro lado, se tiene el vendaje de microaguja (MN) fusionado con nanopartículas híbridas y antibióticos como la doxiciclina (DOX). La MN penetra la biopelícula y, a medida que se disuelven, se liberan las NP internas y el DOX¹⁰.

5.- Límites y avances futuros

Un desafío pendiente en la investigación de nanopartículas para heridas crónicas es la biotoxicidad. Si la concentración de iones metálicos es demasiado alta o hay un contacto prolongado con la piel, se producirá una alta citotoxicidad y daños irreversibles en el hígado y los riñones¹⁰. Concretamente, se evaluó los efectos tóxicos de las AgNP en la cicatrización de heridas con un modelo in vivo basado en aletas de pez cebra amputadas. En el estudio, se concluyó que las NP aumentaron el reclutamiento de neutrófilos y disminuyó las especies de estrés oxidativo, perjudicando la regeneración de las aletas amputadas del pez cebra. Se recomienda evitar el uso de apósitos de NP durante las etapas iniciales de la cicatrización de heridas y se pretende seguir mejorando los métodos de liberación de NP en el cuerpo para asegurar la salud del paciente y reducir los efectos secundarios³². En otro ensayo controlado llamado "VULCAN", no se observaron diferencias significativas entre el uso de apósitos de plata y apósitos no adherentes no antimicrobianos, lo que sugiere que no se asocia ninguna ventaja con el uso de apósitos donantes de plata³³. En el futuro, se espera determinar la tasa de degradación óptima del hidrogel y reducir la toxicidad de las nanopartículas para permitir un cierre general más rápido de la herida.

Paralelamente, se busca resolver las limitantes de la biosíntesis de nanopartículas. Dentro de los objetivos de mejora en el proceso de creación de NP se encuentra reducir los costos totales, controlar el pH, presión y temperatura. Ejemplificando, el nivel de pH puede afectar las dimensiones y la calidad de las nanopartículas biosintetizadas. Además, si bien la síntesis biológica cuesta menos, se quiere lograr que se produzca a gran escala. Seguidamente, se busca reducir el tiempo que se incuba en el medio de reacción. Finalmente, se debe controlar que las NP no reaccionen fácilmente con los recursos disponibles en el entorno, como la corrosión o absorbentes en los materiales.

Paralelamente, se debe evitar la proximidad de NP para evadir sus potenciales magnéticos¹⁶.

DISCUSIÓN

De las publicaciones revisadas, se vio que el uso de NP para el manejo de cicatrizaciones crónicas continúa siendo un desafío significativo. Por un lado, se destaca que las nanopartículas metálicas de plata (AgNPs), oro (AuNPs), cobre (CuNPs) y óxido de zinc (ZnONPs) tienen un efecto positivo en el proceso de cicatrización, potenciando la angiogénesis, epitelización, remodelación de colágeno y disminuyendo la inflamación de la herida. A su vez, cuentan con propiedades antimicrobianas que desnaturalizan la membrana bacteriana debido a su diminuto tamaño, logrando acabar con las

bacterias de úlceras diabéticas, siendo *S. aureus* uno de los más importantes. En la **Tabla 1**, se vio que en todos los casos existió una regeneración de tejido casi completa o completa, donde el hidrogel AgNPs mostró una mayor rapidez de curación en función al tamaño de la herida, seguido por el óxido de zinc, el cobre y finalmente el oro. Además de las ventajas terapéuticas, la biosíntesis de nanopartículas metálicas mediante plantas ofrece un enfoque ecológico y sostenible. Particularmente, se podría potenciar el uso de recursos naturales y la biodiversidad de Bolivia para acceder a terapias contra úlceras diabéticas más avanzadas. Como se vio en la **Tabla 2**, Bolivia cuenta con una rica flora que puede ser utilizada para la biosíntesis de nanopartículas, evitando usar métodos de síntesis convencionales, a los cuales no se tenga accesibilidad, contaminen el ambiente y puedan incrementar el costo de producción. El enfoque planteado no solo mejoraría la disponibilidad de terapias innovadoras, sino que también fortalecería la economía local al fomentar una cadena de valor basada en la biodiversidad.

Por otro lado, las limitantes que poseen el uso de NP en el organismo humano son considerables. En realidad, otros estudios indican que el empleo de NP no tiene relevancia al momento de la cicatrización, comparado un apósito de AgNPs a un apósito no adherente no antimicrobiano³³. Incluso se menciona que las NP retrasan la regeneración tisular y su toxicidad es demasiado peligrosa para ser aún probada en humanos. De hecho, se indica que si la concentración de iones metálicos es demasiado alta o hay un contacto prolongado con la piel, se produciría daños al hígado y los riñones. Se determina que aún quedan pendientes los medios para una liberación segura de NP, teniendo extremo cuidado al momento de manipular nanopartículas en ensayos in vitro o in vivo con animales u organismos humanos¹⁰.

CONCLUSIONES

En conclusión, la integración de nanopartículas metálicas en el tratamiento de las úlceras del pie diabético representa un avance significativo, particularmente en infecciones crónicas que limitan la cicatrización. Se ha demostrado a través de diversos artículos que las propiedades antimicrobianas, antiinflamatorias y antioxidantes de estas nanopartículas mejoran la respuesta del organismo frente a las infecciones, reduciendo la necesidad de amputaciones. Se planteó la capacidad de reducir los procesos inflamatorios y promover la angiogénesis durante el proceso de cicatrización, como los efectos de inactivación de las bacterias a través de la desnaturalización de su membrana. En efecto, la capacidad de las nanopartículas de plata, oro, cobre y zinc para neutralizar bacterias comunes en UPD, como *S. aureus* y *E. coli*, subraya su potencial en la creación de apósitos avanzados.

Se revisó los métodos de biosíntesis de nanopartículas utilizando plantas autóctonas de Bolivia, lo cual ofrece un camino hacia la fabricación de tratamientos más accesibles y ecológicamente responsables. Dentro de las nanopartículas mencionadas, las AgNPs sobresalen por la variedad de estudios realizados y la cantidad de plantas con las cuales se puede proceder a sus síntesis en Bolivia. La aplicación de estos apósitos nanocompuestos, sintetizados localmente, podría revolucionar el tratamiento de UPD en Bolivia, ofreciendo una alternativa eficaz y accesible a los tratamientos actuales. Aunque cabe resaltar que las nanopartículas requieren un control estricto para su aplicación clínica debido a su biotoxicidad, encadenando daños a los órganos del paciente cuando no se controla adecuadamente su administración en cantidad y tiempo.

DIREFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Russo MP, Grande-Ratti MF, Burgos MA, Molaro AA, Bonella MB. Prevalencia de diabetes, características epidemiológicas y complicaciones vasculares. *Arch Cardiol Mex* [Internet]. 2023 [citado el 26 de marzo de 2024];93(1):30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.24875/acm.21000410>
2. La-razon.com. [citado el 26 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.la-razon.com/sociedad/2023/11/26/en-bolivia-siete-de-cada-100-personas-sufren-de-diabetes/#:~:text=Seg%C3%BAAn%20las%20cifras%20oficiales%20de,el%20tipo%20I%20en%202022.>
3. Debele TA, Park Y. Application of nanoparticles: Diagnosis, therapeutics, and delivery of insulin/anti-diabetic drugs to enhance the therapeutic efficacy of diabetes mellitus. *Life (Basel)* [Internet]. 2022 [citado el 26 de marzo de 2024];12(12):2078. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36556443/>
4. Liu M, Wei X, Zheng Z, Li Y, Li M, Lin J, et al. Recent advances in nano-drug delivery systems for the treatment of diabetic wound healing. *Int J Nanomedicine* [Internet]. 2023 [citado el 26 de marzo de 2024];18:1537–60. Disponible en: <https://www.dovepress.com/recent-advances-in-nano-drug-delivery-systems-for-the-treatment-of-dia-peer-reviewed-fulltext-article-IJN>
5. Tetteh-Quarshie S, Blough ER, Jones CB. Exploring dendrimer nanoparticles for chronic wound healing. *Front Med Technol* [Internet]. 2021 [citado el 26 de marzo de 2024];3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fmedt.2021.661421>
6. Anju VT, Busi S, Imchen M, Kumavath R, Mohan MS, Salim SA, et al. Polymicrobial infections and biofilms: Clinical significance and eradication strategies. *Antibiotics (Basel)* [Internet]. 2022 [citado el 26 de marzo de 2024];11(12):1731. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2079-6382/11/12/1731>
7. Xu L, Wang Y-Y, Huang J, Chen C-Y, Wang Z-X, Xie H. Silver nanoparticles: Synthesis, medical applications and biosafety. *Theranostics* [Internet]. 2020 [citado el 26 de marzo de 2024];10(20):8996–9031. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32802176/>
8. Mariadoss AVA, Sivakumar AS, Lee C-H, Kim SJ. Diabetes mellitus and diabetic foot ulcer: Etiology, biochemical and molecular based treatment strategies via gene and nanotherapy. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2022 [citado el 26 de marzo de 2024];151(113134):113134. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35617802/>
9. Khan M, Mashwani Z-U-R, Ikram M, Raja NI, Mohamed AH, Ren G, et al. Efficacy of green cerium oxide nanoparticles for potential therapeutic applications: Circumstantial insight on mechanistic aspects. *Nanomaterials (Basel)* [Internet]. 2022 [citado el 26 de marzo de 2024];12(12):2117. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35745455/>
10. Zheng Q, Chen C, Liu Y, Gao J, Li L, Yin C, et al. Metal nanoparticles: Advanced and promising technology in diabetic wound therapy. *Int J Nanomedicine* [Internet]. 2024 [citado el 26 de marzo de 2024];19:965–92. Disponible en: <https://www.dovepress.com/metal-nanoparticles-advanced-and-promising-technology-in-diabetic-woun-peer-reviewed-fulltext-article-IJN>
11. Anand U, Carpena M, Kowalska-Górska M, Garcia-Perez P, Sunita K, Bontempi E, et al. Safer plant-based nanoparticles for combating antibiotic resistance in bacteria: A comprehensive review on its potential applications, recent advances, and future perspective. *Sci Total Environ* [Internet]. 2022;821(153472):153472. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.153472>
12. Bai Q, Han K, Dong K, Zheng C, Zhang Y, Long Q, et al. Potential applications of nanomaterials and technology for diabetic wound healing. *Int J Nanomedicine* [Internet]. 2020 [citado el 26 de marzo de 2024];15:9717–43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33299313/>
13. Abu-Baker A, Țigăran AE, Peligrad T, Ion DE, Gheoca-Mutu DE, Avino A, et al. Exploring an Innovative Approach: Integrating Negative-Pressure Wound Therapy with Silver Nanoparticle Dressings in Skin Graft Procedures. *Journal of Personalized Medicine* [Internet]. 2024 Feb 1;14(2):206. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2075-4426/14/2/206>
14. Younis NS, Mohamed ME, El Semary NA. Green Synthesis of Silver Nanoparticles by the Cyanobacteria *Synechocystis* sp.: Characterization, Antimicrobial and Diabetic Wound-Healing Actions. *Marine Drugs*. 2022 Jan 6;20(1):56.
15. Loera-Valencia R, Neira RE, Urbina BP, Camacho A, Galindo RB. Evaluation of the therapeutic efficacy of dressings with ZnO nanoparticles in the treatment of diabetic foot ulcers. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022 Nov;155:113708.
16. Geng X, Liu K, Wang J, Su X, Shi Y, Zhao L. Preparation of Ultra-Small Copper Nanoparticles-Loaded Self-Healing Hydrogels with Antibacterial, Inflammation-Suppressing and Angiogenesis-Enhancing Properties for Promoting Diabetic Wound Healing. *International Journal of Nanomedicine* [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2024 Aug 15];Volume 18:3339–58. Disponible en: <https://www.dovepress.com/preparation-of-ultra-small-copper-nanoparticles-loaded-self-healing-hy-peer-reviewed-fulltext-article-IJN>
17. Felgueiras HP. Emerging antimicrobial and immunomodulatory fiber-based scaffolding systems for treating diabetic foot ulcers. *Pharmaceutics* [Internet]. 2023 [citado el 26 de marzo de 2024];15(1):258. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1999-4923/15/1/258>
18. Smith, Franklin. The Restorative Effect of Titanium Dioxide Nanoparticles Synthesized with *Origanum vulgare* L., Carvacrol, Hypericum perforatum L., and Hypericin Loaded in Calcium Alginate Scaffold on *Staphylococcus aureus*-Infected Ulcers in diabetic rats [Internet]. *Researcherlinks.com*. [citado el 26 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://researcherlinks.com/current-issues/The-Restorative-Effect-of-Titanium-Dioxide-Nanoparticles-Synthesized-with-Origanum-vulgare-L-Carvacrol-Hypericum-perforatum-L-and-Hypericin-Loaded-in-Calcium-Alginate-Scaffold-on-Staphylococcus-aureus-Infected-Ulcers-in-Diabetic-Rats/33/1/5429/html>
19. Chai C, Zhang P, Ma L, Fan Q, Liu Z, Cheng X, et al. Regenerative antibacterial hydrogels from medicinal molecule for diabetic wound repair. *Bioactive Materials*. 2023 Jul 1;25:541–54.

20. Meng H, Zhao Y, Cai H, You D, Wang Y, Wu S, et al. Hydrogels Containing Chitosan-Modified Gold Nanoparticles Show Significant Efficacy in Healing Diabetic Wounds Infected with Antibiotic-Resistant Bacteria. *International Journal of Nanomedicine* [Internet]. 2024 [citado el 8 de abril de 2024];19:1539–56. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38406603/>
21. Karas RA, Alexere S, Elsayed H, Attia YA. Assessment of wound healing activity in diabetic mice treated with a novel therapeutic combination of selenium nanoparticles and platelets rich plasma. *Sci Rep* [Internet]. 2024 [citado el 26 de marzo de 2024];14(1):1–14. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-024-54064-2>
22. Makky S, Rezk N, Abdelsattar AS, Hussein AH, Eid A, Essam K, et al. Characterization of the biosynthesized *Syzygium aromaticum*-mediated silver nanoparticles and its antibacterial and antibiofilm activity in combination with bacteriophage. *Results in Chemistry*. 2023 Jan;5:100686.
23. Muralikrishna T, Pattanayak M, Nayak P. Corresponding Author: Monalisa Pattanayak, P.L. Nayak Research Foundation and Centre for Excellence in Nano Science and Technology. *World Journal of Nano Science & Technology* [Internet]. 2014 [citado el 15 de agosto de 2024];3(2):45–51. Disponible en: [https://www.idosi.org/wjnst/3\(2\)14/1.pdf](https://www.idosi.org/wjnst/3(2)14/1.pdf)
24. Yılmaz GE, Göktürk I, Ovezova M, Yılmaz F, Kılıç S, Denizli A. Antimicrobial Nanomaterials: A Review. *Hygiene* [Internet]. 2023 Sep 1;3(3):269–90. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2673-947X/3/3/20>
25. Nanoparticles and their biomedical applications. *Biointerface Res Appl Chem* [Internet]. 2020;11(1):8431–45. Disponible en: <https://biointerfaceresearch.com/wp-content/uploads/2020/08/20695837111.84318445.pdf>
26. Qin W, Wu Y, Liu J, Yuan X, Gao J. A comprehensive review of the application of nanoparticles in diabetic wound healing: Therapeutic potential and future perspectives. *Int J Nanomedicine* [Internet]. 2022 [citado el 27 de marzo de 2024];17:6007–29. Disponible en: <https://www.dovepress.com/a-comprehensive-review-of-the-application-of-nanoparticles-in-diabetic-peer-reviewed-fulltext-article-IJN>
27. Begum SJP, Pratibha S, Rawat JM, Venugopal D, Sahu P, Gowda A, et al. Recent advances in green synthesis, characterization, and applications of bioactive metallic nanoparticles. *Pharmaceuticals (Basel)* [Internet]. 2022 [citado el 27 de marzo de 2024];15(4):455. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1424-8247/15/4/455>
28. Murali M, Kalegowda N, Gowtham HG, Ansari MA, Alomary MN, Alghamdi S, et al. Plant-mediated zinc oxide nanoparticles: Advances in the new millennium towards understanding their therapeutic role in biomedical applications. *Pharmaceutics* [Internet]. 2021 [citado el 27 de marzo de 2024];13(10):1662. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1999-4923/13/10/1662>
29. Nqoro X, Taziwa R. Polymer-based functional materials loaded with metal-based nanoparticles as potential scaffolds for the management of infected wounds. *Pharmaceutics* [Internet]. 2024 [citado el 26 de marzo de 2024];16(2):155. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1999-4923/16/2/155>
30. Meng H, Zhao Y, Cai H, You D, Wang Y, Wu S, et al. Hydrogels containing chitosan-modified gold nanoparticles show significant efficacy in healing diabetic wounds infected with antibiotic-resistant bacteria. *Int J Nanomedicine* [Internet]. 2024 [citado el 26 de marzo de 2024];19:1539–56. Disponible en: <https://www.dovepress.com/hydrogels-containing-chitosan-modified-gold-nanoparticles-show-signifi-peer-reviewed-fulltext-article-IJN>
31. Algandaby MM, Esmat A, Nasrullah MZ, Alhakamy NA, Abdel-Naim AB, Rashad OM, et al. LC-MS based metabolic profiling and wound healing activity of a chitosan nanoparticle-loaded formula of *Teucrium polium* in diabetic rats. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2023;168(115626):115626. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115626>
32. Pang S, Gao Y, Wang F, Wang Y, Cao M, Zhang W, et al. Toxicity of silver nanoparticles on wound healing: A case study of zebrafish fin regeneration model. *Science of The Total Environment* [Internet]. 2020 May 15 [citado el 15 de agosto de 2024];717:137178. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0048969720306884>
33. Paladini F, Pollini M. Antimicrobial silver nanoparticles for wound healing application: Progress and future trends. *Materials (Basel)* [Internet]. 2019 [citado el 26 de marzo de 2024];12(16):2540. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31404974/>