



Materiales híbridos en ulceraciones de pie diabético: Nanoderma

Miguel Angel Hernández Espinosa¹, Gabriela I. Hernández-Salgado², Roberto Ignacio Portillo³, Ma de los Ángeles Velasco¹, Juana Deisy Santamaria⁴, Karin Montserrat¹

¹ Departamento de Investigación en zeolitas y Posgrado en Investigación y Educación para la Salud, ICUAP, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, México

² Departamento de Ingeniería de Procesos, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, México

³ Facultad de Ciencias Químicas, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, México

⁴ Facultad de Ingeniería Química, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, México

miguel.hernandez@correo.buap.mx

Introducción

La diabetes mellitus (DM2), es uno de los problemas de salud pública más importante en el país, siendo la causa recurrente de amputaciones de miembros inferiores de origen no traumático (1). Uno de los grandes problemas derivados de la DM2 es el pie diabético, el cual se define como una infección, ulceración o destrucción de los tejidos profundos relacionados con alteraciones neurológicas y distintos grados de enfermedad vascular periférica en las extremidades inferiores; provocado por insuficiencia arterial, debido al daño que sufren los vasos sanguíneos (2).

Según el Instituto Nacional de Salud Pública (INSP) en México, aproximadamente una cuarta parte de los pacientes diabéticos sufren de problemas cardiovasculares o insuficiencia arterial, lo que puede llevar a la amputación de una o ambas piernas (3). En este contexto, "Nanoderma", un talco diseñado especialmente para personas con pie diabético ha sido registrado



Figura 1. Úlcera de pie diabético

como patente ante el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial (IMPI) con el número MX/a/2012/006381 (Figura 2). Este innovador producto ha sido desarrollado en el Departamento de Investigaciones en Zeolitas del Instituto de Ciencias de la

BUAP (ICUAP) por el grupo liderado por el investigador Dr. Miguel Ángel Hernández Espinosa. Este material quirúrgico Clase II obtuvo tanto el ensayo clínico, la patente y su registro sanitario en el 2018, y finalmente el licenciamiento en el año 2019. Nanoderma es un material híbrido a base de zeolitas que ha demostrado poseer propiedades beneficiosas para el tratamiento de úlceras y heridas en pacientes con pie diabético (4).

satisfactorios en la curación y regeneración del tejido. Actualmente, no hay otro producto similar en el mercado respaldado por investigaciones científicas que sea capaz de sanar heridas y ulceraciones en pie diabético. El talco se produce a partir de zeolitas y extractos de plantas, utilizando nanopartículas orgánicas depositadas en sistemas nanoporosos basados en zeolitas naturales, sintéticas y otros materiales vanguardistas como MCM-41, SBA y MOF (5). Desde el punto de vista clínico, el talco Nanoderma es un producto de bajo costo que ha demostrado su eficacia en el tratamiento del pie diabético, lo cual tiene grandes beneficios sociales dada la alta prevalencia de esta enfermedad.



Figura 2. Talco Nanoderma, primer producto de desarrollo tecnológico en la BUAP

El talco Nanoderma para pie diabético es el resultado de años de investigación y ha demostrado sus propiedades curativas en el campo experimental. Representa la primera venta tecnológica patentada y la primera transferencia tecnológica de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Un equipo de la Facultad de Enfermería de la BUAP aplicó el talco en pacientes con ulceraciones, obteniendo resultados

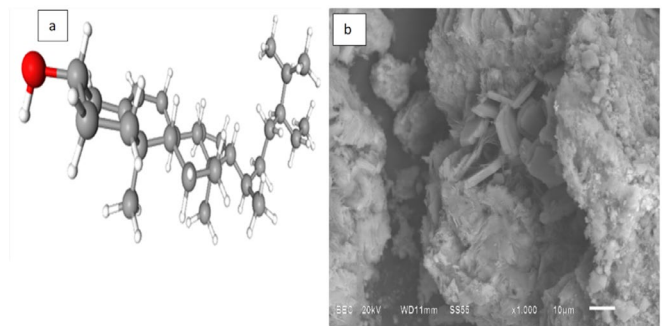


Figura 3. Compuestos del Nanoderma: a) γ -sitoesterol y b) SEM de clinoptilolita

El talco Nanoderma es un buen ejemplo de los materiales híbridos, al estar constituido de una parte orgánica y una parte inorgánica, Fig. 3. La parte orgánica del Nanoderma proviene de un extracto de la planta llamada *Tournefortia*, siendo una de las fases activas el compuesto químico llamado γ -Sitoesterol, el cual está asociado al efecto llamado angiogénesis (6). Una parte muy importante es la sinergia que existe entre las moléculas orgánicas estabilizadas en el área externa de este tipo de zeolitas, que por la flexibilidad de su armazón la hacen un soporte adecuado de un buen número de moléculas de gran complejidad.

En la Fig. 4 se observan imágenes SEM de zeolitas LTA (Linde Tipo A) con formación de nanopartículas (NPs) o moléculas orgánicas en su área externa. De estas imágenes se puede observar un bloqueo en la porosidad primaria de la zeolita en estudio con las moléculas provenientes del extracto.

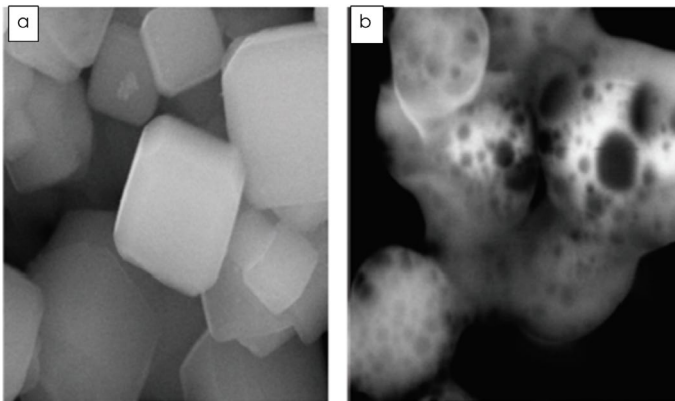


Figura 4. Microscopías electrónicas de barrido de zeolitas LTA, a) sin nanopartículas (NPs) y b) con nanopartículas (NPs)

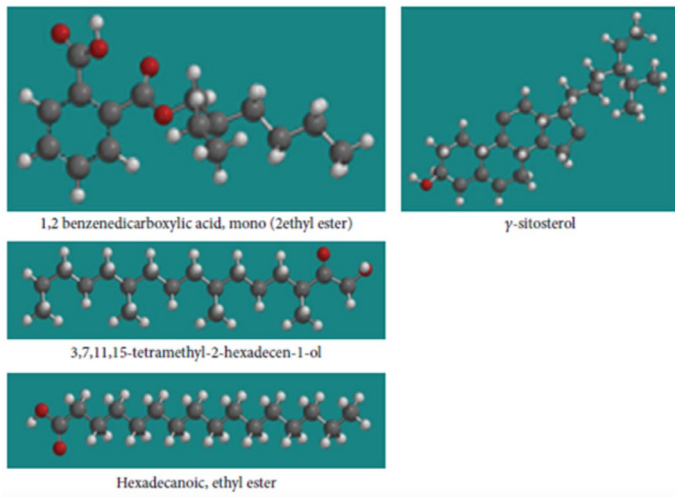


Figura 5. Moléculas que participan en proceso de cicatrización

Formación de Nanopartículas de plata (AgNPs)

Existe un gran interés en el desarrollo de materiales que sean amigables con el ambiente y que presenten acción microbicida para contrarrestar los efectos de las ulceraciones ocasionadas por la DM2. Metales

y sus cationes como Plata (Ag), Zinc (Zn), Cobre (Cu), Mercurio (Hg), Cadmio (Cd), Cromo (Cr) y Plomo (Pb) pueden ser usados en una gran variedad de formulaciones químicas como agentes microbicidas. El efecto bactericida de Ag es conocido desde hace mucho tiempo, ya que posee un efecto inhibitorio en el crecimiento de bacterias y retrasa su actividad por largos periodos de tiempo, por lo cual no hay riesgo en el desarrollo de resistencia bacteriana (7).

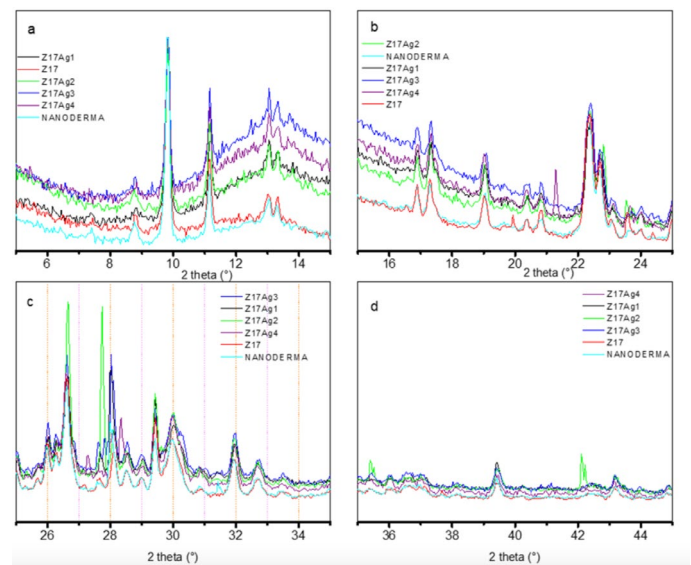


Figura 6. Difractogramas de zeolitas clinoptilolita intercambiadas con plata (AgNPs)

Dentro de las múltiples nanopartículas metálicas las de plata, las AgNPs han llegado a ser muy importantes y son las más frecuentemente usadas. El efecto biocida de las AgNPs depende del tipo de enlace que se forma y la liberación de los cationes de Ag^+ . Para mejorar estas propiedades se requiere de sustratos adecuados que sean compatibles con sus propiedades bactericidas. Actualmente, se han propuesto nanocompositos de grafeno, óxidos inorgánicos, macromoléculas y zeolitas intercambiadas con Ag, Fig. 6. El enrejado de la estructura nanoporosa de las zeolitas permite el libre movimiento de los cationes metálicos y es

aparentemente el responsable de su actividad hacia los microorganismos. Una de las zeolitas más conocidas y ampliamente difundidas es la clinoptilolita, Fig. 7, la cual presenta una gran afinidad hacia este tipo de cationes (8). El código estructural de esta zeolita es HEU, de acuerdo con la base de datos de la Asociación Internacional de Zeolitas, IZA (9). Esta zeolita presenta una gran afinidad hacia las moléculas de agua y su estructura está caracterizada por un sistema bidimensional constituido de 3 tipos de canales. Los canales A (constituido de anillos de 8 partes con dimensiones de 0.72–0.44 nm) y B (constituido de anillos de 8 partes con dimensiones de 0.41–0.47 nm), están dispuestos en forma paralela entre ellos mismos y se interceptan al canal C (constituido de anillos de 8 partes con dimensiones de 0.55–0.40 nm). Por otro lado, otro importante compuesto es el γ -sitosterol, el cual es usado para acelerar los procesos de cicatrización en el pie diabético, reduce hiperglicemia, incrementa la secreción de insulina e inhibe la glucogénesis (10-11). Estos efectos se potencializan si encuentran el substrato adecuado.

Efecto bactericida

Los efectos bactericidas de las muestras preparadas en el laboratorio fueron evaluados en cepas Gram-negativa y Gram-positiva, usando el método de difusión de disco. Los resultados obtenidos fueron comparados con las muestras preparadas a diferentes concentraciones de Ag, Tabla 1. Entre las cepas Gram-positiva, las muestras Z17AgX presentan un efecto microbicida, sin embargo, el mayor efecto lo presenta la muestra Z17Ag09. Los resultados mostrados por esta muestra nos indican que esta muestra es un agente bactericida adecuado (7). Las nanopartículas de Ag afectan las

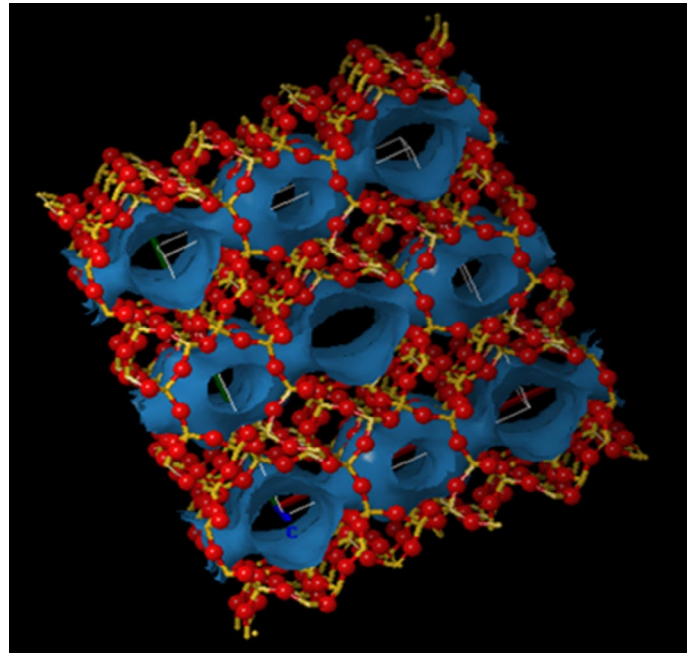


Figura 7. Estructura simulada en 3D de la zeolita clinoptilolita, se muestran los átomos de Si y O (pelotas amarillas y rojas, respectivamente) y el volumen interno de los canales (azul ligero)

paredes celulares y la actividad enzimática. Los cationes Ag^+ son agentes microbicidas a muy bajas concentraciones y no presentan un efecto adverso a la salud humana. El producto Nanoderma ha alcanzado un gran éxito comercial en la actualidad. Se puede adquirir en las farmacias Fleming de la BUAP (Fig. 8a) y también está disponible en algunas farmacias de los estados vecinos a Puebla, como el Estado de México, Morelos, Hidalgo, Veracruz y Yucatán. Además, se encuentra disponible en la plataforma de ventas en línea Amazon (Fig. 8b).

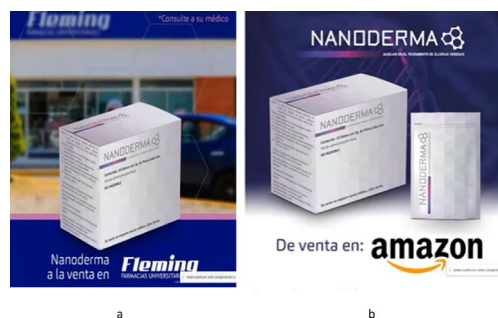


Figura 8. Nanoderma en venta en: a) Farmacias Fleming, BUAP, b) plataforma de ventas en línea Amazon

Cepas Gram positivas	Ztas Z17Ag	Diámetro de Inhibición, mm	Cepas Gram negativas	Ztas Z17Ag	Diámetro de Inhibición, mm
	01	10		01	11
Escherichia coli	03	10	<i>Sthaphylococcus epidermidis</i>	03	13
	06	12		06	14
	09	12		09	15
	01	11		01	10
Pseudomona aureoginosa	03	11	<i>Sthaphylococcus saprophyticus</i>	03	10
	06	14		06	13
	09	15		09	13
	01	10		01	11
Klepsiella pneumonie	03	10	<i>Sthaphylococcus aureus</i>	03	13
	06	11		06	14
	09	11		09	15
	01	11		01	-
Acinetobacter baumannii	03	14	Enterococcus faecalis	03	9
	06	16		06	11
	09	17		09	12

Tabla 1. Halos de inhibición producidos en cepas Gram positiva y Gram negativa en presencia de zeolitas intercambiadas con Ag (Z17AgX), método de Agar de difusión de disco

Conclusiones

Se ha obtenido el talco Nanoderma, el cual representa la primera transferencia tecnológica en la historia de la BUAP. La molécula de γ -sitoesterol es responsable del efecto llamado angiogénesis, el cual está asociado a la recuperación de las arterias en las ulceraciones de pie diabético. Dentro de los avances tecnológicos se propone la formación y estabilización de nanopartículas de plata en el área externa de zeolitas clinoptilolitas con un tamaño cercano a los 54 nm.

Referencias

1. C. C. Contreras-Weber, J. L. Flores-Saenz, Study of the anti-hyperglycemic effect of plants used antidiabetics. *Journal of Ethnopharmacology* 61 (1998) 101-110.
2. IDF, International Diabetes Federation, diabetes Atlas, 2013;6:160.
3. ENSANUT, National Health and Nutrition Survey. Mexican Government, web page; <http://ensanut.insp.mx/> (accessed: October, 2022) In Spanish.
4. M. A. Hernandez, F. Rojas, and M. A. Salgado, Nanopore organic-inorganic hybrid materials with properties of cell regeneration I. Physicochemical and morphological characterization" *MRS Online Proceedings Library* 14-87, (2012) 39–45.
5. M. A. Hernández, F. Rojas, R. Portillo, M. A. Salgado, V. Petranovskii, and K. Quiroz, Textural Properties of Hybrid Biomedical Materials Made from Extracts of *Tournefortia hirsutissima* L. Imbided and Deposited on Mesoporous

- and Microporous Materials," Journal of Nanomaterials, 2016 (2016), Article ID 1274817, 10 pages.
6. M. Pérez, 28 de abril de 2022, "Fármacos de origen académico" <https://www.facebook.com/perez/posts/123456789>.
7. M. A. Hernandez, M. A. Salgado, R. Portillo, V. Petranovskii, G. I. Hernández, J. D. Santamaria, and E. Rubio, Nanoparticles of γ -Sitoesterol and Ag on Clinoptilolite Zeolites, Journal of Nanomaterials, 2021 (2021), Article ID
8. M. A. Hernández, G. I. Hernández, R. Portillo, M. de los Á. Velasco, J. D. Santamaría, E. Rubio y V. Petranovskii, Influence of Chemical Pretreatment on the Adsorption of N₂ and O₂ in Ca-Clinoptilolite, Separations 2023, 13130. <https://doi.org/10.3390/separations10020130>.
9. Database of Zeolite Structures. Available online: <http://www.iza-structure.org/databases/> (accessed on 13 May 2022).
10. R. Balamurugan, V. Duraipandiyan, S. Ignacimuthu, Antidiabetic activity of γ -sitosterol isolated from Lippia nodiflora L. in streptozotocin induced diabetic rats, European Journal of Pharmacology 667 (2011) 410–418. 9959552, <https://doi.org/10.1155/2021/9959552>.
11. R. Balamurugan, V. Duraipandiyan, S. Ignacimuthu, Antidiabetic activity of γ -sitosterol isolated from Lippia nodiflora L. in streptozotocin induced diabetic rats, European Journal of Pharmacology 667 (2011) 410–418.