



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

Nanofibras electrohiladas compuestas
de biopolímeros y nanopartículas de
plata: potencial aplicación en el
tratamiento de úlceras de pie diabético

TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN

QUE PRESENTA

ABRIL BEATRIZ HERRERA MADERA

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

INGENIERA QUÍMICA

Asesora: María del Rocío Redón de la Fuente

Ciudad Universitaria, CDMX

2023





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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 la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO

Presidente Prof: **LOPEZ SERRANO RAMOS FRANCISCO**

Vocal: Prof: **LOPEZ AGUILAR JOSE ESTEBAN**

Secretario Prof: **REDON DE LA FUENTE MARIA DEL ROCIO**

Suplente 1 Prof: **MARTINEZ VITELA MARIO ALBERTO**

Suplente 2 Prof: **RODRIGUEZ ALEGRIA MARIA ELENA**

SITIO DONDE SE REALIZÓ EL TEMA

INSTITUTO DE CIENCIAS APLICADAS Y TECNOLOGÍA, UNAM

ASESORA DEL TEMA

DRA. MARÍA DEL ROCÍO REDÓN DE LA FUENTE

SUSTENTANTE

ABRIL BEATRIZ HERRERA MADERA

Agradecimientos

A mis papás Antonia Madera y Alberto Herrera por su infinito amor, comprensión y apoyo. Son lo más importante de mi vida y me llena de orgullo ser su hija.

A mi familia extendida Alma, Cinthya, Rodrigo, Víctor y en memoria de Higinio Herrera.

A la Dra. Ma. del Rocío Redón de La Fuente por su gran paciencia y motivación, así como su incansable esfuerzo para hacer de este proyecto una realidad. Nunca habría podido hacerlo sin su invaluable ayuda.

A mis compañeras de laboratorio del ICAT: Caterine, Citlalli y Enrique. Por ser una constante motivación y una muestra de compromiso y dedicación a los proyectos

- CONACyT: CF-MG-20191010144641770-140617 titulado "Desarrollo y fabricación de nuevos materiales poliméricos nanoestructurados para ingeniería de tejidos y liberación controlada de agentes terapéuticos"
- PAPIIT: IG100220 titulado "Síntesis y manufactura de nanoestructuras poliméricas para el desarrollo y fabricación de materiales biomédicos útiles en ingeniería de tejidos y liberación controlada de agentes terapéuticos"

También agradezco por brindarnos los recursos necesarios para que nuestro trabajo como grupo de investigación rinda frutos.

A mi mejor amiga Giselle González por ayudarme a superar mis inseguridades y hacerme creer en mí misma.

A mis amigos de la facultad: Arturo, Ariel, Ale, Alexa, Alejandro, Aldo, Álvaro, Dany, Diana, Isra, Miguel, Miri, Nat, Nolo, Ponchito, Sylvia y Lalo, Sarahí, Rubén, Victoria y Zai por los recuerdos más lindos de la carrera, los ratos en la pecera salvando el semestre y por hacer un equipo extraordinario.

A mis amigas Angie, Aly, Caro, Clau, Karlish, Karo, Juli, Max y Rafa por siempre hacerme un lugar en su corazón y estar al pendiente de mí a pesar de la distancia.

♡ gracias por todo ♡

Índice de contenido

Lista de abreviaturas	5
Introducción.....	6
Objetivos	7
Hipótesis	8
Desarrollo del tema	9
1. Pie diabético.....	9
2. Biopolímeros para el tratamiento de heridas.....	26
3. Nanopartículas de plata (AgNPs) y su uso como agente bactericida en apósitos	50
4. Electrohilado para la construcción de apósitos	63
5. Apósitos contruidos por electrohilado basados en biopolímeros con nanopartículas de plata y evaluación de su potencial uso en el tratamiento de pie diabético	83
6. Estudio de las propiedades fisicoquímicas y terapéuticas de apósitos muestra	92
Discusión	101
Conclusiones.....	105
Referencias.....	107
Índice de figuras.....	118
Índice de tablas	120

Lista de abreviaturas

ADN ácido desoxirribonucleico

AgNP nanopartículas de plata

AH ácido hialurónico

ATP adenosín trifosfato

CA ángulo de contacto

CS quitosano

DCM diclorometano

DMF N,N-dimetilformamida

ECM matriz extracelular

EH electrohilado

ES *electrospinning*: electrohilado en tambor rotatorio

HE tinción hematoxilina-eosina

MNP nanopartículas metálicas

MRSA *S. aureus* resistente a la meticilina

MTT tinte de tetrazolio

nm nanómetro

NP nanopartículas

PEO polietilenglicol

PHA polihidroxiclcanoatos

PLGA ácido poli(lactida-co-glicolida)

PVA alcohol polivinílico

TFA ácido trifluoroacético

UPD úlcera de pie diabético

WCR radio de contracción de la herida

WVP permeabilidad de vapor de agua

Planteamiento del problema

Parte vital del tratamiento de las úlceras de pie diabético (UPD) es el uso de apósitos funcionales con propiedades fisicoquímicas y biológicas ajustadas a las necesidades de la herida. Debido a los problemas metabólicos causados por esta enfermedad, las UPD tienden a quedar estancadas en el proceso de cicatrización, dejando lugar a heridas crónicas, susceptibles a infecciones y en riesgo latente de amputación, la cual es un agravante del padecimiento y, además de aumentar la mortalidad, disminuye considerablemente la calidad de vida de quienes son afectados.

Para prevenir y tratar la infección en estas heridas, se debe recurrir a alternativas que no causen resistencia, debido a que las heridas suelen infectarse en condiciones intrahospitalarias y, en general, las bacterias que suelen causar las infecciones en el pie diabético son aquellas que han desarrollado cierto nivel de resistencia a los antibióticos. La crisis de resistencia a los antibióticos ha abierto las puertas a la investigación de sustancias con propiedades antimicrobianas, entre ellas la plata, la cual en su forma iónica ha sido utilizada desde la antigüedad, pero su elevada toxicidad cuando ha sido expuesta en altas concentraciones en el organismo ha sido un obstáculo para su aplicación en gran escala en la actualidad. No obstante, el desarrollo de nanomateriales, en especial nanopartículas, propone una alternativa que permite a la plata ser empleada con fines terapéuticos sin causar efectos secundarios.

Para extender el uso de apósitos con propiedades ajustables es necesario proponer métodos de fabricación eficientes, escalables, de bajo costo y alta reproducibilidad. El electrohilado ofrece un intervalo de posibilidades prometedoras que pueden resultar adecuadas para aplicaciones en el tratamiento de heridas. El electrohilado es una técnica sofisticada y eficiente que provee un método de bajo

costo, escalable y flexible para desarrollar materiales de curación a partir de una gran variedad de sustancias naturales y/o sintéticas.

El tratamiento de úlceras de pie diabético requiere capacidades especializadas de los apósitos, y encontrar el método más adecuado en términos del material a emplearse, las condiciones de síntesis e incrustación de las nanopartículas de plata es imperativo para dar inicio al escalamiento de estos materiales para su aplicación clínica.

Objetivos

Objetivo general

Encontrar los métodos más efectivos para desarrollar un apósito que cumpla con las características para tratar específicamente el pie diabético a partir de biopolímeros, partículas de plata y electrohilado.

Objetivos particulares

- Explicar las particularidades del tratamiento de pie diabético, los riesgos de infección y las bacterias que las causan en su mayoría, las condiciones ideales de la herida para su correcta cicatrización.
- Explicar la naturaleza de los biopolímeros y sus características principales, ventajas y desventajas de su uso en apósitos para heridas crónicas, la sinergia entre ellos y las nanopartículas de plata.
- Proponer el uso de nanopartículas de plata como agentes antimicrobianos, sus propiedades y la prevención de efectos tóxicos para su aplicación segura.
- Estudiar la técnica de electrohilado y los parámetros que se pueden manipular para construir un apósito efectivo para los requerimientos de una herida de pie diabético.

Hipótesis

Se sabe que, las nanofibras fabricadas con electrohilado tienen un gran potencial de aplicación para apósitos de pie diabético, los biopolímeros son materiales compatibles con esta técnica. Y que, las nanopartículas de plata son efectivos agentes antibacterianos que proporcionan una alternativa a los antibióticos que no causa resistencia y al tener un nivel más bajo de concentración que evita su acumulación en el organismo y menor toxicidad, son más adecuadas en su aplicación clínica.

Por lo que se espera que exista una combinación de materiales y un método óptimo que cumpla con los requisitos específicos que un apósito debe tener para tratar el pie diabético, ya que prevenir la infección y promover la regeneración del tejido son clave para evitar amputación y mejorar el tratamiento de esta enfermedad.

Desarrollo del tema

1. PIE DIABÉTICO

Diabetes

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, aproximadamente 422 millones de adultos vivían con diabetes en 2014. Para 2021, este número se disparó en un 27% a 537 millones de personas. Se prevé que este número aumente a 643 millones en 2030. La mortalidad de la diabetes aumentó a un ritmo inusitado, al pasar de 1.5 millones de muertes en 2012 a 6.7 millones en 2021, triplicando su mortalidad en menos de diez años.^{1 2}

Más de un 40% de las muertes por diabetes ocurren antes de alcanzar los 70 años. La *diabetes mellitus* tipo 2 corresponde al 90% de los pacientes diabéticos y está asociada estrechamente con la obesidad y la resistencia a la insulina. Esta enfermedad compleja es especialmente agotadora para los sistemas de salud alrededor del mundo debido a que ataca diversos órganos y sistemas, especialmente debido a su asociación con complicaciones micro y macro vasculares, lo cual lleva a desórdenes metabólicos, eventos cardiovasculares, neuropatías, retinopatías, insuficiencia renal, alteraciones del sistema inmune y síndrome de pie diabético.³

La diabetes mellitus aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) y ciertos estudios sugieren que un historial de ulceración del pie diabético

¹ World Health Organization, *Global Report on Diabetes* (Geneva: World Health Organization, 2016), <https://apps.who.int/iris/handle/10665/204871>. consultado el 20 de septiembre del 2022

² “Diabetes Atlas | Tenth Edition”, International Diabetes Federation, 2022, <https://diabetesatlas.org/>. consultado el 16 de septiembre del 2022

³ Isa Dietrich *et al.*, “The Diabetic Foot as a Proxy for Cardiovascular Events and Mortality Review”, *Current Atherosclerosis Reports* 19, núm. 11 (noviembre de 2017): 44, <https://doi.org/10.1007/s11883-017-0680-z>.

incrementa el riesgo de mortalidad.^{4 5 6 7 8 9} El riesgo de desarrollar ulceración del pie diabético en algún momento de la vida oscila entre el 15 y el 25%. Es posible que la presencia de úlceras de pie diabético actúe en sinergia con otros factores de riesgo cardiovascular y de insuficiencia renal, y sea atribuible a la mortalidad aumentada, así como secuelas inflamatorias asociadas con la ulceración. Además, se estima que hasta un 20% de pacientes con úlceras de pie diabético requieren una amputación y, que casi un 85% de las amputaciones están precedidas por úlceras.¹⁰

Clasificación

El síndrome de pie diabético se clasifica en dos tipos principales

- a. Pie diabético neuropático, donde la neuropatía periférica domina.
- b. Pie diabético neuro isquémico, donde la enfermedad vascular opresiva es el factor principal, aunque la neuropatía está presente.

⁴ José Antonio Rubio, Sara Jiménez, y José Luis Lázaro-Martínez, “Mortality in Patients with Diabetic Foot Ulcers: Causes, Risk Factors, and Their Association with Evolution and Severity of Ulcer”, *Journal of Clinical Medicine* 9, núm. 9 (el 18 de septiembre de 2020): 3009, <https://doi.org/10.3390/jcm9093009>.

⁵ Juliette van Baal *et al.*, “Mortality Associated With Acute Charcot Foot and Neuropathic Foot Ulceration”, *Diabetes Care* 33, núm. 5 (el 1 de mayo de 2010): 1086–89, <https://doi.org/10.2337/dc09-1428>.

⁶ O. Nelzén, D. Bergqvist, y A. Lindhagen, “Long-Term Prognosis for Patients with Chronic Leg Ulcers: A Prospective Cohort Study”, *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 13, núm. 5 (mayo de 1997): 500–508, [https://doi.org/10.1016/S1078-5884\(97\)80179-7](https://doi.org/10.1016/S1078-5884(97)80179-7).

⁷ S. Saluja *et al.*, “Foot Ulceration and Its Association with Mortality in Diabetes Mellitus: A Meta-analysis”, *Diabetic Medicine* 37, núm. 2 (febrero de 2020): 211–18, <https://doi.org/10.1111/dme.14151>.

⁸ Adriana Laclé y Luis F. Valero-Juan, “Diabetes-Related Lower-Extremity Amputation Incidence and Risk Factors: A Prospective Seven-Year Study in Costa Rica”, *Revista Panamericana de Salud Pública* 32, núm. 3 (septiembre de 2012): 192–98, <https://doi.org/10.1590/S1020-49892012000900004>.

⁹ J. R. W. Brownrigg *et al.*, “The Association of Ulceration of the Foot with Cardiovascular and All-Cause Mortality in Patients with Diabetes: A Meta-Analysis”, *Diabetologia* 55, núm. 11 (noviembre de 2012): 2906–12, <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2673-3>.

¹⁰ P. W. Moxey *et al.*, “Lower Extremity Amputations - a Review of Global Variability in Incidence: Lower Extremity Amputations-a Global Review”, *Diabetic Medicine* 28, núm. 10 (octubre de 2011): 1144–53, <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03279.x>.

La neuropatía conduce a fisuras, ampollas, articulación neuropática (Charcot), edema neuropático y necrosis digital. La isquemia provoca dolor en reposo, ulceración en los márgenes del pie, necrosis digital y gangrena. La diferenciación entre estas entidades es esencial porque sus complicaciones son diferentes y requieren diferentes estrategias terapéuticas.¹¹

El Sistema de Clasificación de Heridas de la Universidad de Texas es la clasificación más aceptable (Tabla 1-1).

Tabla 1-1. Sistema de clasificación de heridas de pie diabético.¹²

Etapa	Descripción
Etapa A	Sin infección ni isquemia
Etapa B	Infección presente
Etapa C	Isquemia presente
Etapa D	Infección e isquemia presentes
Grado	Descripción
Grado 0	Herida epitelial
Grado 1	Herida superficial
Grado 2	Herida penetra al tendón o cápsula
Grado 3	Herida penetra al hueso o articulación

¹¹ Michael E. Edmonds y Alethea V. M. Foster, *Managing the Diabetic Foot*, 2nd ed (Malden, Mass: Blackwell publicado, 2005). Pp. 165-170

¹² S. O. Oyibo *et al.*, "A Comparison of Two Diabetic Foot Ulcer Classification Systems: The Wagner and the University of Texas Wound Classification Systems", *Diabetes Care* 24, núm. 1 (enero de 2001): 84–88, <https://doi.org/10.2337/diacare.24.1.84>.

Causas de úlceras de pie diabético

El desarrollo de úlceras de pie diabético está asociado con neuropatías y/o enfermedad arterial periférica que se presenta en las extremidades inferiores de un paciente con diabetes. La tríada clásica del pie diabético es neuropatía, isquemia e infección.^{13 14} Existen varios factores de riesgo para el desarrollo de estas úlceras, siendo la más importante la neuropatía periférica sensorial, seguida de la enfermedad vascular periférica. La proporción de lesiones de origen neuropático, neuro isquémico y puramente isquémico es de 54, 36 y 10%, respectivamente. ¹⁵

Las úlceras de pie diabético son el resultado de múltiples causas, entre las cuales destacan la neuropatía periférica, donde niveles altos persistentes de glucosa en la sangre causan daños a los nervios de las extremidades, a la cual se le atribuye la pérdida de sensibilidad, y la isquemia, derivada de la enfermedad cardiovascular periférica, caracterizada por el estrechamiento de las arterias debido a depósitos de grasa con la subsiguiente reducción del flujo sanguíneo, limita la cicatrización de las lesiones. La neuropatía periférica sensitivo motora diabética es una complicación común de la *diabetes mellitus*, derivada de alteraciones metabólicas y cardiovasculares secundarias a la hiperglucemia crónica. Ésta comienza de forma bilateral en los dedos de los pies hasta progresar y alcanzar toda el área de las extremidades inferiores, y un síntoma característico de esta neuropatía es la pérdida de sensación en el área afectada, la cual exacerba el desarrollo de ulceraciones, ya que, al producirse un traumatismo en la parte afectada, el paciente no puede detectar la lesión en sus extremidades inferiores. Las causas más comunes de traumatismos que resultan en pie diabético es el uso

¹³ S Syafril, "Pathophysiology Diabetic Foot Ulcer", *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science* 125 (marzo de 2018): 012161, <https://doi.org/10.1088/1755-1315/125/1/012161>.

¹⁴ Sharad P. Pendsey, "Understanding diabetic foot", *International Journal of Diabetes in Developing Countries* 30, núm. 2 (2010): 75–79, <https://doi.org/10.4103/0973-3930.62596>.

¹⁵ Roger E. Pecoraro, Gayle E Reiber, y Ernest M Burgess, "Pathways to Diabetic Limb Amputation: Basis for Prevention", *Diabetes Care* 13, núm. 5 (el 1 de mayo de 1990): 513–21, <https://doi.org/10.2337/diacare.13.5.513>.

de calzado no adecuado, desgaste anormal de las áreas de presión interna derivadas de una mala postura, y la presencia de objetos extraños.¹⁶ Como resultado, muchas heridas pasan desapercibidas y empeoran progresivamente a medida que el área afectada está sujeta continuamente a presión y a fuerzas de corte al andar y levantar peso.

Además, la neuropatía autonómica hace que la producción de sudor se vea reducida, lo que ocasiona resequedad en la piel y susceptibilidad a fisuras, lo cual promueve el desarrollo de infecciones.¹⁷

El deterioro en los mecanismos metabólicos causados por la *diabetes mellitus* incrementa el riesgo de infección e impide la cicatrización correcta de la herida debido a una disminución en la respuesta celular y del factor de crecimiento, así como una reducción en la irrigación sanguínea periférica y de la angiogénesis (formación de nuevos vasos sanguíneos) local.

La Figura 1-1 resume las rutas de causa de pie diabético y sus posibles complicaciones hasta la amputación. Cabe resaltar que el pie diabético es consecuencia de una combinación de factores de riesgo derivados de la *diabetes*, y que la mala cicatrización de la herida es la causa principal de amputación junto con la osteomielitis. Esto señala la importancia de la cicatrización y el tratamiento efectivo de las úlceras, así como la prevención de infecciones que impidan la recuperación y propicien complicaciones como la bacteriemia y la osteomielitis.

¹⁶ Gayle E. Reiber *et al.*, “Causal Pathways for Incident Lower-Extremity Ulcers in Patients with Diabetes from Two Settings.”, *Diabetes Care* 22, núm. 1 (el 1 de enero de 1999): 157–62, <https://doi.org/10.2337/diacare.22.1.157>.

¹⁷ Gordon Sloan, Dinesh Selvarajah, y Solomon Tesfaye, “Pathogenesis, Diagnosis and Clinical Management of Diabetic Sensorimotor Peripheral Neuropathy”, *Nature Reviews Endocrinology* 17, núm. 7 (julio de 2021): 400–420, <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00496-z>.

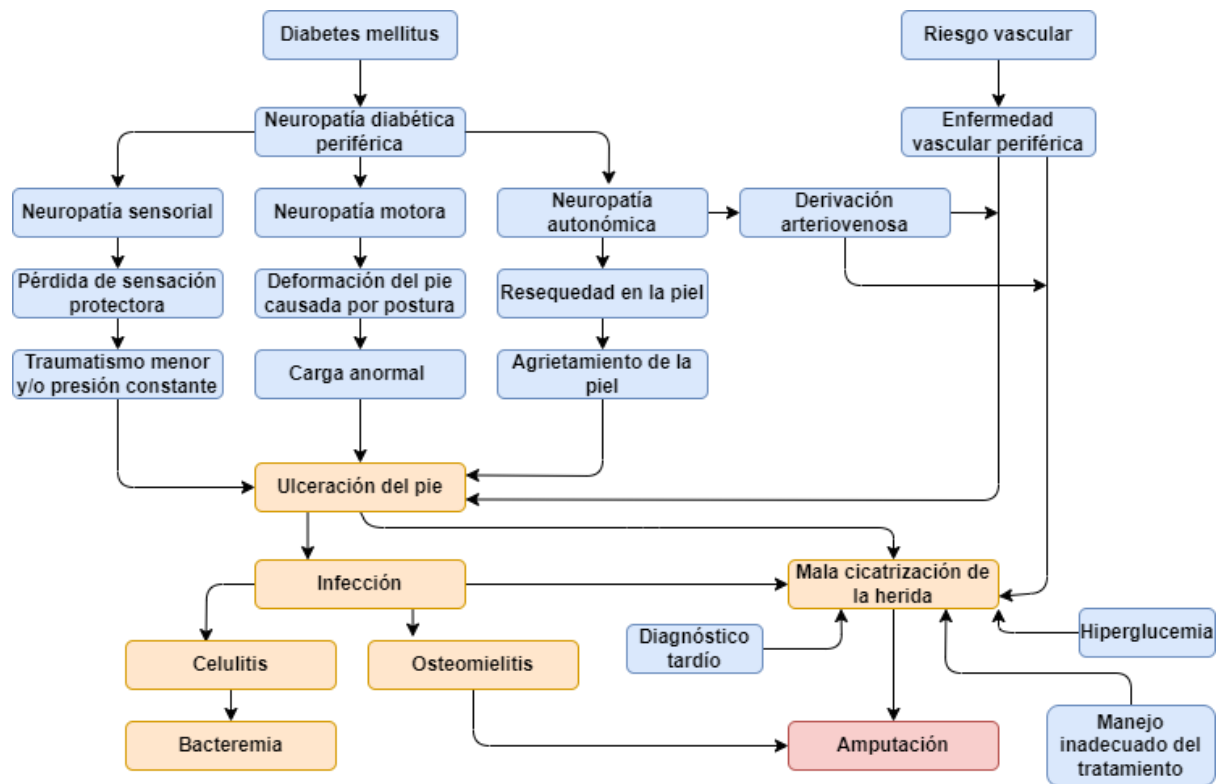


Figura 1-1. Diagrama que presenta las posibles rutas a ulceración del pie diabético y amputación. Adaptado de [18].

Infección en el pie diabético

La infección en el pie diabético es una condición común debido a que la diabetes afecta la función de los macrófagos y neutrófilos¹⁹, y ésta amenaza a la extremidad debido a que las consecuencias de una infección profunda en el pie diabético son más serias que en otro lado del cuerpo, principalmente debido a ciertas peculiaridades anatómicas²⁰. El pie tiene varios compartimentos, los cuales se comunican entre sí, haciendo que la infección se propague de uno a otro, y la pérdida de sensación en la extremidad permite que el paciente continúe andando, facilitando aún más su difusión. Por otro lado, el pie también contiene tejidos

¹⁸ *Ibid.*, pág. 403

¹⁹ Vincent Falanga, "Wound Healing and Its Impairment in the Diabetic Foot", *The Lancet* 366, núm. 9498 (noviembre de 2005): 1736–43, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67700-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67700-8).

²⁰ *Ibid.*, Pendsey, "Understanding diabetic foot". 75 (véase cap. 1 pág. 12)

blandos que no pueden resistir la infección, como la aponeurosis plantar, los tendones, las vainas musculares y la fascia.²¹

El mecanismo de defensa también se ve afectado debido a los desórdenes metabólicos que conllevan complicaciones de la diabetes. Una infección del pie diabético puede convertirse en una amenaza para la extremidad cuando ésta se prolonga y hay evidencia de toxicidad sistémica en el paciente. Si no se recurre a un manejo temprano de infecciones leves o a un manejo agresivo en aquellas más amenazantes, se corre el riesgo de pérdida de la extremidad por amputación. Al principio la infección puede parecer trivial, pero tiene potencial de progresar en una afección que amenace la extremidad o incluso la vida, ya que, si no se cuenta con un manejo adecuado, la infección puede llevar rápidamente a la amputación del miembro, sobre todo en casos donde existe la combinación de isquemia e infección preexistente.

Los agentes infecciosos más comunes entre pacientes diabéticos incluyen bacterias Grampositivas como *S. aureus*, *estreptococos hemolíticos B*, bacterias Gramnegativas como *P. aeruginosa*, *Klebsiella*, *E. coli*, y anaerobias como las del género *Clostridium*. (Tabla 2-1)

Tabla 1-2. Bacterias aisladas del pie diabético.²²

Grampositivas	Gramnegativas
<i>Staphylococcus aureus</i>	Proteus
Streptococcus (principalmente grupo B)	Klebsiella
Enterococcus	Enterobacter
Anaeróbicas	<i>Escherichia coli</i>
Bacteroides	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Clostridium	Citrobacter
Peptostreptococcus	<i>Morganella morganii</i>
Peptococcus	Serratia
	Acinetobacter

²¹ Sharad Pendsey, *Diabetic Foot: A Clinical Atlas* (London, New York: Martin Dunitz ; Distributed in the USA by Fulfillment Center, Taylor & Francis, 2004). Pp. 111-125

²² *Ibid.*, Edmonds y Foster, *Managing the Diabetic Foot*. Pp.75-77 (véase cáp. 1 pág. 11)

Aproximadamente el 70% de los aislamientos bacterianos en las úlceras de pie diabético son bacterias Gram-positivas, y *S. aureus* corresponde a más del 35% de los aislamientos.^{23 24} Además, se presentan organismos resistentes a los antibióticos, por ejemplo, *S. aureus* resistente a la metilina (MRSA) en pacientes que han recibido terapia de antibióticos previamente.^{25 26 27 28}

Las infecciones causadas por organismos resistentes a múltiples antibióticos han adquirido importancia en tiempos recientes debido a su prevalencia incrementada en casos de pie diabético y sus posibles consecuencias. Esto aumenta la relevancia en la búsqueda de alternativas para tratar la infección de pie diabético que no causen resistencia en bacterias conocidas por su alta incidencia en hospitales y que son altamente propensas a desarrollar resistencia a los antibióticos de amplio espectro. Existe evidencia de que las infecciones de pie diabético causadas por bacterias resistentes a los antibióticos están asociadas a una incidencia mayor de amputación (35.6% *versus* 11.2% en infecciones no causadas por bacterias resistentes a los antibióticos).²⁹ Además, las úlceras de pie diabético infectadas han reportado tiempo de curación mayor que aquellas no

²³ P. van Battum *et al.*, “Differences in Minor Amputation Rate in Diabetic Foot Disease throughout Europe Are in Part Explained by Differences in Disease Severity at Presentation: Minor Amputation Rate in Diabetic Foot Disease”, *Diabetic Medicine* 28, núm. 2 (febrero de 2011): 199–205, <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.03192.x>.

²⁴ J.-L. Richard *et al.*, “Risk Factors and Healing Impact of Multidrug-Resistant Bacteria in Diabetic Foot Ulcers”, *Diabetes & Metabolism* 34, núm. 4 (septiembre de 2008): 363–69, <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2008.02.005>.

²⁵ N. Tentolouris *et al.*, “Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus: An Increasing Problem in a Diabetic Foot Clinic”, *Diabetic Medicine* 16, núm. 9 (septiembre de 1999): 767–71, <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.1999.00132.x>.

²⁶ *Ibid.*, Pendsey, *Diabetic Foot*. Pp. 77-79 (véase cáp. 1 pp. 12,14)

²⁷ A. Hartemann-Heurtier *et al.*, “Diabetic Foot Ulcer and Multidrug-Resistant Organisms: Risk Factors and Impact: Original Article”, *Diabetic Medicine* 21, núm. 7 (julio de 2004): 710–15, <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2004.01237.x>.

²⁸ *Ibid.*, Richard *et al.*, “Risk Factors and Healing Impact of Multidrug-Resistant Bacteria in Diabetic Foot Ulcers”. Pp. 363-67

²⁹ *Ibid.*, pág. 365

infectadas, junto con un riesgo hasta once veces mayor de amputación^{30 31}, sin embargo, no existe relación entre la presencia de bacterias resistentes y un tiempo mayor de curación de la herida.^{32 33}

Complicaciones de pie diabético e importancia del tratamiento

Los pacientes con síndrome de pie diabético presentan una mortalidad de más del doble comparada con la de diabéticos sin úlceras. Además, la tasa de mortalidad a 5 años post amputatoria se estima en 39-68%, la cual es comparable con cánceres agresivos o insuficiencia cardiaca congestiva avanzada.^{34 35 36} Por otra parte, la mortalidad de pacientes post amputatorios es del doble comparada con pacientes diabéticos que no han sido amputados, sin importar su edad, tipo de diabetes y duración de la enfermedad.³⁷ Por lo tanto, el síndrome de pie diabético es considerado precursor de eventos cardiovasculares y mortalidad, debido a que existe una fuerte correlación entre ambos. La mayoría de los pacientes con pie diabético necesitarán amputación dentro de los primeros cuatro años del

³⁰ Gianmarco Matta-Gutiérrez *et al.*, “The Influence of Multidrug-Resistant Bacteria on Clinical Outcomes of Diabetic Foot Ulcers: A Systematic Review”, *Journal of Clinical Medicine* 10, núm. 9 (el 1 de mayo de 2021): 1948, <https://doi.org/10.3390/jcm10091948>.

³¹ *Ibid.*, Oyibo *et al.*, “A Comparison of Two Diabetic Foot Ulcer Classification Systems”. Pp.86-88 (véase cap. 1 pág. 11)

³² *Ibid.*, Hartemann-Heurtier *et al.*, “Diabetic Foot Ulcer and Multidrug-Resistant Organisms”. Pp. 710-712 (véase cap. 1 pág. 16)

³³ *Ibid.*, Richard *et al.*, “Risk Factors and Healing Impact of Multidrug-Resistant Bacteria in Diabetic Foot Ulcers”. Pp. 368-69 (véase cap. 1 pág. 16)

³⁴ Maren Volmer-Thole y Ralf Lobmann, “Neuropathy and Diabetic Foot Syndrome”, *International Journal of Molecular Sciences* 17, núm. 6 (el 10 de junio de 2016): 917, <https://doi.org/10.3390/ijms17060917>.

³⁵ N. K. Chammas, R. L. R. Hill, y M. E. Edmonds, “Increased Mortality in Diabetic Foot Ulcer Patients: The Significance of Ulcer Type”, *Journal of Diabetes Research* 2016 (2016): 1–7, <https://doi.org/10.1155/2016/2879809>.

³⁶ *Ibid.*, Dietrich *et al.*, “The Diabetic Foot as a Proxy for Cardiovascular Events and Mortality Review”. (véase cap. 1 pág. 9)

³⁷ E.J. Boyko *et al.*, “Increased Mortality Associated with Diabetic Foot Ulcer”, *Diabetic Medicine* 13, núm. 11 (noviembre de 1996): 967–72, [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9136\(199611\)13:11<967::AID-DIA266>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9136(199611)13:11<967::AID-DIA266>3.0.CO;2-K).

diagnóstico inicial. Comparado con pacientes no diabéticos, la incidencia de amputación es aproximadamente 30 o 40 veces más alta en pacientes con *diabetes mellitus*. El síndrome de pie diabético es responsable del 80% de amputaciones no causadas por trauma.³⁸

La amputación del pie diabético se presenta por una gran variedad de razones, tales como la edad, tiempo con la enfermedad, hiperglucemia prolongada, tabaquismo, alcoholismo, la presencia de infecciones, neuropatía periférica y úlceras vasculares previas, que, junto con un mal control metabólico de la enfermedad, constituyen algunos factores de riesgo para la amputación. Los principales factores predictivos de riesgo de amputación son la presencia de úlcera y el tabaquismo^{39 40}

La mayoría de las amputaciones derivadas del pie diabético son debido a que se desarrolla una úlcera que no logra curarse. Se ha demostrado que alrededor del 90% de las personas con amputación en extremidades inferiores tuvieron antecedentes de síndrome de pie diabético.⁴¹

³⁸ *Ibid.*, Pp. 970-71

³⁹ Alessandra M. Mantovani *et al.*, "Relationship between Amputation and Risk Factors in Individuals with Diabetes Mellitus: A Study with Brazilian Patients", *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 11, núm. 1 (enero de 2017): 47–50, <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2016.08.002>.

⁴⁰ *Ibid.*, Laclé y Valero-Juan, "Diabetes-Related Lower-Extremity Amputation Incidence and Risk Factors". Pág. 194 (véase cap. 1 pág. 10)

⁴¹ *Ibid.*, Reiber *et al.*, "Causal Pathways for Incident Lower-Extremity Ulcers in Patients with Diabetes from Two Settings." Pp. 517-20 (véase cap. 1 pág. 13)

Manejo y tratamiento de úlceras de pie diabético

El proceso normal de cicatrización de una herida implica una etapa de inflamación, angiogénesis (formación de nuevos vasos sanguíneos) y remodelación de la matriz extracelular que repara la capa dermal de la piel.^{42 43} Sin embargo, en casos de úlcera de pie diabético, la reparación de heridas se estanca en la etapa de inflamación debido a una sobreabundancia de macrófagos inflamatorios⁴⁴, por lo que no se lleva a cabo el proceso normal de cicatrización, resultando en una herida crónica.⁴⁵ (Fig. 1-2).

Entre los factores intrínsecos a la biología de la herida crónica en *diabetes* que impiden la correcta cicatrización incluyen una función defectuosa de los leucocitos, producción anormal del factor de crecimiento, reducción en la actividad de los fibroblastos, angiogénesis reducida, aumento en la apoptosis de queratinocitos producción desbalanceada de metaloproteinasas de matriz (MMP).⁴⁶
^{47 48} El tratamiento estándar consiste en la debridación de la herida, liberar el pie de

⁴² Jie Li, Juan Chen, y Robert Kirsner, "Pathophysiology of Acute Wound Healing", *Clinics in Dermatology* 25, núm. 1 (el 1 de enero de 2007): 9–18, <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2006.09.007>.

⁴³ Geoffrey C. Gurtner *et al.*, "Wound Repair and Regeneration", *Nature* 453, núm. 7193 (el 15 de mayo de 2008): 314–21, <https://doi.org/10.1038/nature07039>.

⁴⁴ Shin-ichiro Okizaki *et al.*, "Suppressed Recruitment of Alternatively Activated Macrophages Reduces TGF- β 1 and Impairs Wound Healing in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice", *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie* 70 (marzo de 2015): 317–25, <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2014.10.020>.

⁴⁵ Mayland Chang y Trung T. Nguyen, "Strategy for Treatment of Infected Diabetic Foot Ulcers", *Accounts of Chemical Research* 54, núm. 5 (el 2 de marzo de 2021): 1080–93, <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.0c00864>.

⁴⁶ Lisa N. Kasiewicz y Kathryn A. Whitehead, "Recent Advances in Biomaterials for the Treatment of Diabetic Foot Ulcers", *Biomaterials Science* 5, núm. 10 (el 26 de septiembre de 2017): 1962–75, <https://doi.org/10.1039/c7bm00264e>.

⁴⁷ Miriam A. M. Loot *et al.*, "Fibroblasts Derived from Chronic Diabetic Ulcers Differ in Their Response to Stimulation with EGF, IGF-I, BFGF and PDGF-AB Compared to Controls", *European Journal of Cell Biology* 81, núm. 3 (marzo de 2002): 153–60, <https://doi.org/10.1078/0171-9335-00228>.

⁴⁸ M. A. Loots *et al.*, "Differences in Cellular Infiltrate and Extracellular Matrix of Chronic Diabetic and Venous Ulcers versus Acute Wounds", *The Journal of Investigative Dermatology* 111, núm. 5 (noviembre de 1998): 850–57, <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.1998.00381.x>.

cualquier peso y controlar la infección en caso de existir.^{49 50} Las características de la úlcera y el estado de los vasos sanguíneos determinan la curación en gran medida.⁵¹

La infección de pie diabético debe ser tratada de forma agresiva, debido a su potencial amenaza para la extremidad. Las infecciones superficiales deben ser tratadas con debridación, antibióticos orales y aplicación de apósitos regulares.

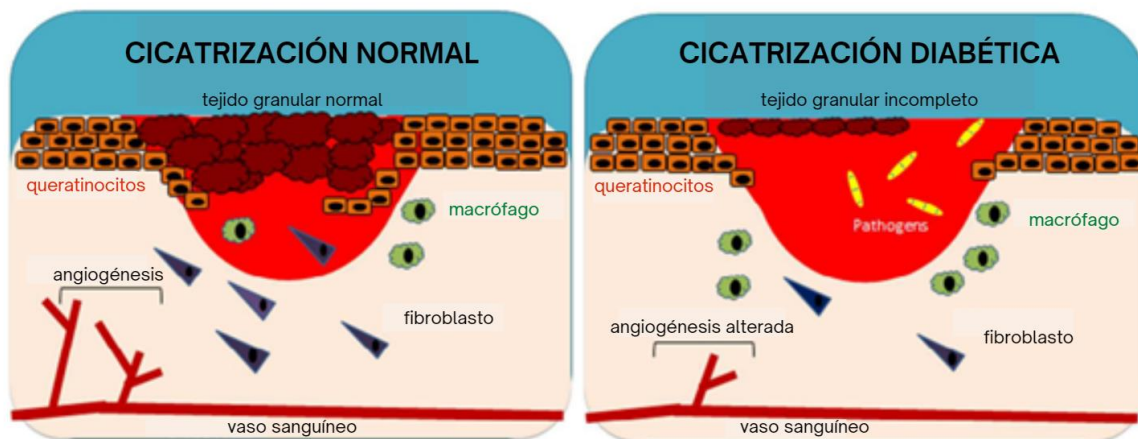


Figura 1-2. Diferencias entre el proceso de cicatrización de heridas normales y heridas en pacientes diabéticos. Imagen tomada y adaptada de [52]

Función del apósito en el tratamiento de las úlceras del pie diabético

Las heridas sanan más rápido y frecuentemente con menos complicaciones cuando se encuentran en un ambiente húmedo. La humedad es un factor importante para

⁴⁹ Andrew J. M. Boulton *et al.*, "Diagnosis and Management of Diabetic Foot Complications" 2018, núm. 2 (octubre de 2018):110-21, <https://doi.org/10.2337/db20182-1>.

⁵⁰ Kleopatra Alexiadou y John Doupis, "Management of Diabetic Foot Ulcers", *Diabetes Therapy* 3, núm. 1 (diciembre de 2012): 4, <https://doi.org/10.1007/s13300-012-0004-9>.

⁵¹ *Ibid.*, Saluja *et al.*, "Foot Ulceration and Its Association with Mortality in Diabetes Mellitus". Pp. 212-14 (véase cap. 1 pág. 10)

⁵² Hariharan Ezhilarasu *et al.*, "Nanoparticle-Based Therapeutic Approach for Diabetic Wound Healing", *Nanomaterials* 10, núm. 6 (junio de 2020): 1234, <https://doi.org/10.3390/nano10061234>.

inducir la proliferación y migración de fibroblastos y queratinocitos, así como la producción de colágeno, lo cual reduce la formación de cicatrices.

Los apósitos constituyen una herramienta eficaz para promover esta condición, especialmente en el tratamiento del pie diabético, cuya capacidad de cicatrización se ve afectada por diversos factores mencionados anteriormente.

El apósito ideal debe estar libre de agentes contaminantes, ser capaz de remover exceso de exudados y componentes tóxicos, mantener un ambiente húmedo en la interfase apósito-herida, ser impermeable a microorganismos, permitir el intercambio gaseoso y ser de fácil remoción y bajo costo.⁵³ Por consiguiente, existe una lista de propiedades deseadas para cumplir con las funciones esperadas del apósito, entre ellas la absorbencia, porosidad y la capacidad de mantener un estado constante de esterilización. Es posible desarrollar y optimizar diferentes materiales biocompatibles para apósitos con distintas propiedades fisicoquímicas, para cumplir con las necesidades para una etapa en particular del proceso de curación de una herida.⁵⁴

Uno de los objetivos principales del apósito en el pie diabético es limitar la acumulación de fluidos y al mismo tiempo mantener la hidratación necesaria en la superficie de la herida. Otro factor para considerar es el grosor del material, para que no ocupe demasiado espacio en el calzado del paciente,⁵⁵ así como ser resistente a las fuerzas del movimiento constante. Sin embargo, la función del apósito puede ir más allá que ser una barrera para proteger la herida y convertirse en un dispositivo que promueva la cicatrización del pie diabético al convertirse en un sistema medicado que administre potenciadores de la cicatrización y sustancias

⁵³ K. G. Harding, V. Jones, y P. Price, "Topical Treatment: Which Dressing to Choose", *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 16, núm. S1 (2000): S47–50, [https://doi.org/10.1002/1520-7560\(200009/10\)16:1+<::AID-DMRR133>3.0.CO;2-Q](https://doi.org/10.1002/1520-7560(200009/10)16:1+<::AID-DMRR133>3.0.CO;2-Q).

⁵⁴ Margaret A. Fonder *et al.*, "Treating the Chronic Wound: A Practical Approach to the Care of Nonhealing Wounds and Wound Care Dressings", *Journal of the American Academy of Dermatology* 58, núm. 2 (febrero de 2008): 185–206, <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2007.08.048>.

⁵⁵ William J. Jeffcoate, Patricia Price, y Keith G. Harding, "Wound Healing and Treatments for People with Diabetic Foot Ulcers", *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 20, núm. S1 (2004): S78–89, <https://doi.org/10.1002/dmrr.476>.

terapéuticas.⁵⁶ La selección del material del apósito es parte importante del manejo de la herida del pie diabético, debido a que las necesidades de la herida evolucionan conforme el proceso de curación lo hace.⁵⁷

Apósitos usados en el tratamiento de úlceras de pie diabético

En términos generales y de acuerdo con sus tipos y características principales, los apósitos más comúnmente usados para úlceras de pie diabético pueden ser clasificados de la siguiente forma:

a. Hidrocoloides

Estos sistemas son apósitos de tipo húmedo que consisten en un material de respaldo y una capa con partículas hidrofílicas/coloidales que pueden contener geles biocompatibles de origen proteico o de polisacáridos.⁵⁸ Al entrar en contacto con el exudado de la herida, pueden absorberlo y crear un ambiente húmedo.⁵⁹

Sin embargo, el uso de apósitos hidrocoloides no se recomienda en heridas infectadas debido a la posibilidad de existencia de un ambiente excesivamente húmedo e hipóxico, lo cual resulta contraproducente.^{60 61} Por lo tanto, el uso de

⁵⁶ Liane I.F. Moura *et al.*, “Recent Advances on the Development of Wound Dressings for Diabetic Foot Ulcer Treatment—A Review”, *Acta Biomaterialia* 9, núm. 7 (julio de 2013): 7093–7114, <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2013.03.033>.

⁵⁷ J. R. Hilton *et al.*, “Wound Dressings in Diabetic Foot Disease”, *Clinical Infectious Diseases* 39, núm. 2 (el 1 de agosto de 2004): S100–103, <https://doi.org/10.1086/383270>.

⁵⁸ L. L. Lloyd *et al.*, “Carbohydrate Polymers as Wound Management Aids”, *Carbohydrate Polymers* 37, núm. 3 (el 1 de noviembre de 1998): 315–22, [https://doi.org/10.1016/S0144-8617\(98\)00077-0](https://doi.org/10.1016/S0144-8617(98)00077-0).

⁵⁹ Jo C Dumville *et al.*, “Hydrocolloid Dressings for Healing Diabetic Foot Ulcers”, ed. The Cochrane Collaboration, *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, núm. 8 (el 15 de febrero de 2012): 1–16, <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009099.pub2>.

⁶⁰ Joshua S. Boateng *et al.*, “Wound Healing Dressings and Drug Delivery Systems: A Review”, *Journal of Pharmaceutical Sciences* 97, núm. 8 (agosto de 2008): 2892–2923, <https://doi.org/10.1002/jps.21210>.

⁶¹ A. V. M. Foster, S. Spencer, y M. E. Edmonds, “Deterioration of Diabetic Foot Lesions under Hydrocolloid Dressings”, *Practical Diabetes International* 14, núm. 2 (1997): 62–64, <https://doi.org/10.1002/pdi.1960140213>.

hidrocoloides se recomienda en etapas más avanzadas del proceso de curación, como la etapa granular y epitelialización, donde el riesgo de infección es menor.⁶²

b. Hidrogeles

Éstos sistemas son usados para mantener ambientes altamente húmedos en la herida y se componen de polímeros hidratados (puros o en mezcla) en forma de gel, que presentan al menos un 20% de su peso en agua.^{63 64} De forma similar a los apósitos de hidrocoloides, los hidrogeles son capaces de promover el desbridamiento autolítico de tejido necrosado y puede ser más eficiente en heridas con presencia de poco exudado, ya que su aplicación en heridas con exceso de exudado puede ocasionar maceración y dificultar el proceso de curación^{65 66} Entre sus ventajas se encuentran su flexibilidad, no antigenicidad, y permeabilidad al agua, oxígeno y metabolitos ⁶⁷.

c. Espumas

Los apósitos de tipo espuma fueron desarrollados como una alternativa a los tipo hidrocoloide para su uso en heridas con drenaje moderado a alto.⁶⁸ Su capacidad de absorbencia es en general dependiente del material polimérico del que se compone, así como del grosor de la espuma.⁶⁹ Estos apósitos son altamente

⁶² *Ibid.*, Dumville *et al.*, “Hydrocolloid Dressings for Healing Diabetic Foot Ulcers”. p. 14 (véase cap. 1 pág. 22)

⁶³ *Ibid.*, Fonder *et al.*, “Treating the Chronic Wound”. pág. 187-90 (véase cap. 1 pág. 21)

⁶⁴ J. C. Dumville *et al.*, “Systematic Review and Mixed Treatment Comparison: Dressings to Heal Diabetic Foot Ulcers”, *Diabetologia* 55, núm. 7 (el 1 de julio de 2012): 1902–10, <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2558-5>.

⁶⁵ Brandon V. Slaughter *et al.*, “Hydrogels in Regenerative Medicine”, *Advanced Materials* 21, núm. 32–33 (2009): 3307–29, <https://doi.org/10.1002/adma.200802106>.

⁶⁶ *Ibid.*, Dumville *et al.*, “Systematic Review and Mixed Treatment Comparison”.

⁶⁷ *Ibid.*, Lloyd *et al.*, “Carbohydrate Polymers as Wound Management Aids”. Pp. 316-18 (véase cap. 1 pág. 22)

⁶⁸ Katarzyna Skórkowska-Telichowska *et al.*, “The Local Treatment and Available Dressings Designed for Chronic Wounds”, *Journal of the American Academy of Dermatology* 68, núm. 4 (abril de 2013): e117–26, <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.06.028>.

⁶⁹ *Ibid.*, Fonder *et al.*, “Treating the Chronic Wound”. Pág. 204

absorbentes, amortiguadores, protectores y adaptables a las superficies del cuerpo.⁷⁰ Debido a estas características, pueden ser usados en heridas crónicas hasta por siete días, y han sido probados excelentes candidatos para el tratamiento de úlceras de pie diabético.^{71 72}

d. Películas

Son apósitos transparentes, durables, adhesivos, semipermeables a oxígeno y vapor de agua, y muchas veces impermeables a contaminantes líquidos y bacterianos.^{73 74} Sin embargo, el uso de este tipo de apósitos se ve limitado a heridas con nivel bajo de exudado y superficiales, y normalmente tienen una duración menor a 4-5 días antes de requerir ser reemplazados.^{75 76 77}

e. Alginatos

Los apósitos basados en alginatos son altamente absorbentes, debido a que están compuestos de fibras que pueden soportar hasta veinte veces su peso.⁷⁸ Su uso está principalmente destinado al manejo de heridas supurantes con gran cantidad

⁷⁰ Carolina Weller y Geoff Sussman, "Wound Dressings Update", *Journal of Pharmacy Practice and Research* 36, núm. 4 (2006): 318–24, <https://doi.org/10.1002/j.2055-2335.2006.tb00640.x>.

⁷¹ *Ibid.*, Skórkowska-Telichowska *et al.*, "The Local Treatment and Available Dressings Designed for Chronic Wounds". Pp. 119-22 (véase cap. 1 pág. 23)

⁷² *Ibid.*, Jeffcoate, Price, y Harding, "Wound Healing and Treatments for People with Diabetic Foot Ulcers". Pp. 78-80 (véase cap. 1 pág. 21)

⁷³ *Ibid.*, Weller y Sussman, "Wound Dressings Update". Pág. 322

⁷⁴ *Ibid.*, Fonder *et al.*, "Treating the Chronic Wound". Pág. 203 (véase cap. 1 pp. 21, 23)

⁷⁵ *Ibid.*, Jeffcoate, Price, y Harding, "Wound Healing and Treatments for People with Diabetic Foot Ulcers". Pp. 83-87

⁷⁶ *Ibid.*, Hilton *et al.*, "Wound Dressings in Diabetic Foot Disease". Pág. 100 (véase cap. 1 pág. 21)

⁷⁷ *Ibid.*, Fonder *et al.*, "Treating the Chronic Wound". Pág.198-201

⁷⁸ Paul D. Baker, "Creating the Optimal Environment. An Overview of Dressings for Chronic Wounds", *Advance for Nurse Practitioners* 13, núm. 7 (julio de 2005): 37–38.

de exudado.^{79 80} La Figura 1-3 ilustra distintos apósitos usados en el tratamiento de pie diabético de acuerdo con la etapa en la que se encuentre.

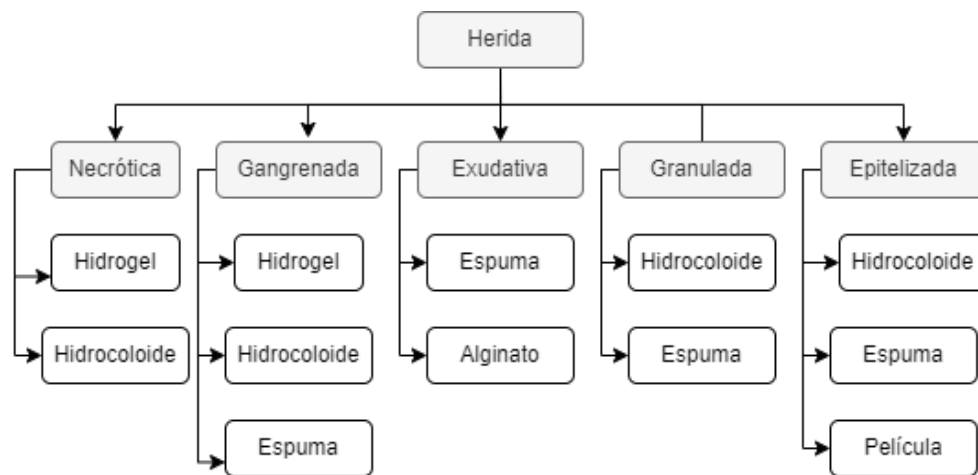


Figura 1-3. Clasificación de distintos tipos de apósitos de acuerdo con su uso en las distintas etapas de curación de heridas. Adaptada de [81]

⁷⁹ Beth Ann Taylor, "Selecting Wound Healing Products. Choices for Long-Term Care Settings", *Advance for Nurse Practitioners* 11, núm. 5 (mayo de 2003): 63–66.

⁸⁰ Jacqui Fletcher, "Understanding Wound Dressings: Alginates", *Nursing Times* 101, núm. 16 (el 19 de abril de 2005): 53–54.

⁸¹ *Ibid.*, Moura *et al.*, "Recent Advances on the Development of Wound Dressings for Diabetic Foot Ulcer Treatment—A Review". Pág. 7098 (véase cap. 1 pág. 22)

2. BIOPOLÍMEROS PARA EL TRATAMIENTO DE HERIDAS

Biopolímeros

Los biopolímeros son biomoléculas poliméricas, es decir, son producidos en las células de los seres vivos, y consisten en unidades de monómeros que se encuentran unidos por medio de enlaces para formar moléculas más grandes.¹ Los biopolímeros pueden dividirse en tres grupos principales, de acuerdo con los monómeros que lo componen y la estructura formada, los cuales son: polinucleótidos, polipéptidos y polisacáridos. Dentro de esta clasificación, se pueden ordenar de acuerdo con su origen de la siguiente forma²:

- Poliésteres: polihidroxicanoatos, ácido poliláctico
- Proteínas: seda, colágeno/gelatina, elastina, resilina, albúmina
- Polisacáridos, por el organismo precursor
 - bacteriano: xantano, dextrano, gellan, levan, poligalactosamina, celulosa
 - fúngico: pululano, elsinan, glucanos de levadura
 - botánico: almidón, celulosa, agar, alginato
 - animal: quitina, ácido hialurónico
- Lípidos/tensoactivos: acilglicéridos, ceras
- Polifenoles: lignina, taninas, ácido húmico

Los biopolímeros tienen su origen como polímeros de estructura o almacenamiento, y muchos de ellos son usados para su uso en el sector médico, alimenticio e industrial.

¹ Preeti Yadav, "Biomedical Biopolymers, Their Origin and Evolution in Biomedical Sciences: A Systematic Review", *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH* 9, núm. 9 (2015): 21–25, <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/13907.6565>.

² Doris Klee y Hartwig Höcker, "Polymers for Biomedical Applications: Improvement of the Interface Compatibility", en *Biomedical Applications Polymer Blends*, ed. G. C. Eastmond, H. Höcker, y D. Klee, vol. 149, *Advances in Polymer Science* (Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1999), 1–57, https://doi.org/10.1007/3-540-48838-3_1.

Biomateriales

Los biomateriales son aquellos que se han desarrollado con fines biomédicos y, han sido definidos, desde comienzos de la década de 1980 como sustancias no farmacológicas, de origen sintético o natural que pueden ser usadas en cualquier periodo de tiempo, como un todo o una parte de un sistema cuya función es tratar, reemplazar o aumentar algún tejido, órgano o función del cuerpo. Esta definición se ha actualizado y simplificado y actualmente se define como un material sintético o modificado que interactúa con partes del cuerpo. ³

Estos materiales son necesarios para reemplazar tejidos que han sido dañados o destruidos, y se requiere que cumplan con el desempeño de las funciones de las partes que reemplazan. Asimismo, los biomateriales resultan útiles en el tratamiento de heridas, ya que pueden promover la cicatrización y evitar procesos infecciosos, éstos pueden ser aplicados en forma de materiales de sutura, apósitos o ligamentos artificiales.

Aplicaciones de biopolímeros en el proceso de tratamiento de heridas

Los biopolímeros se caracterizan por su biodegradación en productos no tóxicos, su alta biocompatibilidad, alta bioactividad, entre otras propiedades que los convierten en agentes ideales para su uso en aplicaciones biomédicas⁴, entre las cuales se encuentran tratamientos para curación de heridas, administración de fármacos e ingeniería de tejidos. Entre las propiedades más importantes para su uso de dispositivos que asistan en el proceso de cicatrización se encuentra la capacidad de fomentar el crecimiento y la proliferación celular, así como

³ *Ibid.*, pp. 3-5

⁴ M. O. Emeje A. P. Anwunobi, "Recent Applications of Natural Polymers in Nanodrug Delivery", *Journal of Nanomedicine & Nanotechnology* s4, núm. 01 (2011), <https://doi.org/10.4172/2157-7439.S4-002>.

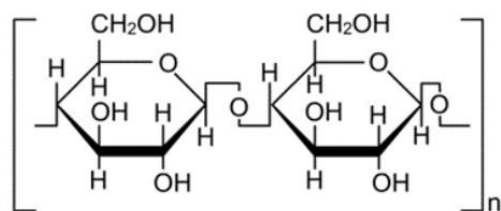
propiedades mecánicas adecuadas, tales como la resistencia mecánica y elasticidad.⁵

Los polisacáridos han resultado especialmente prometedores para su uso biomédico debido a su baja toxicidad, biodegradabilidad, estabilidad, disponibilidad y su naturaleza renovable.⁶ A continuación se describen los biopolímeros que se han usado como auxiliares en el proceso de sanación de heridas, y las propiedades que los definen.

Celulosa

Es el polímero de glucosa más abundante en la naturaleza, ya que es el componente principal de plantas y fibras naturales, como el algodón y el lino. Además, ciertas bacterias, como *Acetobacter xylinum* son capaces de sintetizar celulosa, la cual es químicamente indistinguible de la celulosa de origen botánico, aunque su estructura macromolecular y sus propiedades físicas pueden variar.

La celulosa tiene una fórmula orgánica $(C_6H_{10}O_5)_n$, un polisacárido con una cadena lineal desde cientos hasta miles β (1 \rightarrow 4) de unidades de D-glucosa unidas entre sí. (Fig. 2-1)



celulosa

Figura 2-1. Estructura molecular de la celulosa, mostrando dos β -glucosa unidas. Obtenida de [5].

⁵ Joshua Boateng y Ovidio Catanzano, "Advanced Therapeutic Dressings for Effective Wound Healing—A Review", *Journal of Pharmaceutical Sciences* 104, núm. 11 (noviembre de 2015): 3653–80, <https://doi.org/10.1002/jps.24610>.

⁶ *Ibid.*, Yadav, "Biomedical Biopolymers, Their Origin and Evolution in Biomedical Sciences". Pág. 21 (véase cap. 2 pág. 26)

La celulosa de origen bacteriano ha sido investigada para su uso en apósitos para heridas debido a su alta pureza y capacidad de retención de agua. Además, se pueden preparar hidrogeles basados en celulosa por medio del entrecruzamiento de las fibras con medios acuosos de hidróxido de sodio o urea, lo cual ha resultado en una capacidad de absorción mayor, de hasta el 99.6%. Estos hidrogeles se evaporan para fabricar películas 3-D y así dotar el apósito de propiedades mecánicas como resistencia a la tensión y flexibilidad.⁷ Los implantes de celulosa han sido usados exitosamente como implantes quirúrgicos para la regeneración guiada de tejidos.⁸ Además, se ha demostrado que la celulosa oxidada regenerada puede desactivar proteasas dañinas y radicales libres en fluidos de heridas crónicas.⁹

Quitosano

El quitosano es un polisacárido producto de la desacetilación parcial de la quitina y está compuesto de glucosamina y N-acetil glucosamina enlazados en una configuración $\beta(1-4)$, como se observa en la Figura 2-2. Existe una similitud estructural entre el quitosano y la celulosa (Fig. 2-1). La quitina se encuentra en el exoesqueleto de los invertebrados y puede ser modificada para lograr estructuras adaptadas a la función de cada tejido en particular, creando estructuras muy complejas, dotadas de elevadas resistencias mecánicas y químicas, capaces de un alto desempeño.¹⁰

⁷ Khaow Tonsomboon y Michelle L. Oyen, "Composite Electrospun Gelatin Fiber-Alginate Gel Scaffolds for Mechanically Robust Tissue Engineered Cornea", *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials* 21 (el 1 de mayo de 2013): 185–94, <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2013.03.001>.

⁸ L. Bačáková, K. Novotná, y M. Pařízek, "Polysaccharides as Cell Carriers for Tissue Engineering: The Use of Cellulose in Vascular Wall Reconstruction", *Physiological Research*, el 26 de febrero de 2014, S29–47, <https://doi.org/10.33549/physiolres.932644>.

⁹ Breda Cullen *et al.*, "The Role of Oxidised Regenerated Cellulose/Collagen in Chronic Wound Repair and Its Potential Mechanism of Action", *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 34, núm. 12 (el 1 de diciembre de 2002): 1544–56, [https://doi.org/10.1016/S1357-2725\(02\)00054-7](https://doi.org/10.1016/S1357-2725(02)00054-7).

¹⁰ M. N. V. Ravi Kumar *et al.*, "Chitosan Chemistry and Pharmaceutical Perspectives", *Chemical Reviews* 104, núm. 12 (el 1 de diciembre de 2004): 6017–84, <https://doi.org/10.1021/cr030441b>.

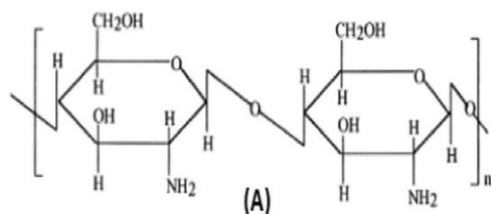


Figura 2-2. Estructura molecular del quitosano. Obtenida de [11]

Las propiedades del quitosano incluyen su alta biocompatibilidad, bioactividad, biodegradabilidad, permeabilidad selectiva, actividad antimicrobiana, capacidad de formar hidrogeles y películas y gran capacidad de absorción. Su uso en el tratamiento de heridas ha sido benéfico debido a que estimula la hemostasia y acelera la regeneración de los tejidos.¹¹ El quitosano juega un papel importante en el proceso de cicatrización al modular la función de las células inflamatorias tales como los neutrófilos, macrófagos, fibroblastos y células endoteliales al promover la formación y organización del tejido granular.¹² Hallazgos histológicos confirman que el quitosano promueve la migración de leucocitos polimorfonucleares, células inflamatorias que promueven la granulación del tejido, acelerando el proceso de cicatrización (Fig. 2-3)

¹¹ Shakeel Ahmed y Saiqa Ikram, "Chitosan Based Scaffolds and Their Applications in Wound Healing", *Achievements in the Life Sciences* 10, núm. 1 (junio de 2016): 27–37, <https://doi.org/10.1016/j.als.2016.04.001>.

¹² Hiroshi Ueno, Takashi Mori, y Toru Fujinaga, "Topical Formulations and Wound Healing Applications of Chitosan", *Advanced Drug Delivery Reviews* 52, núm. 2 (noviembre de 2001): 105–15, [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(01\)00189-2](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(01)00189-2).

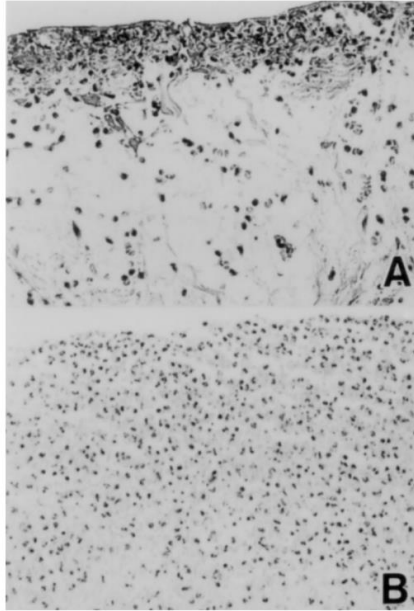


Figura 2-3. Sección histológica tres días post-herida. (A) En el grupo de control, la infiltración de leucocitos polimorfonucleares (PMN) fue leve y la costra era delgada. (tinción HE) \times 100). (B) En el grupo tratado con quitosano, se observó una infiltración severa de PMN y la formación de una costra gruesa (tinción HE \times 100). Imagen tomada de [13]

Otra característica importante del quitosano es su capacidad antimicrobiana en una gran variedad de microorganismos, incluyendo algas, hongos y bacterias. Esto es debido a su capacidad de formar agentes quelantes con los iones Ca^{2+} o Mg^{2+} presentes en la pared celular de las bacterias y causando su destrucción, y también de reaccionar con los grupos de fosfato aniónico de los fosfolípidos que se encuentran en la membrana celular bacteriana mediante su uso del grupo NH_4^+ , causando cambios en la permeabilidad de la membrana y la liberación del contenido celular de la bacteria.¹⁴ Esto permite a los materiales basados en quitosano mostrar un efecto bactericida en bacterias tanto Gram-negativas y Gram-positivas, dándoles una gran utilidad en la ingeniería de tejidos y demás aplicaciones biomédicas. La Tabla 2-1 presenta una lista de nano compositos de quitosano estudiados por su actividad antibacterial.

¹³ *Id.*, Ueno, Mori, y Fujinaga. (véase cap. 2 pág. 31)

¹⁴ Hüsnügül Yılmaz Atay, "Antibacterial Activity of Chitosan-Based Systems", *Functional Chitosan*, el 6 de marzo de 2020, 457–89, https://doi.org/10.1007/978-981-15-0263-7_15.

Tabla 2-1. Nanocompositos de quitosano y su actividad antibacteriana.

Nanocomposito	Actividad antibacterial	Referencia
SiO ₂ cubierto de quitosano y cargado de Ag	<i>E. coli</i> y <i>S. aureus</i>	[15]
Tapetes de quitosano cargados de AgNPs	<i>E. coli</i>	[16]
Nanocompositos de quitosano/silicato en capas	<i>S. aureus</i> y <i>B. subtilis</i>	[17]
Nanocompositos de quitosano y arcilla	<i>E. coli</i> y <i>S. aureus</i>	[18]

Además, se han incorporado de manera exitosa materiales hechos de quitosano en el manejo de heridas cutáneas. Se ha reportado el uso de estructuras de quitosano para el tratamiento de quemaduras profundas.

Almidón

El almidón es un carbohidrato polimérico constituido por unidades de anhidroglucosa enlazadas principalmente por enlaces α -D-glucosídicos. Consiste principalmente de amilosa (20-30% de los gránulos de almidón) y amilopectina (en proporción del 70-80%)¹⁹ (Fig. 2-4)

¹⁵ Niu Mei *et al.*, "Antibacterial Activity of Chitosan Coated Ag-Loaded Nano-SiO₂ Composites", *Carbohydrate Polymers* 78, núm. 1 (el 4 de agosto de 2009): 54–59, <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2009.04.029>.

¹⁶ Abdelrahman M. Abdelgawad, Samuel M. Hudson, y Orlando J. Rojas, "Antimicrobial Wound Dressing Nanofiber Mats from Multicomponent (Chitosan/Silver-NPs/Polyvinyl Alcohol) Systems", *Carbohydrate Polymers* 100 (enero de 2014): 166–78, <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2012.12.043>.

¹⁷ Xiaoying Wang *et al.*, "Preparation, Characterization and Antimicrobial Activity of Chitosan/Layered Silicate Nanocomposites", *Polymer* 47, núm. 19 (el 7 de septiembre de 2006): 6738–44, <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2006.07.026>.

¹⁸ Yang-Su Han *et al.*, "Preparation and characterization of chitosan-clay nanocomposites with antimicrobial activity", *Journal of Physics and Chemistry of Solids* 71 (el 1 de abril de 2010): 464–67, <https://doi.org/10.1016/j.jpics.2009.12.012>.

¹⁹ Roger P Ellis *et al.*, "Starch Production and Industrial Use", *Journal of the Science of Food and Agriculture* 77, núm. 3 (1998): 289–311, [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0010\(199807\)77:3<289::AID-JSFA38>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0010(199807)77:3<289::AID-JSFA38>3.0.CO;2-D).

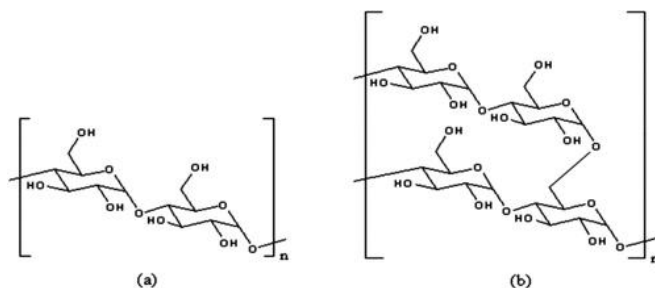


Figura 2-4. Estructura de la) amilosa y b) amilopectina. Obtenida de [20]

La abundancia de grupos hidroxilo en el almidón le imparte propiedades hidrofílicas al polímero, dándole capacidades de absorción y dispersión en agua.²¹ El almidón es completamente biodegradable, no citotóxico, biocompatible y mecánicamente flexible, exhibiendo un alto módulo de Young con bajos niveles de elongación a la rotura. Su aplicación biomédica es principalmente para sistemas de administración de fármacos, sin embargo, se ha reportado su uso en hidrogeles usados para el tratamiento de heridas, debido a su estructura porosa que permite la carga de fármacos en el gel y permiten control preciso del mecanismo de distribución de medicamentos.^{22 23 24} Respecto a su actividad bacteriana, no existe evidencia que sugiera que el almidón en su forma nativa o modificada posea propiedades antimicrobianas o anti-infecciosas, aunque se ha explorado el

²⁰ Maria Aparecida Vieira Teixeira Garcia, Cleverson Fernando Garcia, y André Augusto Gomes Faraco, "Pharmaceutical and Biomedical Applications of Native and Modified Starch: A Review", *Starch - Stärke* 72, núm. 7–8 (2020): 1900270, <https://doi.org/10.1002/star.201900270>.

²¹ Richard F. Tester, John Karkalas, y Xin Qi, "Starch—Composition, Fine Structure and Architecture", *Journal of Cereal Science* 39, núm. 2 (el 1 de marzo de 2004): 151–65, <https://doi.org/10.1016/j.jcs.2003.12.001>.

²² Ali Pourjavadi y Shahram Barzegar, "Smart Pectin-Based Superabsorbent Hydrogel as a Matrix for Ibuprofen as an Oral Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Delivery", *Starch - Stärke* 61, núm. 3–4 (2009): 173–87, <https://doi.org/10.1002/star.200800032>.

²³ Amany I. Raafat, Eman Araby, y Salah Lotfy, "Enhancement of Fibrinolytic Enzyme Production from *Bacillus Subtilis* via Immobilization Process onto Radiation Synthesized Starch/Dimethylaminoethyl Methacrylate Hydrogel", *Carbohydrate Polymers* 87, núm. 2 (el 15 de enero de 2012): 1369–74, <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2011.09.029>.

²⁴ I. Clara y N. Natchimuthu, "Hydrogels Based on Starch-g-Poly(Sodium-2-Acrylamido-2-Methyl-1-Propane Sulfonate-Co-Methacrylic Acid) as Controlled Drug Delivery Systems", *Starch - Stärke* 69, núm. 7–8 (2017): 1600177, <https://doi.org/10.1002/star.201600177>.

desarrollo de mezclas poliméricas o con nanopartículas para lograr propiedades antimicrobianas.²⁵

Alginatos

Los alginatos son uno de los materiales de origen biológico más abundantes, consisten en polímeros solubles extraídos de algas marinas marrones, de la clase *Phaeophyceae*. El alginato es un polisacárido presente en la pared celular de algas marinas, lo que confiere flexibilidad y estructura al organismo para soportar las corrientes del mar. Es un copolímero aniónico cuya composición química consiste en unidades enlazadas 1,4 de ácido β -D-manurónico (bloque M) y α -L-ácido gulurónico (bloque G) dispuestas en un patrón de bloques homopoliméricos M- y G- alternados con bloques MG.^{26 27}

La extracción del alginato del alga requiere tratamiento con ácido mineral para cambiar las sales del ácido algínico en el alga a ácido algínico libre, lo cual es seguido por la neutralización con carbonato de sodio e hidróxido de sodio para formar alginato soluble en agua. Para recuperar el alginato soluble, se realiza una precipitación con cloruro de calcio, de donde se obtiene la fibra insoluble de alginato de calcio, ésta se mezcla con carbonato de sodio para obtener alginato de sodio, que es la sal de alginato más común y producida en la industria.²⁸ (Fig. 2-5)

²⁵ Bhanu Priya *et al.*, "Synthesis, Characterization and Antibacterial Activity of Biodegradable Starch/PVA Composite Films Reinforced with Cellulosic Fibre", *Carbohydrate Polymers* 109 (el 30 de agosto de 2014): 171–79, <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2014.03.044>.

²⁶ Olav Gåserød, Olav Smidsrød, y Gudmund Skjåk-Bræk, "Microcapsules of Alginate-Chitosan – I: A Quantitative Study of the Interaction between Alginate and Chitosan", *Biomaterials* 19, núm. 20 (el 1 de octubre de 1998): 1815–25, [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(98\)00073-8](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(98)00073-8).

²⁷ Ji-Sheng Yang, Ying-Jian Xie, y Wen He, "Research Progress on Chemical Modification of Alginate: A Review", *Carbohydrate Polymers* 84, núm. 1 (febrero de 2011): 33–39, <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2010.11.048>.

²⁸ Siddhesh N. Pawar y Kevin J. Edgar, "Alginate Derivatization: A Review of Chemistry, Properties and Applications", *Biomaterials* 33, núm. 11 (el 1 de abril de 2012): 3279–3305, <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.01.007>.

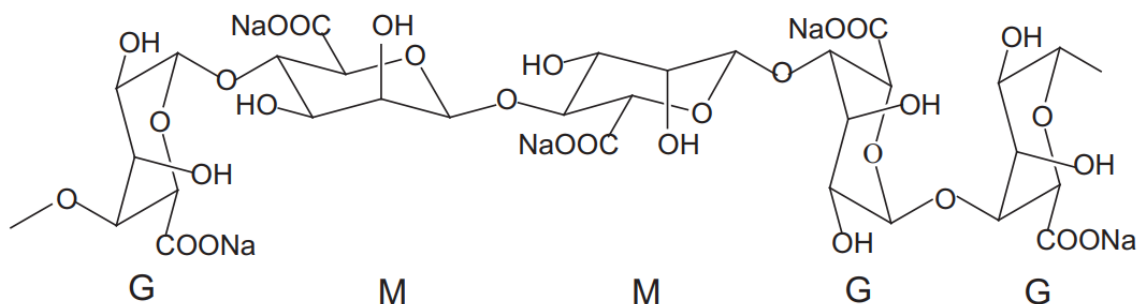


Figura 2-5. Estructura del alginato de sodio, mostrando los bloques M y G del copolímero. Obtenida de [29]

Debido a sus propiedades estructurales, el alginato es usado como matriz de soporte y como sistema de distribución en reparación y regeneración de tejidos, aprovechando su biocompatibilidad, biodegradabilidad, no antigenicidad y capacidad quelante.

La mezcla de alginato de sodio y calcio es la base para apósitos en forma de hidrogel o películas electrohiladas usadas para auxiliar la hemostasis y el cierre de heridas, ya que proveen un ambiente húmedo en el lecho de la herida debido al intercambio iónico con el exudado. Además, el alginato de sodio posee capacidades de entrecruzamiento físico, el cual presenta ventajas ante el entrecruzamiento químico debido a la facilidad en la que se puede llevar a cabo.

Fibroína de seda

Los gusanos de seda (*Bombyx mori*) sintetizan una proteína fibrosa llamada seda, compuesta de dos componentes principales: (a) fibrina y (b) sericina. La fibrina forma el componente estructural principal de la fibra, por lo cual se ha explorado para sus aplicaciones biomédicas. La estructura molecular de la fibroína incluye una secuencia de repeticiones de alanina–glicina con serina y tirosina. (Fig. 2-6)

²⁹ Raha Ahmad Raus, Wan Mohd Fazli Wan Nawawi, y Ricca Rahman Nasaruddin, "Alginate and Alginate Composites for Biomedical Applications", *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* 16, núm. 3 (el 1 de mayo de 2021): 280–306, <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2020.10.001>.

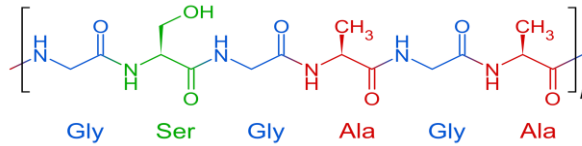


Figura 2-6. Estructura molecular de la fibroína de seda. Obtenida de [30]

La fibroína de seda ha sido explorada recientemente por su uso como biomaterial en la reparación de la piel debido a sus propiedades hemostáticas, bajo potencial inflamatorio y permeabilidad al oxígeno y el vapor de agua.

Estudios preliminares han demostrado que películas hechas de fibroína de seda y apósitos esponjosos promueven la cicatrización de heridas y aceleran la regeneración de la piel comparados con hidrocoloides tradicionales.³¹ Un estudio hecho en 2017 dirigido por Zhang ³² se enfocó en desarrollar una película traslacional para aplicación clínica que, comparados con el grupo de control, se encontró que los pacientes tratados con el apósito de fibroína de seda sanaron hasta cinco días antes, debido a su capacidad superior de absorción de fluidos y su permeabilidad gaseosa. Además del uso de fibroína de seda en su forma nativa como promotora de la curación de heridas, también se ha extendido su uso como portador de moléculas promotoras del crecimiento, como el factor de crecimiento epidérmico (EGF). ³³A la fecha, se han encontrado resultados positivos *in vitro* con apósitos de nanofibras de fibroína de seda construidas con electrohilado, para realzar las propiedades del material. ³⁴ A pesar de sus cualidades, y a diferencia de

³⁰ Sijia Min *et al.*, "Preparation of a Silk Fibroin Spongy Wound Dressing and Its Therapeutic Efficiency in Skin Defects", *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition* 23, núm. 1–4 (el 1 de enero de 2012): 97–110, <https://doi.org/10.1163/092050610X543609>.

³¹ *Ibid.*, pp. 98-102

³² Wei Zhang *et al.*, "Silk Fibroin Biomaterial Shows Safe and Effective Wound Healing in Animal Models and a Randomized Controlled Clinical Trial", *Advanced Healthcare Materials* 6, núm. 10 (mayo de 2017): 1700121, <https://doi.org/10.1002/adhm.201700121>.

³³ A. Schneider *et al.*, "Biofunctionalized electrospun silk mats as a topical bioactive dressing for accelerated wound healing", *Acta biomaterialia* 5, núm. 7 (septiembre de 2009): 2570–78, <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2008.12.013>.

³⁴ Yingshan Zhou *et al.*, "Electrospinning of Carboxyethyl Chitosan/Poly(Vinyl Alcohol)/Silk Fibroin Nanoparticles for Wound Dressings", *International Journal of Biological Macromolecules* 53 (el 1 de febrero de 2013): 88–92, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2012.11.013>.

la celulosa, almidón, quitosano u otros polímeros más biodisponibles, la seda sólo es producida por un número reducido de especies, y sólo aquella producida por *B. mori* es aprovechable, lo cual dificulta su producción en masa para apósitos de heridas que sean costo efectivas y de fácil adquisición para instituciones de salud pública.

Polihidroxicanoatos (PHA)

Conocidos como poliésteres de origen microbiano o bioplásticos, son sintetizados por al menos 75 diferentes géneros de bacterias Grampositivas y Gramnegativas.³⁵ Los PHA están mayormente compuestos de ácidos grasos (R)-b-hidroxi, donde el grupo sustituyente varía de metilo (C1) a tridecilo (C13).³⁶ (Fig. 2-7)

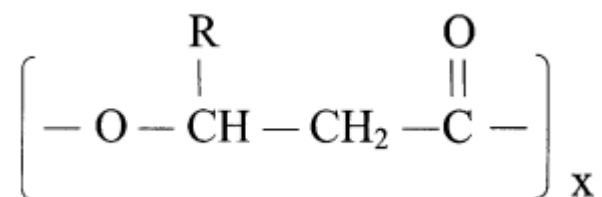


Figura 2-7. Estructura química general de la mayoría de los PHA de origen bacteriano. Obtenida de [37]

Al ser de origen biológico, son termoplásticos con alta biodegradabilidad y biocompatibilidad, lo cual los hace adecuados para aplicaciones biomédicas.

Se han construido membranas electrohiladas preparadas con disolución de poli(3-hidroxibutirato-co-4-hidroxibutirato) como apósitos experimentales que

³⁵ C.S.K Reddy *et al.*, "Polyhydroxyalkanoates: An Overview", *Bioresource Technology* 87, núm. 2 (abril de 2003): 137–46, [https://doi.org/10.1016/S0960-8524\(02\)00212-2](https://doi.org/10.1016/S0960-8524(02)00212-2).

³⁶ L. L. Madison y G. W. Huisman, "Metabolic Engineering of Poly(3-Hydroxyalkanoates): From DNA to Plastic", *Microbiology and Molecular Biology Reviews: MMBR* 63, núm. 1 (marzo de 1999): 21–53, <https://doi.org/10.1128/MMBR.63.1.21-53.1999>.

³⁷ *Ibid.*, pp. 22-24

demonstraron acelerar la vascularización en las heridas y por consiguiente su proceso de curación.³⁸ Sin embargo, sólo se ha aprobado un PHA para su uso biomédico – poli(4-hidroxibutirato) – que es altamente elástico y es usado como una sutura absorbente. Además, a pesar de su enorme potencial, la aceptación comercial de los PHA es limitada debido a la inconsistencia en sus propiedades y los altos costos de producción del polímero.

Ácido hialurónico (AH)

Es un polisacárido lineal de origen biológico constituido por unidades repetitivas de N-acetil-D-glucosamina y ácido D-glucurónico con los monosacáridos unidos entre sí por enlaces glucosídicos β -1,3 y β -1,4 alternos.³⁹ (Fig. 2-8).

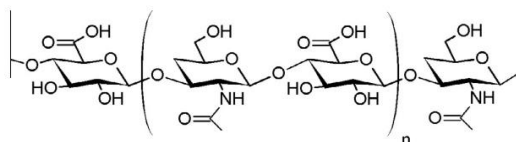


Figura 2-8. Estructura primaria del ácido hialurónico. Obtenida de [39]

El AH se produce principalmente en la matriz extracelular de los tejidos conectivos, y es abundante en el cuerpo vítreo del ojo. También juega un rol importante en ciertas funciones intracelulares porque influencia la proliferación y migración celular, así como la modulación de la señalización intracelular.^{40 41 42} Su

³⁸ Ekaterina I. Shishatskaya *et al.*, “Experimental Wound Dressings of Degradable PHA for Skin Defect Repair”, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* 27, núm. 11 (el 21 de septiembre de 2016): 165, <https://doi.org/10.1007/s10856-016-5776-4>.

³⁹ B.P. Toole, “Hyaluronan and Its Binding Proteins, the Hyaladherins”, *Current Opinion in Cell Biology* 2, núm. 5 (octubre de 1990): 839–44, [https://doi.org/10.1016/0955-0674\(90\)90081-O](https://doi.org/10.1016/0955-0674(90)90081-O).

⁴⁰ Eva A. Turley, Paul W. Noble, y Lilly Y. W. Bourguignon, “Signaling Properties of Hyaluronan Receptors”, *The Journal of Biological Chemistry* 277, núm. 7 (el 15 de febrero de 2002): 4589–92, <https://doi.org/10.1074/jbc.R100038200>.

⁴¹ Giuseppe Tripodo *et al.*, “Hyaluronic Acid and Its Derivatives in Drug Delivery and Imaging: Recent Advances and Challenges”, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 97 (noviembre de 2015): 400–416, <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.03.032>.

⁴² Wei-ting Ho *et al.*, “Enhanced Corneal Wound Healing with Hyaluronic Acid and High-potassium Artificial Tears”, *Clinical and Experimental Optometry* 96, núm. 6 (el 1 de noviembre de 2013): 536–41, <https://doi.org/10.1111/cxo.12073>.

estructura química lo hace un polímero versátil para diversas aplicaciones, como en sistemas de distribución de fármacos y apósitos para auxiliar en el proceso de cicatrización de heridas.

Se han desarrollado apósitos basados en nanofibras electrohiladas de AH, con evaluaciones preclínicas en heridas de cerdo con resultados positivos, que prueban que son capaces de acelerar el proceso de cicatrización de heridas.⁴³ (Figura 2-9)

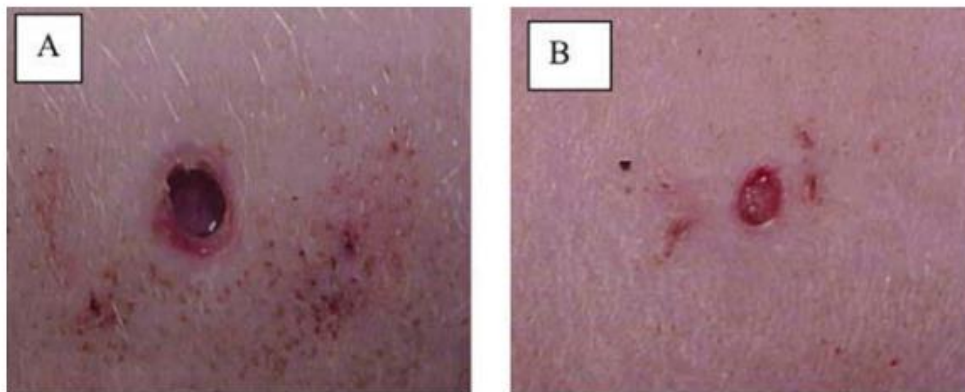


Figura 2-9. (A) Herida abierta de control y (B) herida cubierta con apósito estéril de nanofibra de ácido hialurónico después de ocho días. Figura obtenida de [44]

Las nanofibras de AH proporcionan la permeación de aire requerida en el sitio de la herida, lo cual auxilia en la migración y proliferación celular para promover el crecimiento del tejido y así acelerar el proceso de curación de la herida.⁴⁵ Asimismo, han sido exploradas en conjunto con antibióticos para inhibir el crecimiento de bacterias como *L. monocytogenes* hasta en un 62% en comparación con las nanofibras de PEO-AH solamente.⁴⁶

⁴³ Rohit Uppal *et al.*, "Hyaluronic Acid Nanofiber Wound Dressing-Production, Characterization, and in Vivo Behavior", *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials* 97B, núm. 1 (abril de 2011): 20–29, <https://doi.org/10.1002/jbm.b.31776>.

⁴⁴ *Ibid.*, pág. 24

⁴⁵ *Id.*, Uppal *et al.* (véase cap. 2 pág. 39)

⁴⁶ J.J. Ahire *et al.*, "Polyethylene Oxide (PEO)-Hyaluronic Acid (HA) Nanofibers with Kanamycin Inhibits the Growth of *Listeria Monocytogenes*", *Biomedicine & Pharmacotherapy* 86 (febrero de 2017): 143–48, <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.12.006>.

Colágeno

El colágeno es producido por fibroblastos y es la proteína más abundante en el cuerpo humano. La molécula de colágeno consta de tres cadenas polipeptídicas, llamadas cadenas α , con la secuencia repetida de triplete Gly-X-Y.⁴⁷ (Fig. 2-10)

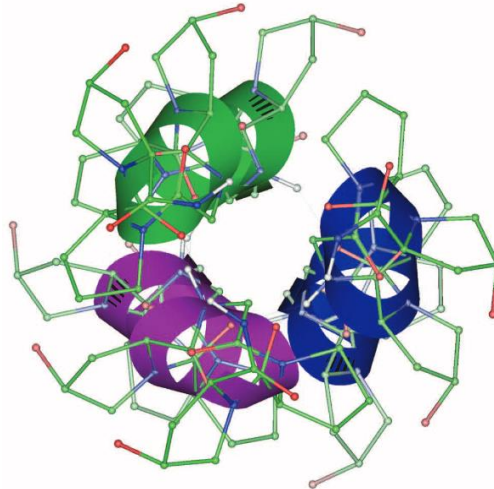


Figura 2-10. Diagrama que muestra una proyección de la estructura de triple hélice actualmente aceptada para el colágeno con un enlace de hidrógeno entre cadenas por tripéptido. La secuencia mostrada es glicina-prolina-hidroxiprolina (Gly-Pro-Hyp)₃. Obtenida de [48]

Es una proteína estructural natural y está involucrada en las tres fases del proceso de curación de heridas, estimulando la migración celular y contribuyendo al desarrollo de nuevo tejido.⁴⁹ Además, el colágeno tipo 1 promueve la unión celular, proliferación y función diferenciada en el tejido. Más importante es mencionar el rol de los apósitos basados en colágeno en el tratamiento de heridas crónicas, debido a que la deposición de nuevo colágeno se ve afectada por diversos factores.⁵⁰ Se

⁴⁷ Arnab Bhattacharjee y Manju Bansal, "Collagen Structure: The Madras Triple Helix and the Current Scenario", *IUBMB Life* 57, núm. 3 (2005): 161–72, <https://doi.org/10.1080/15216540500090710>.

⁴⁸ *Ibid.*, pp. 163

⁴⁹ Sharon Baranoski y Elizabeth A. Ayello, eds., *Wound Care Essentials: Practice Principles*, Fourth edition (Philadelphia: Wolters Kluwer, 2016).

⁵⁰ S. E. Herrick *et al.*, "Venous Ulcer Fibroblasts Compared with Normal Fibroblasts Show Differences in Collagen but Not Fibronectin Production under Both Normal and Hypoxic

retrasa el reclutamiento de fibroblastos, las células dominantes en la fase proliferativa del proceso normal de cicatrización⁵¹, además, dos clases de enzimas tienen niveles elevados anormalmente en heridas crónicas: las metaloproteinasas de la matriz (MMP)⁵² y la elastasa,⁵³ las cuales degradan el colágeno e impiden su deposición, creando un ciclo que perpetúa la herida crónica.⁵⁴

Los apósitos de colágeno fomentan la deposición y organización del colágeno recientemente formado, creando un ambiente que estimula la cicatrización debido a sus propiedades quimiotácticas en los fibroblastos de la herida. Se ha encontrado que los beneficios mencionados del colágeno en el tratamiento de heridas son aprovechados de forma óptima cuando se usa en su forma nativa, debido a sus propiedades microestructurales, ya que los fibroblastos y los macrófagos funcionan mejor cuando están anclados en una estructura tridimensional.⁵⁵

Conditions”, *The Journal of Investigative Dermatology* 106, núm. 1 (enero de 1996): 187–93, <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12329920>.

⁵¹ Vincent Falanga, “Chronic Wounds: Pathophysiologic and Experimental Considerations”, *Journal of Investigative Dermatology* 100, núm. 5 (el 1 de mayo de 1993): 721–25, <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12472373>.

⁵² D. R. Yager y B. C. Nwomeh, “The Proteolytic Environment of Chronic Wounds”, *Wound Repair and Regeneration: Official Publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society* 7, núm. 6 (diciembre de 1999): 433–41, <https://doi.org/10.1046/j.1524-475x.1999.00433.x>.

⁵³ Breda Cullen *et al.*, “Mechanism of Action of PROMOGRAN, a Protease Modulating Matrix, for the Treatment of Diabetic Foot Ulcers”, *Wound Repair and Regeneration: Official Publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society* 10, núm. 1 (febrero de 2002): 16–25, <https://doi.org/10.1046/j.1524-475x.2002.10703.x>.

⁵⁴ W Kafienah *et al.*, “Cleavage of native type I collagen by human neutrophil elastase.”, *Biochemical Journal* 330, núm. Pt 2 (el 1 de marzo de 1998): 897–902.

⁵⁵ Linda G. Griffith, “Emerging Design Principles in Biomaterials and Scaffolds for Tissue Engineering”, *Annals of the New York Academy of Sciences* 961 (junio de 2002): 83–95, <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb03056.x>.

Polímeros biodegradables de origen sintético

Los polímeros sintéticos resultan una alternativa cuando las propiedades mecánicas de los polímeros naturales son difíciles de controlar, así como cuando existe el riesgo potencial de un polímero de provocar una respuesta inmune o de portar microbios o virus. Los polímeros sintéticos pueden ser modificados para tener un intervalo mucho más amplio de propiedades mecánicas y químicas, ya que pueden ser producidos en condiciones controladas y exhibir propiedades predecibles y reproducibles. Una ventaja adicional de estos polímeros es el control de impurezas, por lo que, los polímeros sintéticos de alta pureza con estructuras simples y bien definidas (Fig. 2-11) tienen menor riesgo respecto a la toxicidad, inmunogenicidad e infecciones.⁵⁶

⁵⁶ B Seal, "Polymeric biomaterials for tissue and organ regeneration", *Materials Science and Engineering: R: Reports* 34, núm. 4–5 (el 10 de octubre de 2001): 147–230, [https://doi.org/10.1016/S0927-796X\(01\)00035-3](https://doi.org/10.1016/S0927-796X(01)00035-3).

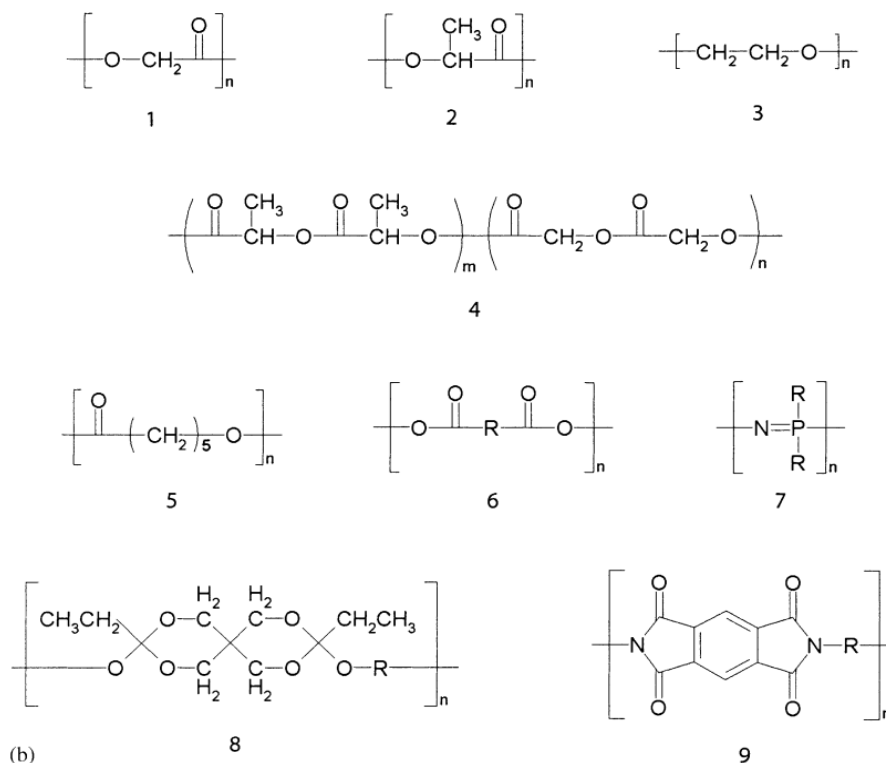


Figura 2-11. Estructura química de algunos polímeros biodegradables con aplicaciones biomédicas en ingeniería de tejidos. Éstos incluyen (1) ácido poli(glicólico), (2) ácido poli(láctico) (3) polietilenglicol, (4) ácido poli(lactida-co-glicolida) (PLGA), (5) policaprolactona (PCL), (6) polianhídridos, (7) polifosfaceno, (8) poli(orto-éster) y (9) poliimida. Obtenida de [57]

Sinergia entre biopolímeros

Combinar biopolímeros puede ayudar a aumentar las propiedades, creando un apósito multifuncional con capacidades aumentadas, ya que el material puro puede no satisfacer todas las características que un apósito ideal necesita.⁵⁸

Numerosos estudios recientes sobre polímeros para uso biomédico han abordado la combinación de diferentes biomateriales mediante técnicas como mezcla, injerto y reacciones químicas de entrecruzamiento y los resultados han sido en su mayoría positivos.

⁵⁷ *Ibid.*, pág. 149

⁵⁸ Haixia Xie *et al.*, "Preparation of Chitosan-Collagen-Alginate Composite Dressing and Its Promoting Effects on Wound Healing", *International Journal of Biological Macromolecules* 107, núm. Pt A (febrero de 2018): 93–104, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.08.142>.

La combinación de quitosano con otros polisacáridos como el alginato tiene un gran potencial en aplicaciones biomédicas. El carácter iónico de estos polímeros permite la formación de complejos interpoliméricos.⁵⁹ Por otro lado, la preparación de nanofibras con quitosano puro es complicada debido a su carga catiónica.⁶⁰ Se ha propuesto el entrecruzamiento parcial de alginato de sodio y quitosano para mejorar las propiedades viscoelásticas, químicas y físicas (porosidad, absorción de fluidos, termo estabilidad y degradación controlada), con resultados positivos que afectan positivamente el desempeño del material con mayor resistencia mecánica (Tabla 2-2), porosidad y absorción de agua⁶¹, todas propiedades deseadas para la regeneración tisular.

Tabla 2-2. Propiedades mecánicas del apósito compuesto colágeno-celulosa-alginato (CCA) vs. el apósito de alginato.⁶²

Material	Resistencia a la tensión (N/mm)
Apósito de alginato	0.2383 ± 0.038
Apósito de CCA	0.3638 ± 0.012

⁵⁹ Gizem Ceylan Türkoğlu, Ayşe Merih Sarıışık, y Sinem Yaprak Karavana, "Development of Textile-Based Sodium Alginate and Chitosan Hydrogel Dressings", *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials* 70, núm. 13 (el 2 de septiembre de 2021): 916–25, <https://doi.org/10.1080/00914037.2020.1765364>.

⁶⁰ Suwei Jiang *et al.*, "Release Behavior of Tetracycline Hydrochloride Loaded Chitosan/Poly(Lactic Acid) Antimicrobial Nanofibrous Membranes", *Materials Science and Engineering: C* 59 (febrero de 2016): 86–91, <https://doi.org/10.1016/j.msec.2015.10.005>.

⁶¹ Hillary Mndlovu *et al.*, "Development of a Fluid-Absorptive Alginate-Chitosan Bioplatfrom for Potential Application as a Wound Dressing", *Carbohydrate Polymers* 222 (octubre de 2019): 114988, <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.114988>.

⁶² *Ibid.*, Xie *et al.*, "Preparation of Chitosan-Collagen-Alginate Composite Dressing and Its Promoting Effects on Wound Healing". Pág. 96 (véase cap. 2 pág. 43)

También se han desarrollado bio materiales para su uso en el tratamiento de heridas con nanopartículas de plata⁶³ y antibióticos (gentamicina)⁶⁴, con un incremento en la actividad antimicrobiana proporcionada tanto por las nanopartículas de plata como por el antibiótico, cuyo mecanismo de liberación es estimulado por la combinación de polímeros en el apósito. Se han preparado compuestos de quitosano y almidón que han mostrado actividad antibacteriana contra *Salmonella anatum*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus* y *Aspergillus niger*.⁶⁵

Por otra parte, se pueden aprovechar las propiedades regenerativas de los biopolímeros y combinarlas para lograr acelerar el proceso de cicatrización. Un estudio combinó quitosano, colágeno y alginato en un apósito, demostrando un progreso en la reparación del tejido más temprano (5 días vs 8 días) que el apósito de quitosano o el grupo de control⁶⁶ (Fig. 2-12). Otro estudio reafirma el beneficio de combinar biopolímeros en el tratamiento de heridas, ya que la integración de ácido hialurónico (HA) en la matriz de un hidrogel de alginato demostró un porcentaje mayor de cierre de herida (25 vs 10%) al día 5 a comparación del alginato puro.⁶⁷ (Fig. 2-13). Algunos estudios sugieren que el ácido hialurónico junto con el antígeno CD44 actúa como mediador en la activación de distintas vías de

⁶³ Jongjit Chalitangkoon, Marisa Wongkittisin, y Pathavuth Monvisade, "Silver Loaded Hydroxyethylacryl Chitosan/Sodium Alginate Hydrogel Films for Controlled Drug Release Wound Dressings", *International Journal of Biological Macromolecules* 159 (septiembre de 2020): 194–203, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.05.061>.

⁶⁴ H. R. Bakhsheshi-Rad *et al.*, "In Vitro and in Vivo Evaluation of Chitosan-Alginate/Gentamicin Wound Dressing Nanofibrous with High Antibacterial Performance", *Polymer Testing* 82 (el 1 de febrero de 2020): 106298, <https://doi.org/10.1016/j.polymertesting.2019.106298>.

⁶⁵ Tooraj Mehdizadeh *et al.*, "Antibacterial, antioxidant and optical properties of edible starch-chitosan composite film containing *Thymus kotschyianus* essential oil", *Veterinary Research Forum* 3, núm. 3 (2012): 167–73.

⁶⁶ *Ibid.*, Xie *et al.*, "Preparation of Chitosan-Collagen-Alginate Composite Dressing and Its Promoting Effects on Wound Healing". Pág. 97 (véase cap. 2 pág. 43)

⁶⁷ O. Catanzano *et al.*, "Alginate–Hyaluronan Composite Hydrogels Accelerate Wound Healing Process", *Carbohydrate Polymers* 131 (octubre de 2015): 407–14, <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2015.05.081>.

señalización que lleva a la regulación de la actividad de los queratinocitos y la regeneración epidérmica.⁶⁸

⁶⁸ Lilly Y. W. Bourguignon, "Matrix Hyaluronan-Activated CD44 Signaling Promotes Keratinocyte Activities and Improves Abnormal Epidermal Functions", *The American Journal of Pathology* 184, núm. 7 (el 1 de julio de 2014): 1912–19, <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2014.03.010>.

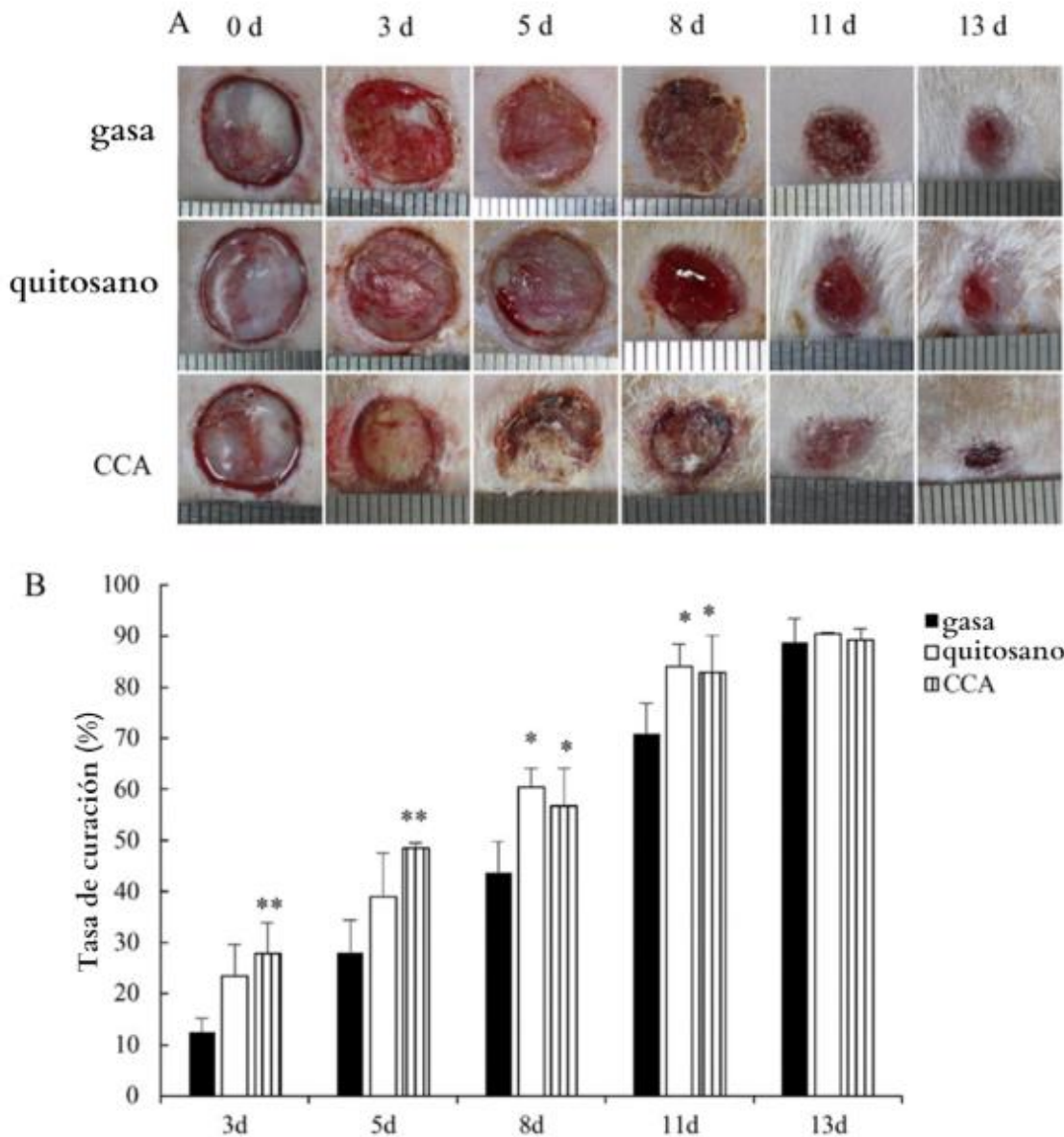


Figura 2-12. Efecto del apósito CCA en el proceso de curación en una herida de rata. (A) Imágenes de la herida en proceso de cicatrización en distintos apósitos (B) El porcentaje de curación * $p < 0.05$, ** $p < 0.0$. Obtenida de [69]

⁶⁹ *Ibid.*, Xie *et al.*, "Preparation of Chitosan-Collagen-Alginate Composite Dressing and Its Promoting Effects on Wound Healing". Pág. 96 (véase cap. 2 pág. 44-45)

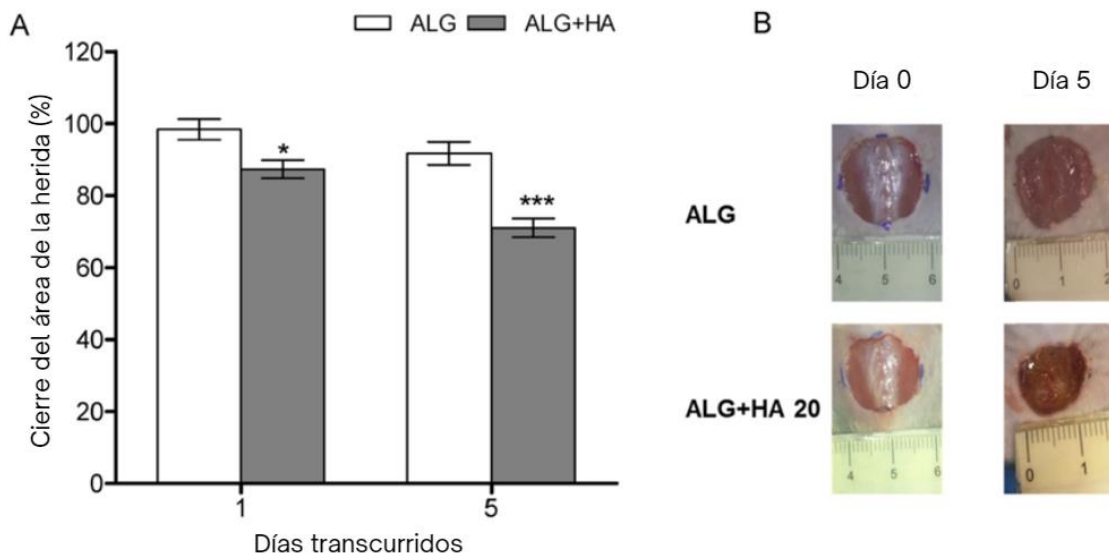


Figura 2-13. Efecto del apósito de alginato vs el apósito alginato/ácido hialurónico en una herida de rata. (A) Se reporta la restricción del área de la herida en el día 1 y 5 comparado con el día 0. * $p < 0.05$; *** $p < 0.001$. Obtenida de [70]

En lugar de encasillar polímeros específicos para ciertas aplicaciones biomédicas, la tendencia para su aplicación es utilizar distintas combinaciones para desarrollar híbridos que tengan un mejor perfil de especificidad para aplicaciones biomédicas.

Sinergia entre biopolímeros y nanopartículas metálicas (MNPs)

Las nanopartículas metálicas tienen propiedades antimicrobianas que las hacen atractivas para su uso en aplicaciones biomédicas previniendo la propagación de infecciones. Existen tres mecanismos de acción propuestos; la formación de especies reactivas oxidantes (ROS), la liberación de iones, y la interacción de las MNPs con la membrana celular.

⁷⁰ *Ibid.*, Catanzano *et al.*, "Alginate–Hyaluronan Composite Hydrogels Accelerate Wound Healing Process". Pág. 412 (véase cap. 2 pág. 45)

Principalmente, se ha demostrado la capacidad de las nanopartículas de plata (AgNPs), oro (AuNPs), cobre (CuNPs) y óxido de zinc (ZnO NPs) para inhibir y eliminar varias cepas de bacterias gram-positivas y gram-negativas, incluyendo *S. aureus*, *S. aureus* resistente a la meticilina (MRSA), *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, bacterias que comúnmente infectan heridas y han demostrado desarrollar resistencia a los antibióticos.^{71 72 73} Sin embargo, eliminar las bacterias no es suficiente para el tratamiento de heridas, por lo que la combinación de agentes antimicrobianos con biomateriales que promuevan el proceso de cicatrización para su uso en apósitos ha sido estudiada y evaluada con resultados positivos, en el tratamiento y prevención de infecciones, así como la reducción de toxicidad de las MNPs. También, se han construido nanocompositos con nanopartículas metálicas incrustadas en polímeros de carbohidratos (celulosa) con estabilidad prolongada.⁷⁴

⁷¹ Fateme Mirzajani *et al.*, “Antibacterial Effect of Silver Nanoparticles on Staphylococcus Aureus”, *Research in Microbiology* 162, núm. 5 (junio de 2011): 542–49, <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2011.04.009>.

⁷² Mohammad J. Hajipour *et al.*, “Antibacterial Properties of Nanoparticles”, *Trends in Biotechnology* 30, núm. 10 (octubre de 2012): 499–511, <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2012.06.004>.

⁷³ Solmaz Maleki Dizaj *et al.*, “Antimicrobial Activity of the Metals and Metal Oxide Nanoparticles”, *Materials Science & Engineering. C, Materials for Biological Applications* 44 (noviembre de 2014): 278–84, <https://doi.org/10.1016/j.msec.2014.08.031>.

⁷⁴ Sher Bahadar Khan, “Metal Nanoparticles Containing Chitosan Wrapped Cellulose Nanocomposites for Catalytic Hydrogen Production and Reduction of Environmental Pollutants”, *Carbohydrate Polymers* 242 (agosto de 2020): 116286, <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116286>.

3. NANOPARTÍCULAS DE PLATA (AgNPs) Y SU USO COMO AGENTE BACTERICIDA EN APÓSITOS

Nanomateriales y sus propiedades distintivas

Los nanomateriales son aquellos materiales con al menos una dimensión en el intervalo de 1-100 nm, y en los cuales al menos una propiedad sea significativamente distinta respecto a la propiedad del material en dimensiones macro, y dicha diferencia sea atribuible a su tamaño. (Fig. 3-1) Las propiedades físicas y químicas de los nanomateriales son dependientes del tamaño de sus estructuras internas, las cuales pueden ser afinadas en tamaño y forma, permitiendo el desarrollo de materiales con propiedades óptimas para diversas aplicaciones.

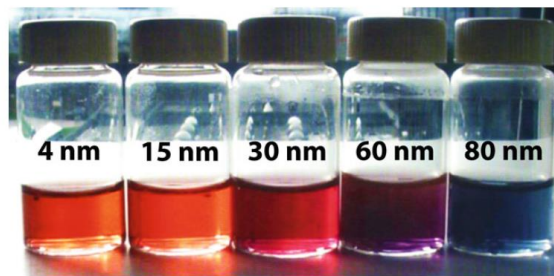


Figura 3-1. Suspensiones coloidales de AuNPs en agua. Las nanopartículas de oro muestran un desplazamiento hacia el rojo en su absorción conforme el tamaño de partícula disminuye. Los tamaños de partícula están indicados en los viales. Adaptada de [1]

Los materiales comienzan a comportarse de forma distinta en la nano escala, esto se debe a dos efectos fundamentales: La fracción de átomos superficiales (por ejemplo, la relación superficie/volumen) aumenta conforme el tamaño disminuye y es considerablemente mayor en nanopartículas (NPs). (Fig. 3-2) Este incremento de proporción superficie/volumen conlleva un considerable impacto en varias propiedades, ya que los átomos de superficie son diferentes a aquellos en el interior de la partícula, debido a que cuentan con menos átomos vecinos, y por lo tanto poseen enlaces incompletos, o 'insatisfechos', por lo que estos átomos tienen una

¹ Saji Alex y Ashutosh Tiwari, "Functionalized Gold Nanoparticles: Synthesis, Properties and Applications—A Review", *Journal of Nanoscience and Nanotechnology* 15, núm. 3 (el 1 de marzo de 2015): 1869–94, <https://doi.org/10.1166/jnn.2015.9718>.

energía libre más alta, mayor reactividad y su movilidad se ve aumentada. Por consiguiente, conforme la NP disminuye su tamaño, la contribución de los átomos de superficie a la energía libre total crece y ocasiona cambios en las propiedades del material: la temperatura de fusión y evaporación disminuye, y la reactividad, elasticidad y plasticidad incrementan. Además, esto propicia que las nanopartículas formen dispersiones coloidales estables. Esto implica que la NP sea fácilmente dispersable en disolventes, lo cual es una propiedad importante en las aplicaciones de nanomateriales.

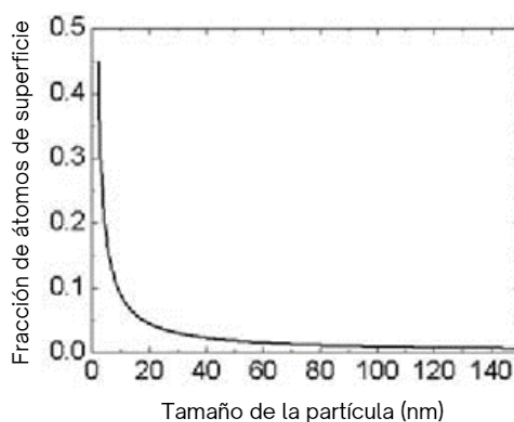


Figura 3-2. Relación inversa entre la fracción de átomos en la superficie y el tamaño de partícula. Imagen tomada de [2]

La poca disponibilidad de espacio en la NP ocasiona efectos de confinamiento espacial, los cuales afectan las propiedades del material en la nano escala.

² Guillermo Orts-Gil, Kishore Natte, y Werner Österle, "Multi-Parametric Reference Nanomaterials for Toxicology: State of the Art, Future Challenges and Potential Candidates", *RSC Advances* 3, núm. 40 (2013): 18202, <https://doi.org/10.1039/c3ra42112k>.

Plata, sus propiedades y aplicaciones

Propiedades antimicrobianas

La plata ha demostrado exhibir una alta toxicidad a un intervalo muy amplio de microorganismos, entre ellos bacterias. Desde la antigüedad se han explotado las propiedades antimicrobianas de la plata, ya que los recipientes hechos de plata usados para almacenar agua no presentaban crecimiento de microorganismos, siendo posiblemente la primera observación registrada de las propiedades antimicrobianas de la plata, mucho antes de la revolución de los nanomateriales en nuestra sociedad actual.

Su uso se extendió más allá de los recipientes de plata, al ser empleado por los macedonios como agente cicatrizante en forma de placas de plata colocadas sobre heridas, y por Hipócrates en preparados empleados para tratar úlceras y heridas. Además, se reporta el uso médico de nitrato de plata en una farmacopea publicada en Roma en el año 69 AC. Más adelante, a finales del siglo XVI, el uso de nitrato de plata como agente antibacteriano se popularizó. El uso de suturas de plata fue considerado una de las mayores contribuciones de la medicina en el siglo XIX.³

Es tanta su importancia biomédica, que, hasta la introducción de los antibióticos a mediados del siglo XX, fue el agente antimicrobiano más importante, y en tiempos recientes, se han explorado diversas aplicaciones para la plata (especialmente en forma nano particulada) como alternativa ante la crisis de resistencia a los antibióticos.⁴

³ J. Wesley Alexander, "History of the Medical Use of Silver", *Surgical Infections* 10, núm. 3 (junio de 2009): 289–92, <https://doi.org/10.1089/sur.2008.9941>.

⁴ Anima Nanda y M. Saravanan, "Biosynthesis of Silver Nanoparticles from *Staphylococcus Aureus* and Its Antimicrobial Activity against MRSA and MRSE", *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine* 5, núm. 4 (diciembre de 2009): 452–56, <https://doi.org/10.1016/j.nano.2009.01.012>.

Mecanismo de acción bactericida

Si bien el mecanismo exacto del efecto antibacterial de la plata no es claro, existen diversas conjeturas, las cuales están resumidas en la Figura 3-3. Debido a efectos de atracción electrostática y afinidad a proteínas sulfuradas, los iones de plata se pueden adherir a la pared celular y membrana citoplasmática y modificar la permeabilidad de estas, ocasionando rompimiento celular. Al absorber iones libres de plata dentro de la célula, las enzimas respiratorias pueden ser desactivadas, interrumpiendo la producción de ATP. Esta desactivación de enzimas respiratorias también puede generar especies reactivas de oxígeno, los cuales pueden provocar ruptura de la membrana celular, así como la modificación del ADN celular. Como el azufre y fósforo son componentes importantes en el ADN, la interacción de los iones de plata con éstos puede provocar problemas en la replicación de ADN, afectando la reproducción bacteriana.

Además, los iones plata pueden inhibir la síntesis de proteínas al desnaturalizar los ribosomas en el citoplasma. Estos efectos son causados por la plata iónica por sí misma, o por las AgNPs, debido a que éstas liberan continuamente iones de plata.

Sin embargo, las nanopartículas de plata tienen propiedades bactericidas que no involucran la liberación de su forma iónica. Éstas se pueden acumular en los espacios existentes en la pared celular después de anclarse a la superficie celular y causar desnaturalización de la membrana celular. Al tener un tamaño tan reducido, las nanopartículas pueden penetrar la pared celular bacteriana y cambiar la estructura de la membrana celular. Esta desnaturalización puede ocasionar la ruptura de organelos e inducir lisis.

Otro efecto de las nanopartículas de plata es la alteración de la transducción de señales bacterianas, ya que ésta es afectada por la fosforilación de sustratos proteicos, y las nanopartículas pueden desfosforilar los residuos de tirosina en los sustratos peptídicos, provocando apoptosis y la terminación de procesos de multiplicación celular.

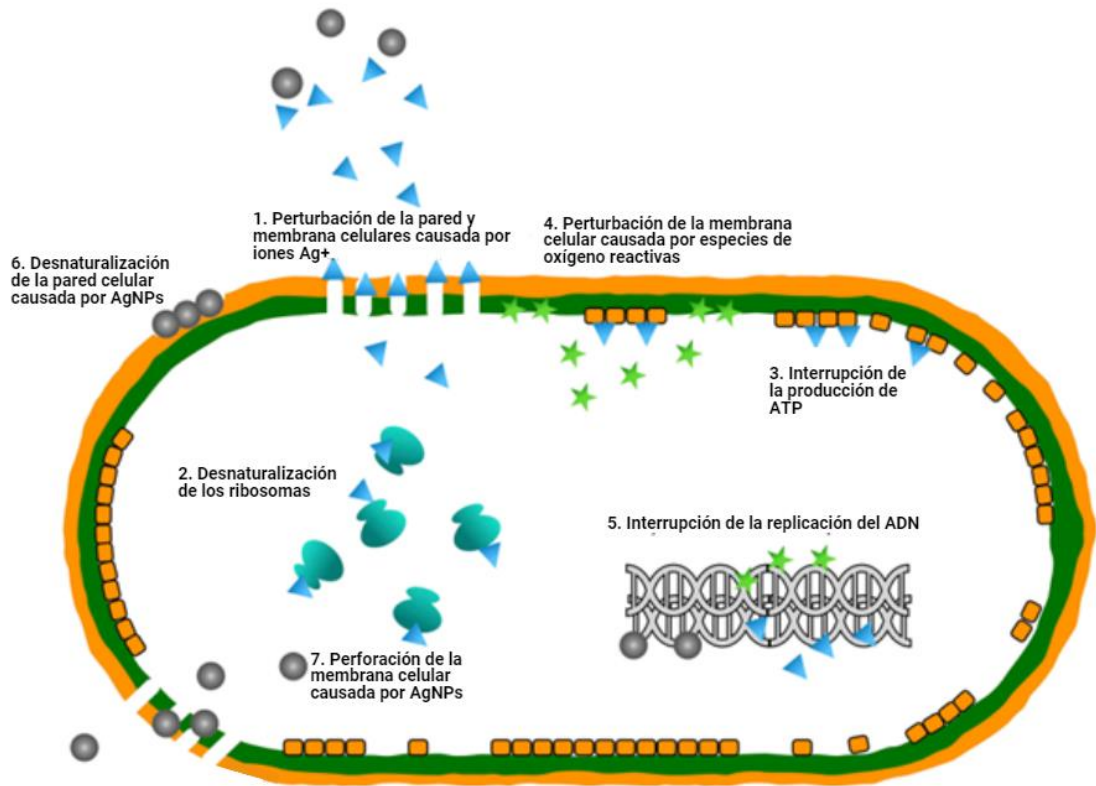


Figura 3-3. Descripción de los diversos mecanismos bactericidas propuestos para las AgNPs. Imagen adaptada de [5].

Nanopartículas de plata

Las nanopartículas de plata tienen aplicaciones importantes, entre ellas como agentes antibacterianos y en la secuenciación de ADN.⁶ Al oxidarse, las nanopartículas desprenden iones de plata (Ag^+), los cuales son letales para una gran variedad de bacterias.⁷

⁵ Iris Xiaoxue Yin *et al.*, "The Antibacterial Mechanism of Silver Nanoparticles and Its Application in Dentistry", *International Journal of Nanomedicine* 15 (el 17 de abril de 2020): 2555–62, <https://doi.org/10.2147/IJN.S246764>.

⁶ S.I. Dolgaev *et al.*, "Nanoparticles produced by laser ablation of solids in liquid environment", *Applied Surface Science* 186 (el 28 de enero de 2002): 546–51, [https://doi.org/10.1016/S0169-4332\(01\)00634-1](https://doi.org/10.1016/S0169-4332(01)00634-1).

⁷ A Schmidt-Ott, "New Approaches to in Situ Characterization of Ultrafine Agglomerates", *Journal of Aerosol Science* 19, núm. 5 (octubre de 1988): 553–63, [https://doi.org/10.1016/0021-8502\(88\)90207-8](https://doi.org/10.1016/0021-8502(88)90207-8).

La creciente resistencia a los antibióticos que se ha presentado en los últimos años representa un problema de salud pública a nivel mundial⁸ y, las nanopartículas de plata pueden ser una alternativa debido a que sus propiedades antibacterianas no generan resistencia, ya que sus efectos no son específicos a un nivel celular, sino que influyen en una gran variedad de estructuras y procesos metabólicos del organismo.⁹

Ventajas del uso de nanopartículas de plata para aplicaciones biomédicas

Actividad antimicrobiana

Las nanopartículas metálicas (MNPs), cuya área de superficie específica es alta y cuentan con una elevada fracción de átomos de superficie, han sido estudiadas por sus características fisicoquímicas distintivas, entre las cuales se encuentran actividad catalítica, propiedades ópticas, electrónicas, actividad antimicrobiana y bactericida. Por lo tanto, se puede esperar que la actividad antibacteriana de las AgNPs sea superior comparada con plata en mayores dimensiones.¹⁰

Factores que afectan el efecto bactericida de las AgNPs

La influencia del tamaño y forma de la nanopartícula en la liberación de los iones de plata puede explicarse de la siguiente forma, de acuerdo con la ecuación de Ostwald-Freundlich: nanopartículas más pequeñas y esféricas son más propensas a la liberación de iones de plata debido a su mayor área de superficie. Esto también aplica a la agregación de las nanopartículas, ya que las nanopartículas agregadas liberan una menor cantidad de iones, comparadas con las AgNPs aisladas. Otro factor que afecta el mecanismo bactericida de las AgNPs, y, por lo tanto, su efecto

⁸ *Id.*, Nanda y Saravanan, "Biosynthesis of Silver Nanoparticles from Staphylococcus Aureus and Its Antimicrobial Activity against MRSA and MRSE". (véase cap. 3 pág. 51)

⁹ Aleš Panáček *et al.*, "Silver Nanoparticles Strongly Enhance and Restore Bactericidal Activity of Inactive Antibiotics against Multiresistant Enterobacteriaceae", *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 142 (junio de 2016): 392–99, <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2016.03.007>.

¹⁰ Elham Abbasi *et al.*, "Silver Nanoparticles: Synthesis Methods, Bio-Applications and Properties", *Critical Reviews in Microbiology*, el 17 de junio de 2014, 1–8, <https://doi.org/10.3109/1040841X.2014.912200>.

es el estado de dispersión de las nanopartículas, ya sea en términos de su concentración y del medio en el que se encuentran. Los agentes estabilizantes utilizados para la síntesis de nanopartículas pueden afectar el comportamiento en dispersión de estas, y la presencia de componentes orgánicos o inorgánicos en el medio de dispersión pueden causar fenómenos como su agregación o la formación de complejos con los iones de plata. Se ha demostrado que las nanopartículas de plata liberan iones de forma más rápida en medios ácidos que en medios neutros.

El efecto bactericida de la plata también puede verse afectado por el tipo de bacteria al que es expuesto. Se reporta que las bacterias Gramnegativas son más susceptibles, debido a que su pared celular es más delgada que la de las Grampositivas, en las cuales la pared celular, al ser más gruesa, reduce la penetración de nanopartículas en la pared celular. Esto sugiere que la absorción de nanopartículas en la pared celular es importante para el efecto antibacteriano. Es reconocido que las nanopartículas con tamaños menores a 10 nm pueden modificar la permeabilidad celular.

Reducción en la toxicidad

El uso prolongado de productos antibacterianos basados en plata en su forma iónica puede ocasionar una condición denominada argiria, la cual es resultado de una acumulación del metal en el organismo, especialmente en la piel y mucosas. El uso de la plata en su forma nanoparticulada es una alternativa que preserva las propiedades antibacterianas al eliminar el riesgo de toxicidad, debido a que la concentración total de plata necesaria para obtener beneficios es considerablemente reducida.¹¹ (véase Tabla 3-1).

¹¹ Hasitha de Alwis Weerasekera, May Griffith, y Emilio I. Alarcon, “Biomedical Uses of Silver Nanoparticles: From Roman Wine Cups to Biomedical Devices”, en *Silver Nanoparticle Applications*, ed. Emilio I. Alarcon, May Griffith, y Klas I. Udekwu, Engineering Materials (Cham: Springer International Publishing, 2015), 93–125, https://doi.org/10.1007/978-3-319-11262-6_5.

Tabla 3-1. Número de átomos de plata por nanopartícula, densidad de nanopartícula (#/L), concentración de nanopartícula (nM), y concentración de superficie disponible (nM) para distintos tamaños de AgNPs esféricas monodispersas.¹²

Diámetro (nm)	Átomos Ag/AgNP(x10 ³)	Concentración AgNP (nM)	Densidad de nanopartícula (x10 ¹⁰ /L)	AgNP disponible en superficie (nM)
2.5	0.9	220	19	62(28) ^a
5.0	7.2	28	2.4	4.1(15)
10	58	3.5	0.30	0.26(7.5)
25	900	0.22	0.019	0.0068(3.1)
50	7,195	0.028	0.0024	0.0004(1.6)
100	57,557	0.0035	0.00030	0.00003(0.8)

^a Los números en paréntesis corresponden al porcentaje de átomos que se encuentran en la superficie de la nanopartícula. Se ha limitado el grosor de la superficie a 0.26 nm

Aunada a la menor concentración en las nanopartículas de plata, el rol del agente protector en la superficie de la nanopartícula también juega un papel favorable en la biocompatibilidad de la AgNP, ya que este agente estabilizador controla la interacción de la nanopartícula con organismos vivos. Sin embargo, existen otros factores que determinan la biocompatibilidad de AgNPs, los cuales serán discutidos más adelante.

Biocompatibilidad de las AgNPs

Existen ciertos criterios a considerar para determinar la biocompatibilidad de las nanopartículas de plata, entre los cuales se encuentran:

a) Tamaño de la nanopartícula y grado de variación

Se ha reportado que el tamaño de la nanopartícula controla el mecanismo de captación celular¹³ y es clave en la biodistribución de nanopartículas que circulan dentro del organismo, y con esto, en su eficacia y toxicidad. A menor tamaño de partícula hay menor absorción celular y, por lo tanto, menor toxicidad, debido a que el cuerpo puede metabolizar las cantidades absorbidas con mayor facilidad.

¹² *Ibid.*, de Alwis Weerasekera, Griffith, y Alarcon. Pág. 96

¹³ *Ibid.*, de Alwis Weerasekera, Griffith, y Alarcon. Pág. 97 (véase cap. 3 pág. 57)

b) Naturaleza del agente estabilizante/protector

El agente estabilizante determina la carga superficial de la nanopartícula, lo que controla la formación de complejos con biomoléculas y, por consiguiente, la interacción célula-partícula.

c) La estabilidad de la nanopartícula en los medios de cultivo celular elegidos o líquidos biológicamente relevantes

d) Diferencias experimentales en los ensayos de viabilidad celular, p. densidad celular, citotoxicidad, protocolo de ensayo y tiempo de incubación

Síntesis de AgNPs

Entre los métodos de síntesis de AgNPs más populares está la reducción química usando una variedad de agentes de reducción orgánicos e inorgánicos, así como técnicas electroquímicas, reducción fisicoquímica y radiólisis y, recientemente se han explorado alternativas de síntesis que emplean métodos ecológicos (química verde).¹⁴ Éstos incluyen polioxometalatos de valencia mixta, polisacáridos, reactivo de Tollens, métodos biológicos y de radiación que tienen ventajas sobre los métodos convencionales debido a que no utilizan agentes químicos tóxicos para el medio ambiente.¹⁵ Otra área de avance reciente es incluir formas de proteger y estabilizar las AgNPs para lograr una mayor compatibilidad en aplicaciones biomédicas.

Químicos

Reducción química

El método más común para sintetizar nanopartículas de plata es la reducción química usando agentes reductores, ya sea orgánicos o inorgánicos. Estos agentes son usados para reducir los iones plata (Ag^+), en disoluciones acuosas o no acuosas, como el citrato de sodio, ácido ascórbico, borohidruro de sodio (NaBH_4), hidrógeno elemental, método poliol, el reactivo de Tollens, la N,N-dimetilformamida

¹⁴ Elham Abbasi *et al.*, "Silver Nanoparticles: Synthesis Methods, Bio-Applications and Properties", *Critical Reviews in Microbiology*, el 17 de junio de 2014, 1–8, <https://doi.org/10.3109/1040841X.2014.912200>.

¹⁵ S. Iravani *et al.*, "Synthesis of silver nanoparticles: chemical, physical and biological methods", *Research in Pharmaceutical Sciences* 9, núm. 6 (2014): 385–406.

(DMF) y los copolímeros de bloque de polietilenglicol, por mencionar algunos. Estos agentes reducen los iones de plata a su forma metálica (Ag^0), lo que es seguido por la aglomeración en grupos oligoméricos, los cuales forman nanopartículas coloidales de plata^{16,17}

En esta síntesis, es necesario usar agentes protectores para estabilizar las nanopartículas durante la preparación de estas, ya que debe evitarse que las partículas se unan a la superficie de otras nanopartículas, causando que se aglomeren. La presencia de tensoactivos con grupos funcionales (p. ej. tioles, aminas, ácidos y alcoholes) los cuales interactúan con las superficies de las nanopartículas pueden estabilizar su crecimiento y, protegerlas de sedimentación, conglomeración o de que pierdan sus propiedades de superficie. Polímeros como el poli(alcohol vinílico), poli(vinilpirrolidona), poli(etilenglicol), poli(ácido metacrílico) y polimetilmetacrilato han sido reportados como agentes protectores efectivos para estabilizar nanopartículas¹⁸

Método de Tollens

El método de Tollens produce nanopartículas con tamaño controlado en un proceso de un solo paso.^{19 20} El método básico incluye la reducción del reactivo de Tollens $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]\text{OH}$ por un aldehído, de acuerdo con la siguiente reacción²¹

¹⁶ Benjamin Wiley *et al.*, "Shape-Controlled Synthesis of Metal Nanostructures: The Case of Silver", *Chemistry - A European Journal* 11, núm. 2 (el 7 de enero de 2005): 454–63, <https://doi.org/10.1002/chem.200400927>.

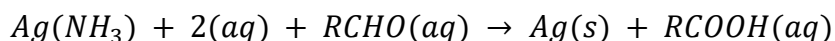
¹⁷ David D. Evanoff y George Chumanov, "Size-Controlled Synthesis of Nanoparticles. 1. 'Silver-Only' Aqueous Suspensions via Hydrogen Reduction", *The Journal of Physical Chemistry B* 108, núm. 37 (el 1 de septiembre de 2004): 13948–56, <https://doi.org/10.1021/jp047565s>.

¹⁸ Alireza Valizadeh *et al.*, "Quantum Dots: Synthesis, Bioapplications, and Toxicity", *Nanoscale Research Letters* 7, núm. 1 (el 28 de agosto de 2012): 480, <https://doi.org/10.1186/1556-276X-7-480>.

¹⁹ Yugang Sun *et al.*, "Uniform Silver Nanowires Synthesis by Reducing AgNO_3 with Ethylene Glycol in the Presence of Seeds and Poly(Vinyl Pyrrolidone)", *Chemistry of Materials* 14, núm. 11 (el 1 de noviembre de 2002): 4736–45, <https://doi.org/10.1021/cm020587b>.

²⁰ Libor Kvítek *et al.*, "The Influence of Complexing Agent Concentration on Particle Size in the Process of SERS Active Silver Colloid Synthesis", *Journal of Materials Chemistry* 15, núm. 10 (2005): 1099–1105, <https://doi.org/10.1039/B417007E>.

²¹ Elham Abasi *et al.*, "Silver nanoparticles: Synthesis methods, bio-applications and properties", *Critical reviews in microbiology* 42 (el 17 de junio de 2014): 1–8, <https://doi.org/10.3109/1040841X.2014.912200>.



En el procedimiento Tollens modificado los iones de plata son reducidos por sacáridos en presencia de amoníaco, lo cual produce películas de AgNPs con formas variadas y tamaños de partícula de 50 a 200 nm.²² El complejo $[Ag(NH_3)_2]^+$ es un ión estable que es producto de la fuerte afinidad del amoníaco hacia el ión Ag^+ , por lo tanto, el tamaño de la partícula es susceptible a la concentración de amoníaco y la naturaleza del agente reductor. Se ha reportado que las partículas más pequeñas fueron sintetizadas a las concentraciones más bajas de amoníaco.

Mecánicos/físicos

Evaporación-condensación

Las nanopartículas metálicas son típicamente sintetizadas usando el método evaporación-condensación, usando un horno tubular a presión atmosférica. Este método se ha empleado para sintetizar nanopartículas de diversos materiales, como plata, oro, sulfuro de plomo(II) y fullereno²³. Sin embargo, para la manufactura de nanopartículas de plata, este método tiene varias desventajas, ya que el horno tubular requiere un espacio grande, consume altas cantidades de energía y aumenta la temperatura ambiente alrededor de la fuente de material, y requiere un tiempo relativamente largo para operar en estado estacionario.

Ablación láser

Otro método efectivo para sintetizar AgNPs es con ablación láser de materiales metálicos en disolución²⁴. En este proceso se remueven materiales de una superficie al irradiar con un rayo láser con longitud de onda de alrededor de 200 nm. La ventaja de este proceso es la ausencia de reactivos químicos en las disoluciones,

²² Kvítek *et al.*, "The Influence of Complexing Agent Concentration on Particle Size in the Process of SERS Active Silver Colloid Synthesis".

²³ Abhijit S. Gurav *et al.*, "Generation of Nanometer-Size Fullerene Particles via Vapor Condensation", *Chemical Physics Letters* 218, núm. 4 (el 18 de febrero de 1994): 304–8, [https://doi.org/10.1016/0009-2614\(93\)E1491-X](https://doi.org/10.1016/0009-2614(93)E1491-X).

²⁴ Yu-Hung Chen y Chen-Sheng Yeh, "Laser Ablation Method: Use of Surfactants to Form the Dispersed Ag Nanoparticles", *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* 197, núm. 1 (el 4 de febrero de 2002): 133–39, [https://doi.org/10.1016/S0927-7757\(01\)00854-8](https://doi.org/10.1016/S0927-7757(01)00854-8).

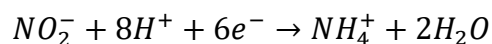
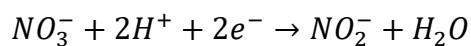
por lo que se producen coloides puros por este método, los cuales pueden ser más provechosos en sus aplicaciones, la desventaja es el costo del proceso.²⁵

Biológicos

Reducción por microorganismos

La biosíntesis de nanopartículas de plata ha sido estudiada para desarrollar procesos amigables con el medio ambiente. En estos procesos la reducción de iones de plata a nanopartículas de plata se lleva a cabo de forma intracelular en ciertos microorganismos, entre ellos; bacterias, hongos y plantas. Existen reportes de este proceso biológico, particularmente en bacterias y hongos, por ejemplo; del hongo *Fusarium oxysporum*^{26 27}, cuya masa celular y sus componentes lixiviados han logrado reducir plata iónica a AgNPs.^{28 29} Estos nanomateriales tienen un potencial para su aplicación como antimicrobianos.

La biorreducción de iones de plata puede estar asociada a los procesos metabólicos de las bacterias, los cuales utilizan nitrato al reducirlo en nitrilo y amonio.³⁰ Las cianobacterias utilizan nitrato como su fuente principal de nitrógeno y en su proceso metabólico de reducción:



²⁵ Takeshi Tsuji *et al.*, "Preparation of Silver Nanoparticles by Laser Ablation in Solution: Influence of Laser Wavelength on Particle Size", *Applied Surface Science* 202, núm. 1 (el 15 de diciembre de 2002): 80–85, [https://doi.org/10.1016/S0169-4332\(02\)00936-4](https://doi.org/10.1016/S0169-4332(02)00936-4).

²⁶ Nelson Durán *et al.*, "Mechanistic Aspects of Biosynthesis of Silver Nanoparticles by Several *Fusarium Oxysporum* Strains", *Journal of Nanobiotechnology* 3, núm. 1 (el 13 de julio de 2005): 8, <https://doi.org/10.1186/1477-3155-3-8>.

²⁷ Absar Ahmad *et al.*, "Extracellular Biosynthesis of Silver Nanoparticles Using the Fungus *Fusarium Oxysporum*", *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 28, núm. 4 (el 1 de mayo de 2003): 313–18, [https://doi.org/10.1016/S0927-7765\(02\)00174-1](https://doi.org/10.1016/S0927-7765(02)00174-1).

²⁸ Sachin Seshadri, Anupama Prakash, y Meenal Kowshik, "Biosynthesis of Silver Nanoparticles by Marine Bacterium, *Idiomarina* Sp. PR58-8", *Bulletin of Materials Science* 35, núm. 7 (el 1 de diciembre de 2012): 1201–5, <https://doi.org/10.1007/s12034-012-0417-0>.

²⁹ *Id.*, Durán *et al.*, "Mechanistic Aspects of Biosynthesis of Silver Nanoparticles by Several *Fusarium Oxysporum* Strains". (véase cap. 3 pág. 60) fong

³⁰ Maggy F. Lengke, Michael E. Fleet, y Gordon Southam, "Biosynthesis of Silver Nanoparticles by Filamentous Cyanobacteria from a Silver(I) Nitrate Complex", *Langmuir* 23, núm. 5 (el 1 de febrero de 2007): 2694–99, <https://doi.org/10.1021/la0613124>.

Esto sugiere que los iones de plata se reducen por un donante intracelular de electrones.

Método del polisacárido

En este método, las AgNPs se preparan usando agua como disolvente y polisacáridos como agente estabilizante, o en algunos casos, también como agente reductor. Por ejemplo, la síntesis de almidón-AgNPs se llevó a cabo usando almidón como agente estabilizador y β -D-glucosa como agente reductor en un sistema ligeramente calentado.³¹ El uso de almidón en la disolución tuvo como propósito evitar el uso de disolventes orgánicos relativamente tóxicos. Por otra parte, resulta sencillo separar el almidón de las nanopartículas resultantes debido a que el enlace entre ambas partes es muy débil y puede ser revertido a altas temperaturas.³²

³¹ Poovathinthodiyil Raveendran, Jie Fu, y Scott L. Wallen, "Completely 'Green' Synthesis and Stabilization of Metal Nanoparticles", *Journal of the American Chemical Society* 125, núm. 46 (el 1 de noviembre de 2003): 13940–41, <https://doi.org/10.1021/ja029267j>.

³² Abolfazi Akbarzadeh, Mohammad Samiei, y Soodabeh Davaran, "Magnetic Nanoparticles: Preparation, Physical Properties, and Applications in Biomedicine", *Nanoscale Research Letters* 7, núm. 1 (el 21 de febrero de 2012): 144, <https://doi.org/10.1186/1556-276X-7-144>.

4. ELECTROHILADO PARA LA CONSTRUCCIÓN DE APÓSITOS

El electrohilado es una técnica que utiliza fuerzas electrostáticas para producir fibras finas a partir de disoluciones poliméricas, las cuales tienen un diámetro menor (a partir de nanómetros) y un área de superficie mayor que aquellas obtenidas con procesos de hilado convencionales. Una corriente directa en el intervalo de varios kilovoltios es necesaria para generar el electrohilado, el cual está basado en el principio de que las fuertes fuerzas repulsivas eléctricas mutuas superan las fuerzas más débiles de tensión superficial en el polímero líquido cargado. Actualmente existen dos configuraciones de electrohilado: vertical y horizontal.

El diámetro de las nano y microfibras puede ser modificado optimizando los parámetros de la disolución polimérica y del proceso de electrohilado. Los tejidos originados a partir de nano fibras electrohiladas tienen una proporción alta de área superficial por volumen, lo cual las hace ideales para aplicaciones biomédicas en la reparación de heridas, debido a que proporciona más área de superficie para adherencia y proliferación celular. Esta gran área superficial previene la acumulación de fluidos y facilita el intercambio gaseoso necesario para el proceso de cicatrización.¹

El dispositivo de electrohilado se compone normalmente de una bomba de jeringa, una aguja capilar (la hilera), una fuente de poder de alto voltaje y un colector metálico (Figura 4-1). Durante el proceso de electrohilado, se genera un alto voltaje para producir un chorro cargado eléctricamente de la disolución polimérica que es dirigida a un colector por las fuerzas electrostáticas, lo que resulta en la producción de una membrana fibrosa interconectada. Las características de la membrana electrohilada son dependientes de las propiedades de la disolución precursora (por ejemplo: conductividad, tensión superficial, viscosidad, disolvente elegido), las variables de procesamiento (por ejemplo: velocidad de flujo, la distancia entre el

¹ Satoru Kidoaki, Il Kuen Kwon, y Takehisa Matsuda, "Mesoscopic Spatial Designs of Nano- and Microfiber Meshes for Tissue-Engineering Matrix and Scaffold Based on Newly Devised Multilayering and Mixing Electrospinning Techniques", *Biomaterials* 26, núm. 1 (enero de 2005): 37–46, <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2004.01.063>.

capilar y el colector) y condiciones ambientales (por ejemplo: temperatura y humedad). El control de estos parámetros tiene un impacto directo en el diámetro promedio y la disposición de las nanofibras producidas.²

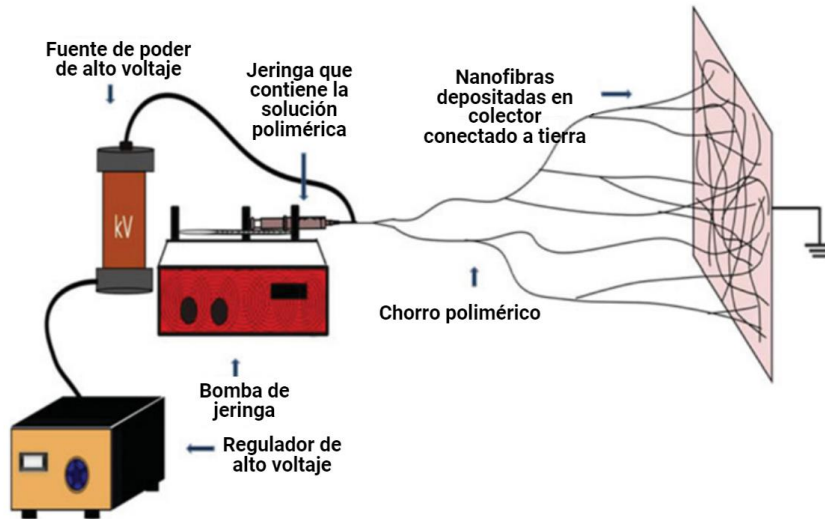


Figura 4-1. Representación esquemática del aparato de electrohilado, mostrando varios componentes. Imagen elaborada con base en [2]

Efecto de los parámetros en las propiedades del electrohilado

El proceso de electrohilado está gobernado por varios parámetros, clasificados en parámetros de la disolución, de proceso y de ambiente.

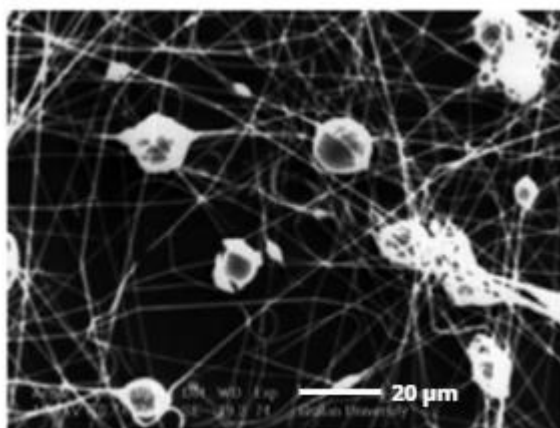
Parámetros de disolución

Concentración

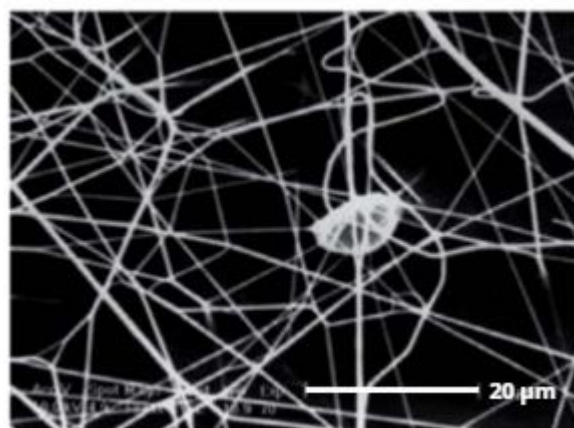
En el proceso de electrohilado, para que la fibra pueda formarse, una concentración mínima de la disolución es necesaria. Se ha encontrado que, a una concentración baja, una mezcla de gránulos y fibras se forma, y conforme la concentración de la disolución aumenta, la forma de los gránulos cambia de esférica a alargada hasta

² Nandana Bhardwaj y Subhas C. Kundu, "Electrospinning: A Fascinating Fiber Fabrication Technique", *Biotechnology Advances* 28, núm. 3 (mayo de 2010): 325–47, <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2010.01.004>.

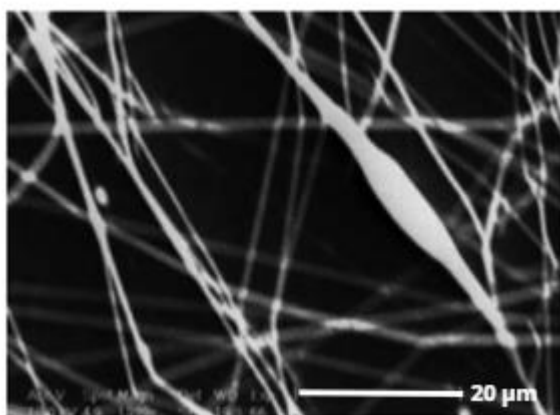
que finalmente se logran fibras uniformes (Fig. 4-2), debido a la mayor resistencia a la viscosidad.^{3 4 5}



A. Micrografía electrónica de gránulos formados en nanofibras electrohiladas.



B. Micrografía electrónica de gránulos y fibras formados en nanofibras electrohiladas.



C. Micrografía electrónica de fibras de distintos diámetros formadas a mayor concentración

Figura 4-2. Efecto de la concentración de la disolución polimérica, mostrando la formación de gránulos, gránulos y fibras, y fibras conforme la concentración aumenta. Imagen tomada de [6]

³ Matthew G. McKee *et al.*, "Correlations of Solution Rheology with Electrospun Fiber Formation of Linear and Branched Polyesters", *Macromolecules* 37, núm. 5 (el 1 de marzo de 2004): 1760–67, <https://doi.org/10.1021/ma035689h>.

⁴ Haiqing Liu y You-Lo Hsieh, "Ultrafine Fibrous Cellulose Membranes from Electrospinning of Cellulose Acetate", *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics* 40, núm. 18 (2002): 2119–29, <https://doi.org/10.1002/polb.10261>.

⁵ J. M. Deitzel *et al.*, "The Effect of Processing Variables on the Morphology of Electrospun Nanofibers and Textiles", *Polymer* 42, núm. 1 (el 1 de enero de 2001): 261–72, [https://doi.org/10.1016/S0032-3861\(00\)00250-0](https://doi.org/10.1016/S0032-3861(00)00250-0).

⁶ A. K. Hagni y M. Akbari, "Trends in Electrospinning of Natural Nanofibers", *Physica Status Solidi (a)* 204, núm. 6 (2007): 1830–34, <https://doi.org/10.1002/pssa.200675301>.

Por lo tanto, debe existir una concentración óptima de la disolución, ya que a bajas concentraciones se forman gránulos en vez de fibras y a concentraciones demasiado altas la formación de fibras continuas es imposible debido a que el flujo de la disolución no puede mantenerse en la punta de la aguja, resultando en formación de fibras de mayor diámetro.⁷

Peso molecular

El peso molecular del polímero tiene un efecto significativo en sus propiedades reológicas y eléctricas, tales como la viscosidad, tensión superficial, conductividad y resistencia dieléctrica.⁸ Se ha observado que pesos moleculares muy bajos tienden a producir un número elevado de gránulos y un peso molecular alto contribuye a la formación de fibras con diámetros promedios mayores. El peso molecular refleja el número de entrecruzamientos de cadenas de polímeros en una disolución, esto es, la viscosidad de la disolución. El entrecruzamiento de cadenas poliméricas juega un rol importante en el proceso de electrohilado. Por esto, incluso cuando las concentraciones son bajas, polímeros de alto peso molecular pueden mantener un número suficiente de entrecruzamiento, lo cual asegura un nivel suficiente de viscosidad para producir un chorro uniforme durante el electrohilado y contrarrestar los efectos de tensión superficial, lo cual disminuye la formación de gránulos en la formación de fibras.⁹

Viscosidad

La viscosidad de la disolución juega un rol importante determinando el diámetro de la fibra y su morfología en el proceso de hilado de fibras poliméricas. Se ha encontrado que con viscosidad muy baja no hay una formación continua de fibras y

⁷ Sachiko Sukigara *et al.*, "Regeneration of Bombyx Mori Silk by Electrospinning—Part 1: Processing Parameters and Geometric Properties", *Polymer* 19, núm. 44 (2003): 5721–27, [https://doi.org/10.1016/S0032-3861\(03\)00532-9](https://doi.org/10.1016/S0032-3861(03)00532-9).

⁸ *Ibid.*, Hagi y Akbari, "Trends in Electrospinning of Natural Nanofibers". Pág. 1832 (véase cap. 4 pág. 64)

⁹ S-H. Tan *et al.*, "Systematic Parameter Study for Ultra-Fine Fiber Fabrication via Electrospinning Process", *Polymer* 46, núm. 16 (el 25 de julio de 2005): 6128–34, <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2005.05.068>.

a viscosidades elevadas existe dificultad en la eyección de chorros de la disolución polimérica, por lo que es necesario optimizar la viscosidad en el proceso de electrohilado. Se han reportado viscosidades máximas en el intervalo de 1 a 215 poise^{10 11}.

La viscosidad, concentración de la disolución polimérica y peso molecular están correlacionadas. La viscosidad de la disolución está fuertemente relacionada con la concentración de la disolución, y la conexión entre la viscosidad del polímero y la concentración o ambas y el tamaño y forma de las fibras obtenidas por electrohilado ha sido estudiada en diversas sustancias, por ejemplo, en PLGA y fibroína de seda¹², colágeno y PEO^{13 14}. Una disolución polimérica de muy alta viscosidad usualmente exhibe tiempos de relajación de tensión más prolongados, lo cual puede evitar la fractura de los chorros expulsados durante el electrohilado, permitiendo la formación de fibras continuas. Por lo tanto, es evidente que existen valores de viscosidad óptimos específicos para cada polímero para el electrohilado, y esta propiedad tiene una influencia importante en la morfología de las fibras resultantes. En la Figura 4-3, la competencia de fuerzas es entre la tensión superficial y la fuerza viscoelástica. Aumentar la viscosidad favorece la producción de fibras continuas y “suaves”.

¹⁰ J. M Deitzel *et al.*, “Electrospinning of Polymer Nanofibers with Specific Surface Chemistry”, *Polymer*, Mattice Special Issue, 43, núm. 3 (el 1 de febrero de 2002): 1025–29, [https://doi.org/10.1016/S0032-3861\(01\)00594-8](https://doi.org/10.1016/S0032-3861(01)00594-8).

¹¹ H Fong, I Chun, y D.H Reneker, “Beaded Nanofibers Formed during Electrospinning”, *Polymer* 40, núm. 16 (julio de 1999): 4585–92, [https://doi.org/10.1016/S0032-3861\(99\)00068-3](https://doi.org/10.1016/S0032-3861(99)00068-3).

¹² Kyoung-Hwa Kim *et al.*, “Biological Efficacy of Silk Fibroin Nanofiber Membranes for Guided Bone Regeneration”, *Journal of Biotechnology* 120, núm. 3 (el 21 de noviembre de 2005): 327–39, <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2005.06.033>.

¹³ Won Keun Son *et al.*, “The Effects of Solution Properties and Polyelectrolyte on Electrospinning of Ultrafine Poly (Ethylene Oxide) Fibers”, *Polymer* 45, núm. 9 (el 1 de abril de 2004): 2959–66, <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2004.03.006>.

¹⁴ Lei Huang *et al.*, “Engineered collagen–PEO nanofibers and fabrics”, *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition* 12, núm. 9 (el 1 de enero de 2001): 979–93, <https://doi.org/10.1163/156856201753252516>.

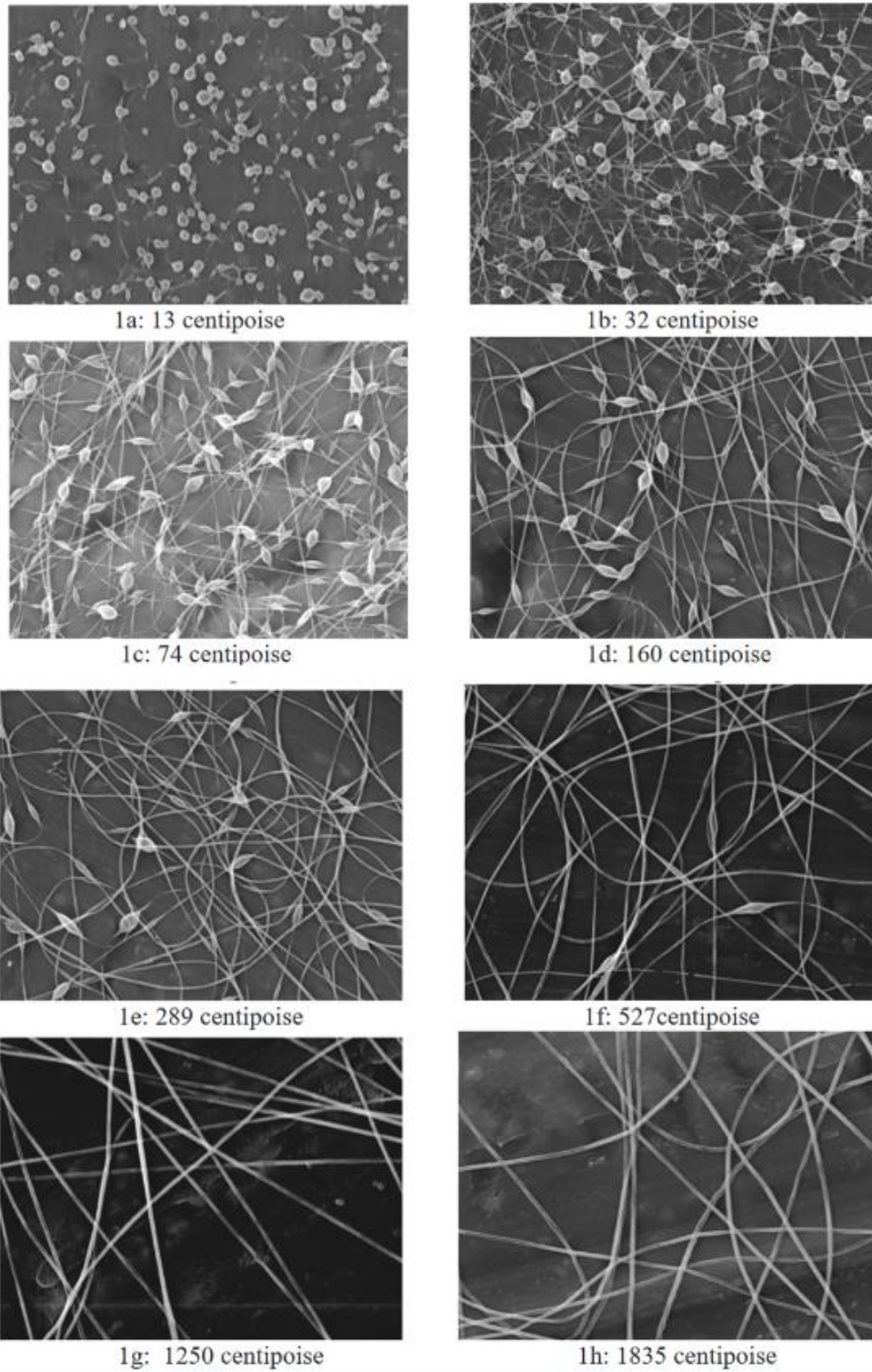


Figura 4-3. Morfología de las fibras granuladas cambia conforme la viscosidad de la disolución de PEO aumenta. Imagen obtenida de [15]

¹⁵ *Ibid.*, Fong, Chun, y Reneker, "Beaded Nanofibers Formed during Electrospinning". Pág. 4587

Tensión superficial

La tensión superficial, la cual es más probable que sea una función de la composición del disolvente en la disolución polimérica juega un rol crítico en el proceso de electrohilado, y al reducir la tensión superficial se pueden obtener fibras sin gránulos. Diferentes disolventes en un solo tipo de polímero pueden cambiar la tensión superficial de la disolución. De forma general, la alta tensión superficial de una disolución inhibe el proceso de electrohilado debido a que causa rociado de gotas e inestabilidad en el chorro proyectado.¹⁶ Además, una tensión superficial baja hace que el proceso de electrohilado pueda ocurrir a un voltaje menor.¹⁷ La formación de gránulos y fibras granuladas depende de la tensión superficial.¹⁸ La tensión superficial intenta que la relación de área superficial con unidad de masa sea lo menor posible cambiando los chorros por esferas; por otro lado, las fuerzas provenientes del exceso de carga impiden la formación de gránulos al intentar aumentar el área superficial; mientras que la fuerza viscoelástica resiste cambios rápidos de forma, favoreciendo la continuidad en la formación de fibras.¹⁹

Conductividad/densidad de carga en la superficie

Si bien los polímeros no son en su mayoría conductores de la electricidad, los iones cargados en la disolución polimérica son altamente influyentes en la formación del chorro. La conductividad de la disolución es determinada por el tipo de polímero, disolvente utilizado y la disponibilidad de sales ionizables. Se ha encontrado que, con el incremento de la conductividad eléctrica de la disolución, hay un decremento significativo en el diámetro de las fibras electrohiladas, mientras que, si la disolución es pobremente conductiva, el chorro no se elonga lo suficiente para obtener fibras uniformes y también se pueden observar gránulos. Se ha observado que el radio

¹⁶ Moses M. Hohman *et al.*, "Electrospinning and electrically forced jets. II. Applications", *Physics of Fluids* 13, núm. 8 (agosto de 2001): 2221–36, <https://doi.org/10.1063/1.1384013>.

¹⁷ *Ibid.*, Haghi y Akbari, "Trends in Electrospinning of Natural Nanofibers". Pág. 1833 (véase cap. 4 pp. 64-65)

¹⁸ R. H. Magarvey y L. E. Outhouse, "Note on the Break-up of a Charged Liquid Jet", *Journal of Fluid Mechanics* 13, núm. 1 (mayo de 1962): 151–57, <https://doi.org/10.1017/S0022112062000580>.

¹⁹ *Ibid.*, Fong, Chun, y Reneker, "Beaded Nanofibers Formed during Electrospinning". Pp. 4589-90 (véase cap. 4 pág. 66)

del chorro eyector es inversamente proporcional a la raíz cuadrada de la conductividad eléctrica de la disolución.^{20 21 22}

Se ha estudiado la adición de sales iónicas para aumentar la conductividad de la disolución y producir fibras más uniformes²³ (Fig. 4-4)

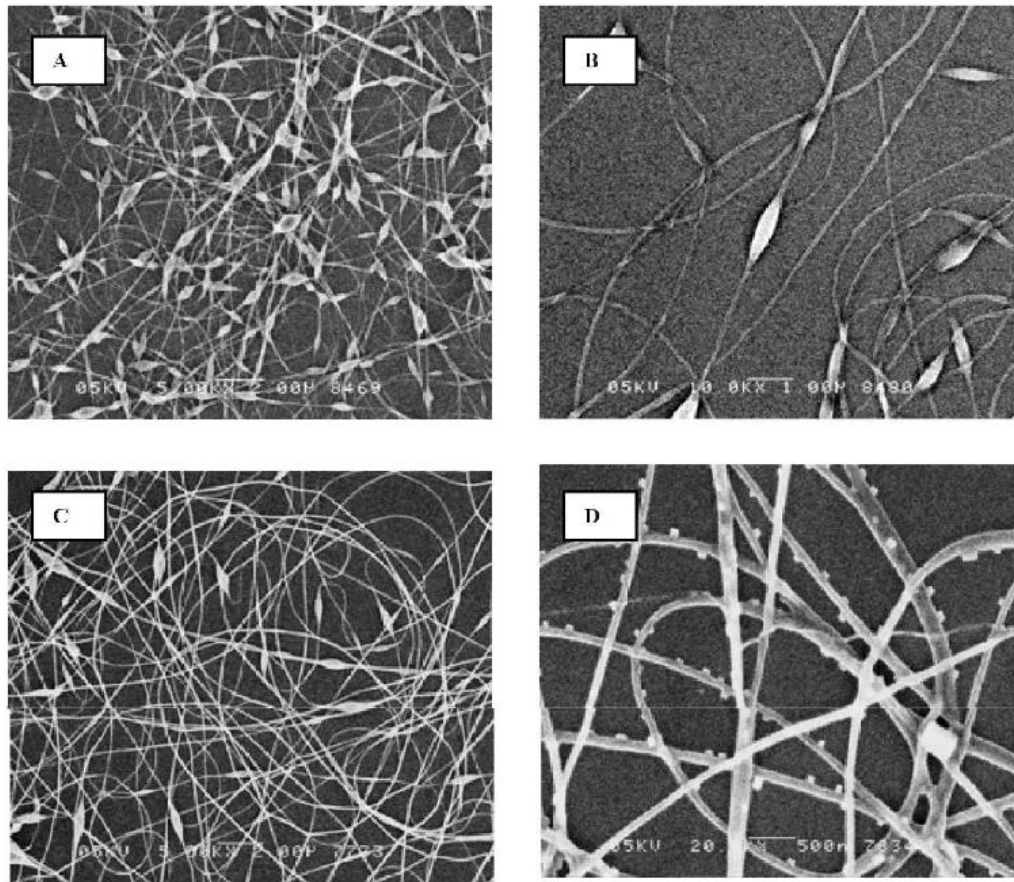


Figura 4-4. Micrografías de microscopía electrónica de barrido a diferentes valores de concentración de cloruro de sodio, ordenados de menor (A) a mayor (D). Imagen obtenida de [24]

²⁰ *Ibid.*, Haghi y Akbari, "Trends in Electrospinning of Natural Nanofibers". Pp. 1833-34 (véase cap. 4 pp. 64-65, 68)

²¹ *Ibid.*, Huang *et al.*, "Engineered collagen-PEO nanofibers and fabrics". Pág. 981 (véase cap. 4 pág. 66)

²² *Ibid.*, Fong, Chun, y Reneker, "Beaded Nanofibers Formed during Electrospinning". Pág. 4586 (véase cap. 4 pág. 66)

²³ Chunxue Zhang *et al.*, "Study on Morphology of Electrospun Poly (Vinyl Alcohol) Mats", *European Polymer Journal* 41, núm. 3 (el 1 de marzo de 2005): 423-32, <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2004.10.027>.

²⁴ *Ibid.*, Huang *et al.*, "Engineered collagen-PEO nanofibers and fabrics". Pág. 986

Parámetros del proceso

Diferencia de potencial aplicado

Un elemento crucial del proceso de electrohilado es la diferencia de potencial eléctrico aplicado a la disolución. Sólo después de alcanzar el umbral de tensión se produce la formación de fibras, lo que induce las cargas necesarias en la disolución junto con el campo eléctrico e inicia el proceso de electrohilado. Se ha demostrado experimentalmente que la forma de la gota iniciadora cambia con las condiciones de hilado (voltaje, viscosidad y velocidad de alimentación).²⁵

Sin embargo, no se ha determinado de forma inequívoca el efecto del voltaje aplicado en la forma y tamaño de las fibras resultantes. En la mayoría de los casos, un voltaje más alto causa estiramiento de la disolución debido a un aumento en las fuerzas coulómbicas en el chorro, así como un campo eléctrico más fuerte, y estos efectos conducen a una reducción en el diámetro de la fibra y una rápida evaporación del disolvente.

Velocidad de alimentación/tasa de flujo

La tasa de flujo de la disolución polimérica desde la jeringa tiene influencia en la velocidad del chorro y la tasa de transferencia del material. Un flujo de alimentación bajo es más deseable debido a que el disolvente tendrá más tiempo para evaporarse.²⁶ Flujos de alimentación mayores resultan en fibras granuladas debido a que no alcanzan a secarse antes de alcanzar el recolector.²⁷

²⁵ Peter K Baumgarten, "Electrostatic Spinning of Acrylic Microfibers", *Journal of Colloid and Interface Science* 36, núm. 1 (el 1 de mayo de 1971): 71–79, [https://doi.org/10.1016/0021-9797\(71\)90241-4](https://doi.org/10.1016/0021-9797(71)90241-4).

²⁶ Xiaoyan Yuan *et al.*, "Morphology of Ultrafine Polysulfone Fibers Prepared by Electrospinning", *Polymer International* 53, núm. 11 (2004): 1704–10, <https://doi.org/10.1002/pi.1538>.

²⁷ Silke Megelski *et al.*, "Micro- and Nanostructured Surface Morphology on Electrospun Polymer Fibers", *Macromolecules* 35, núm. 22 (el 1 de octubre de 2002): 8456–66, <https://doi.org/10.1021/ma020444a>.

Tipo de colector

El colector es parte importante del proceso de electrohilado, ya que sirve como un sustrato conductivo donde las nanofibras son recolectadas. La elección del colector influye en la dificultad de recuperar y transferir las fibras, así como en la alineación de estas.

Se han utilizado tela y papel conductores, malla de alambre²⁸ y, para casos donde se requieren fibras alineadas, se han usado tambores giratorios (proceso conocido como *electrospinning*) o bobinas en forma de rueda para tener fibras con alineamiento paralelo.

Distancia de la punta al colector

Se ha encontrado que se requiere una distancia mínima entre la punta y el colector para que las fibras tengan tiempo suficiente de secarse antes de alcanzar el colector, de otro modo, se ha observado la formación de gránulos en casos donde la distancia era muy larga o corta.²⁹

Por otra parte, el efecto de la distancia de la punta al conector no es tan significativo en la morfología de la fibra como otros parámetros, esto se ha observado en el electrohilado de PVA³⁰, gelatina³¹ y quitosano³², entre otros.

²⁸ C. Y Xu *et al.*, "Aligned Biodegradable Nanofibrous Structure: A Potential Scaffold for Blood Vessel Engineering", *Biomaterials* 25, núm. 5 (el 1 de febrero de 2004): 877–86, [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(03\)00593-3](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(03)00593-3).

²⁹ Joon Seok Lee *et al.*, "Role of Molecular Weight of Atactic Poly(Vinyl Alcohol) (PVA) in the Structure and Properties of PVA Nanofabric Prepared by Electrospinning", *Journal of Applied Polymer Science* 93, núm. 4 (2004): 1638–46, <https://doi.org/10.1002/app.20602>.

³⁰ *Ibid.*, Zhang *et al.*, "Study on Morphology of Electrospun Poly(Vinyl Alcohol) Mats".

³¹ Chang Seok Ki *et al.*, "Characterization of Gelatin Nanofiber Prepared from Gelatin–Formic Acid Solution", *Polymer* 46, núm. 14 (el 27 de junio de 2005): 5094–5102, <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2005.04.040>.

³² Xinying Geng, Oh-Hyeong Kwon, y Jinho Jang, "Electrospinning of Chitosan Dissolved in Concentrated Acetic Acid Solution", *Biomaterials* 26, núm. 27 (el 1 de septiembre de 2005): 5427–32, <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.01.066>.

Parámetros ambientales

Se han conducido estudios que examinan los efectos de la temperatura y humedad ambientales en el proceso de electrohilado. Existe una relación inversa entre viscosidad y temperatura, y la variación en la humedad puede afectar el tiempo de secado de la disolución, por lo que, con una humedad muy baja, un disolvente volátil puede secarse rápidamente, tanto que el proceso se ve afectado porque la disolución queda atascada en la punta de la aguja.³³

También se ha sugerido que un ambiente de alta humedad puede ayudar a la descarga de las fibras electrohiladas.³⁴ Por eso, se consideran los parámetros ambientales como influyentes en el proceso de electrohilado.

Influencia del disolvente en el electrohilado

Los disolventes por utilizar para preparar las disoluciones poliméricas para electrohilado se eligen con base en las siguientes propiedades: volatilidad, presión de vapor, temperatura de ebullición, así como tener la capacidad de mantener la integridad de la disolución polimérica.

La presión de vapor del disolvente juega un papel crítico determinando la velocidad de evaporación y el tiempo de secado. La volatilidad del disolvente también juega un papel significativo en la formación de nanoestructuras, ya que influye en el proceso de separación de fases.

Por otro lado, entre las propiedades de la disolución polimérica que influyen en la morfología de las fibras, la tensión superficial está determinada en gran parte por el disolvente.

El disolvente realiza dos acciones fundamentales en el electrohilado: disuelve las moléculas del polímero para formar el chorro electrificado y transporta las moléculas poliméricas disueltas hacia el colector.

³³ *Ibid.*, Baumgarten, "Electrostatic Spinning of Acrylic Microfibers". Pág. 77 (véase cap. 4 pág. 70)

³⁴ D. Li y Y. Xia, "Electrospinning of Nanofibers: Reinventing the Wheel?", *Advanced Materials* 16, núm. 14 (2004): 1151–70, <https://doi.org/10.1002/adma.200400719>.

Incorporación de nanopartículas en electrohilado

Incorporar nanopartículas dentro de las nanofibras electrohiladas proporciona funciones nuevas y mejora su desempeño. Principalmente, existen dos estrategias para incorporar estas nanopartículas dentro del tejido o unir las a la superficie:

- a) Introducción directa durante el proceso de electrohilado
- b) Tratamiento posterior de la fibra electrohilada

Para el proceso directo, las nanopartículas son añadidas en la disolución, o también pueden ser electrorociadas en la superficie de la nanofibra durante el proceso de electrohilado.^{35 36} Para el proceso post-hilado las nanopartículas pueden ser sintetizadas *in situ* dentro de las nanofibras, lo cual mejora la distribución uniforme en la superficie de la fibra,³⁷ o pueden ser generadas por medio de deposición superficial o tratamiento hidrotérmal. El método más simple es sumergir las fibras en una suspensión coloidal de nanopartículas para atrapar las nanopartículas por medio de enlaces químicos o fuerza electrostática.³⁸

³⁵ Kenichi Nagase *et al.*, “Local Release of VEGF Using Fiber Mats Enables Effective Transplantation of Layered Cardiomyocyte Sheets”, *Macromolecular Bioscience* 17, núm. 8 (2017): 1700073, <https://doi.org/10.1002/mabi.201700073>.

³⁶ Radhakrishnan Sridhar *et al.*, “Electrosprayed Nanoparticles and Electrospun Nanofibers Based on Natural Materials: Applications in Tissue Regeneration, Drug Delivery and Pharmaceuticals”, *Chemical Society Reviews* 44, núm. 3 (el 26 de enero de 2015): 790–814, <https://doi.org/10.1039/C4CS00226A>.

³⁷ Yujie Zhu *et al.*, “Electrospun Sb/C Fibers for a Stable and Fast Sodium-Ion Battery Anode”, *ACS Nano* 7, núm. 7 (el 23 de julio de 2013): 6378–86, <https://doi.org/10.1021/nn4025674>.

³⁸ Juan Wang *et al.*, “Facile Fabrication of Gold Nanoparticles-Poly(vinyl alcohol) Electrospun Water-Stable Nanofibrous Mats: Efficient Substrate Materials for Biosensors”, *ACS Applied Materials & Interfaces* 4, núm. 4 (el 25 de abril de 2012): 1963–71, <https://doi.org/10.1021/am300391j>.

Fibras electrohiladas para el tratamiento de heridas

Los apósitos contruidos con base en nanofibras electrohiladas han mostrado claras ventajas sobre los materiales convencionales debido a su gran parecido a la morfología estructural de la matriz extracelular (ECM), su naturaleza autónoma y la facilidad de manejo en el tratamiento de heridas

Entre los candidatos viables, películas elaboradas con nanofibras electrohiladas ofrecen un gran intervalo de posibilidades prometedoras que pueden resultar adecuadas para aplicaciones en el tratamiento de heridas. El electrohilado es una técnica sofisticada y eficiente que provee un método de bajo costo, escalable y flexible para desarrollar materiales de curación a partir de una gran variedad de sustancias naturales y/o sintéticas.

La porosidad de los tejidos electrohilados puede ser ajustada para inhibir la penetración por parte de microorganismos, al mismo tiempo que permite la entrada de oxígeno a través del apósito hacia la herida. Además, se puede ajustar el nivel de transmisión de vapor de agua para proveer las condiciones de humedad ideales para el proceso de curación.³⁹ Por otro lado, la gran área de superficie existente en estos materiales es ideal para la carga y administración continua de medicamentos, ya que pueden ser adsorbidas en la superficie o encapsuladas en la matriz de las nanofibras.⁴⁰

Debido a la capacidad de controlar las propiedades físicas y químicas, los materiales contruidos con electrohilado pueden ser diseñados para tener funciones particulares que contribuyen a la migración y diferenciación celular en varios tipos de tejidos. Uno de los campos de aplicación más extenso para el electrohilado es el tratamiento de heridas, debido a que estos materiales ayudan en los procesos de migración e infiltración de células necesarias para la reconstrucción tisular.

³⁹ Nooshin Nikmaram *et al.*, "Emulsion-Based Systems for Fabrication of Electrospun Nanofibers: Food, Pharmaceutical and Biomedical Applications", *RSC Advances* 7, núm. 46 (2017): 28951–64, <https://doi.org/10.1039/C7RA00179G>.

⁴⁰ Yue Sun *et al.*, "Electrospun Fibers and Their Application in Drug Controlled Release, Biological Dressings, Tissue Repair, and Enzyme Immobilization", *RSC Advances* 9, núm. 44 (2019): 25712–29, <https://doi.org/10.1039/C9RA05012D>.

La topografía de las nanofibras electrohiladas tiene un mayor impacto en la migración y crecimiento de las células implicadas en el proceso de curación, incluyendo a los queratinocitos y fibroblastos. Debido a que las fibrillas de colágeno en la piel se encuentran entretrejidos, las estructuras de nanofibras usadas para tratar heridas tienen un patrón similar.⁴¹

Comparadas con nanofibras con tejidos de distribución aleatoria, las nanofibras cruzadas obtenidas mediante el proceso de electrohilado exhibieron el mejor desempeño en curación de heridas al acelerar la migración de fibroblastos y queratinocitos *in vivo*.

En resumen, las nanofibras construidas por medio de electrohilado son consideradas atractivas, y, en ciertos casos, apósitos ideales para el tratamiento de heridas⁴², debido a que:

- a) Sus propiedades físicas y de superficie aumentan su carácter hemostático y pueden reemplazar la adición de agentes con efectos adversos.⁴³
- b) La morfología de red de las nanofibras hace que sean ideales en el drenaje de exudados de las heridas. Además, pueden absorber agua en un intervalo del 18–213%, lo cual excede la capacidad de las películas fabricadas con otras técnicas a partir de los mismos polímeros.⁴⁴
- c) Los tejidos con una estructura altamente porosa permiten la permeación de gas a través de la membrana, lo cual mantiene un ambiente húmedo, protegiendo el tejido de deshidratación y permite la respiración, viabilidad y proliferación celular.

⁴¹ Luyao Sun *et al.*, “Enhanced Wound Healing in Diabetic Rats by Nanofibrous Scaffolds Mimicking the Basketweave Pattern of Collagen Fibrils in Native Skin”, *Biomaterials Science* 6, núm. 2 (el 30 de enero de 2018): 340–49, <https://doi.org/10.1039/C7BM00545H>.

⁴² Andreea-Teodora Iacob *et al.*, “An Overview of Biopolymeric Electrospun Nanofibers Based on Polysaccharides for Wound Healing Management”, *Pharmaceutics* 12, núm. 10 (octubre de 2020): 983, <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12100983>.

⁴³ Shixuan Chen *et al.*, “Recent advances in electrospun nanofibers for wound healing”, *Nanomedicine* 12, núm. 11 (junio de 2017): 1335–52, <https://doi.org/10.2217/nnm-2017-0017>.

⁴⁴ Kenneth S. Ogueri y Cato T. Laurencin, “Nanofiber Technology for Regenerative Engineering”, *ACS Nano* 14, núm. 8 (el 25 de agosto de 2020): 9347–63, <https://doi.org/10.1021/acsnano.0c03981>.

- d) El método de electrohilado permite cargar fármacos en las nanofibras resultantes, las cuales pueden ser liberadas de forma controlada y auxiliar en el tratamiento al usarse los apósitos para administrar medicamentos.
- e) El electrohilado mejora las propiedades mecánicas de los tejidos resultantes, y su alta flexibilidad permite que se adapten a la forma de la herida rápidamente, por lo que no es necesario añadir apósitos adicionales.

Si bien los biopolímeros son más adecuados para la construcción de apósitos efectivos para el tratamiento de heridas, para poder asegurar que el proceso de electrohilado se puede llevar a cabo efectivamente, se puede recurrir a la mezcla de biopolímeros y polímeros de origen sintético. La tabla 4-1 presenta los biopolímeros que son candidatos para la construcción de nanofibras electrohiladas; sus propiedades; así como sus ventajas y desventajas.

Tabla 4-1. Ventajas y desventajas de biopolímeros en su uso para construir apósitos mediante electrohilado.

Biopolímero	Propiedades	
	Ventajas	Desventajas
Ácido hialurónico	Biocompatibilidad, resistencia mecánica, estimulación de la migración, diferenciación y proliferación celular, regulación del metabolismo y organización de la ECM; mantenimiento de la hidratación de la piel	Alta viscosidad a baja concentración debido a su alto peso molecular
Quitosano	Biocompatible y biodegradable, baja inmunogenicidad, antimicrobiano promueve la migración y proliferación de fibroblastos, coagulante, estimula la deposición de colágeno y la agregación de eritrocitos ⁴⁵	Baja solubilidad
Alginato	Bajo costo, baja toxicidad no presenta inmunogenicidad, puede activar macrófagos e incrementar niveles de citocina en las heridas. ⁴⁶	Cadenas poliméricas no aptas para electrohilado
Fibroína de seda	Buenas propiedades mecánicas (resistencia a la tensión, elasticidad y composición ligera), buena permeabilidad de vapor de agua y oxígeno, capacidad de promover adhesión y proliferación de queratinocitos y fibroblastos ⁴⁷	Se remueve la sericina, afectando su resistencia mecánica
Colágeno	Baja antigenicidad, buena biocompatibilidad, promueve proliferación celular, estabilidad alta <i>in vivo</i>	Tendencia a desintegrarse rápidamente

⁴⁵ Jacob *et al.*, "An Overview of Biopolymeric Electrospun Nanofibers Based on Polysaccharides for Wound Healing Management".

⁴⁶ Masoud Rezvani, Mohd Cairul Iqbal Mohd Amin, y Shioh-Fern Ng, "Development and Physicochemical Characterization of Alginate Composite Film Loaded with Simvastatin as a Potential Wound Dressing", *Carbohydrate Polymers* 137 (el 10 de febrero de 2016): 295–304, <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2015.10.091>.

⁴⁷ Sorada Kanokpanont *et al.*, "An Innovative Bi-Layered Wound Dressing Made of Silk and Gelatin for Accelerated Wound Healing", *International Journal of Pharmaceutics* 436, núm. 1 (el 15 de octubre de 2012): 141–53, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.06.046>.

Estrategias de electrohilado con biopolímeros

Ácido hialurónico (AH)

El electrohilado de ácido hialurónico puro es problemático y su correcta ejecución depende de las propiedades de la disolución y la técnica de uso de la máquina de electrohilado

El problema principal es la alta viscosidad de la disolución acuosa del AH debido a la naturaleza iónica del AH, causada por sus interacciones electrostáticas de largo alcance, junto con la presencia de contraiones en la disolución acuosa.⁴⁸ Esto ocasiona que las cadenas de polímeros de AH no puedan interactuar entre sí, lo cual hace que el chorro sea inestable y, por lo tanto, resulta en la formación de nanofibras discontinuas y heterogéneas. Además de esto, las disoluciones de AH tienen una tensión superficial alta que requiere voltajes mayores para iniciar el proceso de electrohilado.⁴⁹ Sin embargo, se han propuesto estrategias para el electrohilado exitoso de nanofibras hechas de HA:

1. Mezclar AH con otro polímero (no necesariamente biopolímero) como *co-spinner*.⁵⁰ Entre los candidatos se encuentran el alcohol polivinílico (PVA), PCL, polietilenglicol, y poliuretano (PU). Estos polímeros regulan la tensión superficial y la viscosidad, lo cual facilita el proceso de electrohilado.
2. Usar una mezcla de disolventes que disminuyan la tensión superficial del AH mediante enlaces de hidrógeno inter e intramoleculares en las cadenas del HA, lo cual puede alterar su estructura helicoidal. Sin embargo, el uso de una mezcla de disolventes orgánicos puede resultar contraproducente para aplicaciones *in vivo*.

⁴⁸ Katarína Valachová, Mahmoud Atya El Meligy, y Ladislav Šoltés, "Hyaluronic Acid and Chitosan-Based Electrospun Wound Dressings: Problems and Solutions", *International Journal of Biological Macromolecules* 206 (mayo de 2022): 74–91, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.02.117>.

⁴⁹ Karine Cappuccio Castro, Maria Gabriela Nogueira Campos, y Lucia Helena Innocentini Mei, "Hyaluronic Acid Electrospinning: Challenges, Applications in Wound Dressings and New Perspectives", *International Journal of Biological Macromolecules* 173 (marzo de 2021): 251–66, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.01.100>.

⁵⁰ Adrian D. Juncos Bombin, Nicholas J. Dunne, y Helen O. McCarthy, "Electrospinning of Natural Polymers for the Production of Nanofibres for Wound Healing Applications", *Materials Science and Engineering: C* 114 (el 1 de septiembre de 2020): 110994, <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.110994>.

3. Añadir tensoactivos para reducir la tensión superficial. Se ha reportado el uso exitoso de cocamidopropil betaína.⁵¹

Quitosano

El electrohilado de quitosano (CS, por sus siglas en inglés) puro es complejo, por lo que la construcción de nanofibras a partir de este polímero es un reto, debido a que el quitosano es un polímero policatiónico, por lo que su disolución tiene una tensión superficial elevada. Además, es un polielectrolito cargado positivamente, por lo tanto, tiene una viscosidad elevada, y sus fuertes enlaces de hidrógeno intramoleculares impiden el movimiento de la cadena polimérica expuesta al campo eléctrico.

Por esto, se puede recurrir a la combinación de quitosano con uno o más polímeros *co-spinner*. El electrohilado directo implica el uso de co-disolventes como ácido trifluoroacético (TFA), o una mezcla de TFA y diclorometano (DCM), o tratando el quitosano con hidróxido de sodio o carbonato de sodio para estabilizar la estructura fibrosa. El electrohilado indirecto con polietilenglicol produce fibras suaves y uniformes al reducir la viscosidad de la disolución de quitosano⁵², las cuales pueden modular la liberación de fármacos durante el proceso de curación. La tabla 4.2 recuenta las nanofibras compuestas de quitosano con propiedades adecuadas para su uso en apósitos que aceleren el proceso de cicatrización de heridas.

⁵¹ Morgane Séon-Lutz *et al.*, "Electrospinning in Water and in Situ Crosslinking of Hyaluronic Acid / Cyclodextrin Nanofibers: Towards Wound Dressing with Controlled Drug Release", *Carbohydrate Polymers* 207 (el 1 de marzo de 2019): 276–87, <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.11.085>.

⁵² Narayan Bhattarai *et al.*, "Electrospun Chitosan-Based Nanofibers and Their Cellular Compatibility", *Biomaterials* 26, núm. 31 (el 1 de noviembre de 2005): 6176–84, <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.03.027>.

Tabla 4-2. Nanofibras de quitosano elaboradas con electrohilado, sus condiciones de manufactura y los resultados en la aplicación en tratamiento de heridas.

Disolvente	Propiedades del electrohilado	Resultado	Referencia
TFA y DCM	Electrohilado tradicional y quitosano modificado post-electrohilado con O-acilación de grupos hidroxilo del quitosano usando ácidos grasos	Se pudo controlar la estructura fibrosa de las nanofibras de quitosano y mejorar su estabilidad en ambiente húmedo	[53]
TFA y DCM	Electrohilado tradicional seguido de neutralización con Na ₂ CO ₃ , NH ₄ OH y NaOH Tratamiento post EH usando ultrasonido	Se pudo controlar el tamaño de poro y grosor del tejido por medio del ultrasonido Después de 7 días la proliferación de fibroblastos es 1.4 veces más alta que en el material no sonificado.	[54]
TFA	Electrohilado seguido de neutralización con Na ₂ CO ₃	Promovió la viabilidad de queratinocitos	[55]

Alginato

⁵³ Zhen Zhang *et al.*, "O-Acylation of Chitosan Nanofibers by Short-Chain and Long-Chain Fatty Acids", *Carbohydrate Polymers* 177 (el 1 de diciembre de 2017): 203–9, <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.08.132>.

⁵⁴ Bon Kang Gu *et al.*, "Fabrication of Sonicated Chitosan Nanofiber Mat with Enlarged Porosity for Use as Hemostatic Materials", *Carbohydrate Polymers* 97, núm. 1 (el 14 de agosto de 2013): 65–73, <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2013.04.060>.

⁵⁵ Pakakrong Sangsanoh *et al.*, "In Vitro Biocompatibility of Electrospun and Solvent-Cast Chitosan Substrata towards Schwann, Osteoblast, Keratinocyte and Fibroblast Cells", *European Polymer Journal* 46, núm. 3 (el 1 de marzo de 2010): 428–40, <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2009.10.029>.

Las cadenas poliméricas del alginato de sodio carecen de la capacidad de entrelazamiento debido a sus interacciones intermoleculares. Esto ocurre porque la gelación de la disolución de alginato se presenta en concentraciones muy bajas del polímero en disolución (desde 2% en peso de alginato en agua desionizada). A tan bajas concentraciones, la disolución no contiene suficiente material para generar estructuras fibrosas⁵⁶ y, en lugar de fibras largas y uniformes, el electrohilado produce gotas con fibras cortas incrustadas con gránulos. Al aumentar ligeramente la concentración de alginato en la disolución, esta se torna excesivamente viscosa y no puede ser inyectada. Así que, para obtener nanofibras electrohiladas es necesario mezclar las disoluciones acuosas de alginato con polímeros como PVA o polietilenglicol con el propósito de obtener fibras uniformes. Estos interactúan con el alginato mediante enlaces de hidrógeno, reduciendo la viscosidad de la disolución y permitiendo el electrohilado.⁵⁷

⁵⁶ *Ibid.*, Bhattarai *et al.*, "Electrospun Chitosan-Based Nanofibers and Their Cellular Compatibility". Pág. 1463 (véase cap. 4, pág. 79)

⁵⁷ Huarong Nie *et al.*, "Effect of Poly(Ethylene Oxide) with Different Molecular Weights on the Electrospinnability of Sodium Alginate", *Polymer* 50, núm. 20 (el 23 de septiembre de 2009): 4926–34, <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2009.07.043>.

5. APÓSITOS CONSTRUIDOS POR ELECTROHILADO BASADOS EN BIOPOLÍMEROS CON NANOPARTÍCULAS DE PLATA Y EVALUACIÓN DE SU POTENCIAL USO EN EL TRATAMIENTO DE PIE DIABÉTICO

Parte vital del tratamiento de las úlceras de pie diabético (UPD) es el uso de apósitos funcionales con propiedades fisicoquímicas y biológicas ajustadas a las necesidades de la herida.

La naturaleza problemática de las heridas en pacientes diabéticos hace que los apósitos destinados para el tratamiento de pie diabético deban cumplir con requisitos adicionales a los establecidos normalmente.

Primeramente, la hemostasis del apósito debe contribuir a la formación de coágulos y, las nanofibras, con su gran área de superficie cumplen con este requisito. La capacidad de intercambio de oxígeno es indispensable para la renovación de vasos sanguíneos y la proliferación celular, además, un ambiente con abundancia de oxígeno disminuye el riesgo de infección.¹ Como se ha mencionado anteriormente, el parecido morfológico de las nanofibras electrohiladas a la matriz extracelular proporciona el ambiente idóneo para las células de reconstrucción como fibroblastos y queratinocitos, incrementando el crecimiento de estas células en la etapa adecuada del proceso de cicatrización.²

La diabetes ocasiona una disfunción del metabolismo en sus pacientes, y esto ocasiona que la respuesta inmune disminuya, lo cual hace que las heridas de pie diabético sean especialmente propensas a infecciones.³ Si no se trata, la infección puede resultar en pérdida de la extremidad. Un estudio en cerdos

¹ James R. Hanna y Joseph A. Giacomelli, "A Review of Wound Healing and Wound Dressing Products", *The Journal of Foot and Ankle Surgery* 36, núm. 1 (el 1 de enero de 1997): 2–14, [https://doi.org/10.1016/S1067-2516\(97\)80003-8](https://doi.org/10.1016/S1067-2516(97)80003-8).

² Yan Liu *et al.*, "Electrospun Nanofibers as a Wound Dressing for Treating Diabetic Foot Ulcer", *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* 14, núm. 2 (el 1 de marzo de 2019): 130–43, <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2018.04.004>.

³ Saumya Mary Mathew y T. V. Suchithra, "Zymogram Profiling of Myeloperoxidase in Association with Increased Risk of Infection Susceptibility in Diabetic Foot Ulcer", *International Journal of Diabetes in Developing Countries* 37, núm. 4 (el 1 de diciembre de 2017): 459–63, <https://doi.org/10.1007/s13410-016-0518-1>.

demuestra que las heridas diabéticas no solo tardan más en sanar, sino que presentan infecciones secundarias causadas por bacterias endógenas. *Corynebacterium spp* es el género bacteriano dominante asociado con UPD. Otras comunidades bacterianas, como *Streptococcus*, *Serratia*, *Staphylococcus* y *Enterococcus spp*, también son responsables de la infección por UPD.^{4 5}

Las nanofibras pueden ser modificadas para incluir elementos terapéuticos adecuados para el tratamiento particular de heridas. Entre estos elementos, los antimicrobianos son importantes debido al riesgo elevado que corren este tipo de heridas a la infección y, el uso de nanopartículas de plata posee varias ventajas, entre ellas su baja toxicidad y la capacidad de prevenir el desarrollo de resistencia por parte de las bacterias, además de poder asistir en el proceso de entrega de fármacos al crear complejos con estos, de tal manera que facilita la entrada en la pared celular, formando una sinergia de efecto antimicrobiano y terapéutico.

Criterios para evaluar para el desempeño de un apósito en pie diabético

Morfología de las nanofibras

Una de las propiedades más apreciadas de los apósitos elaborados con electrohilado es su parecido morfológico a la matriz extracelular. Para caracterizar las fibras y evaluarlas se utilizan distintos métodos, comúnmente microscopía electrónica de barrido (SEM), los cuales se utilizan para descartar la presencia de gránulos y asegurar la uniformidad de las fibras resultantes, así como su diámetro promedio y variación, lo cual está directamente relacionado con las condiciones de electrohilado mencionadas en el capítulo anterior.

⁴ Tobias Hirsch *et al.*, "Enhanced susceptibility to infections in a diabetic wound healing model", *BMC Surgery* 8, núm. 1 (el 29 de febrero de 2008): 5, <https://doi.org/10.1186/1471-2482-8-5>.

⁵ Kavitha Shettigar *et al.*, "Severity of Drug Resistance and Co-Existence of Enterococcus Faecalis in Diabetic Foot Ulcer Infections", *Folia Microbiologica* 63, núm. 1 (el 1 de enero de 2018): 115–22, <https://doi.org/10.1007/s12223-017-0547-2>.

Propiedades mecánicas

La resistencia de las nanofibras es evaluada por medio del método de resistencia a la tracción. Uno de los parámetros utilizados es el módulo de Young, el cual indica la tensión necesaria para deformar el material. Otro parámetro es la tensión de rotura, que se refiere a la tensión máxima que un material puede resistir antes de romperse (Tabla 5-1). En el caso de apósitos contruidos para el manejo de heridas, estos valores deben ser similares (incluso mayores) que los de la piel sana.

Tabla 5-1. Propiedades mecánicas deseables en un apósito.

Módulo de Young (N/m ²)	Tensión de rotura (N/m ²)
4.2×10 ⁵ [6]	8.33×10 ⁶ – 22.13×10 ⁶ [7]

Ángulo de contacto (AC)

Un apósito ideal debe ser capaz de absorber los exudados de la herida y mantener la humedad necesaria para promover el proceso curativo. Esto depende de la humectabilidad y naturaleza hidrofílica del material. El ángulo de contacto con agua es indicación de la naturaleza hidrofílica/hidrofóbica de los apósitos (Fig. 5-1), la cual se mide con dispositivos de medición del ángulo de contacto estático. Una gota de agua se vierte en distintos puntos de la muestra y, el ángulo resultante se promedia e informa. Un ángulo de contacto menor a 90° indica que el apósito es apto para su uso, sin embargo, conforme el ángulo de contacto disminuye, se puede correr el riesgo de deshidratar la herida, por lo que, un ángulo óptimo está en el intervalo de 40°- 70°, lo que se considera moderadamente hidrofílico ⁸.

⁶ P. G. Agache *et al.*, “Mechanical Properties and Young’s Modulus of Human Skin in Vivo”, *Archives of Dermatological Research* 269, núm. 3 (el 1 de diciembre de 1980): 221–32, <https://doi.org/10.1007/BF00406415>.

⁷ Basavaraj S. Patil, Vinayak S. Mastiholimath, y Anandrao R. Kulkarni, “Development and Evaluation of Psyllium Seed Husk Polysaccharide Based Wound Dressing Films”, *Oriental Pharmacy and Experimental Medicine* 11, núm. 2 (agosto de 2011): 123–29, <https://doi.org/10.1007/s13596-011-0012-8>.

⁸ Afeesh Rajan Unnithan *et al.*, “Electrospun Polyurethane-Dextran Nanofiber Mats Loaded with Estradiol for Post-Menopausal Wound Dressing”, *International Journal of Biological Macromolecules* 77 (junio de 2015): 1–8, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2015.02.044>.

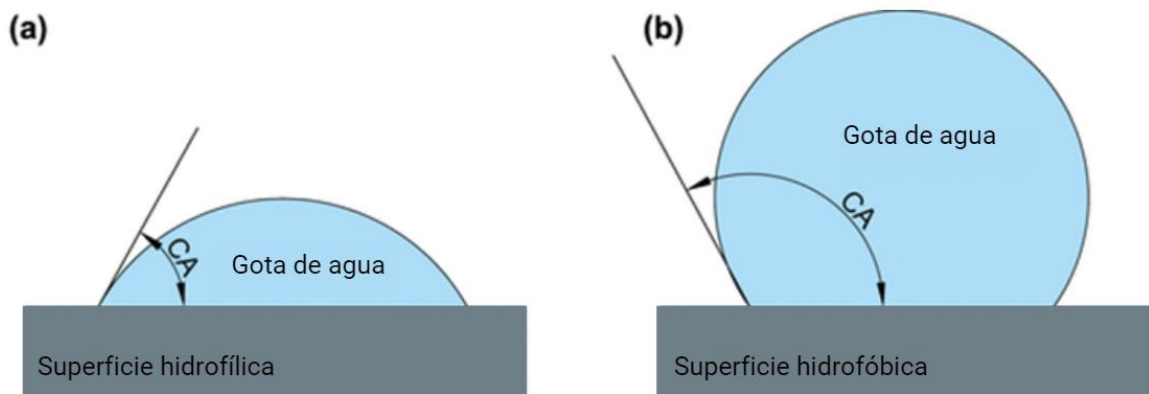


Figura 5-1. Prueba de ángulo de contacto con agua, mostrando que, a menor ángulo (a), mayor naturaleza hidrofílica. Figura elaborada con base en [9].

Porosidad

Se ha concluido que la porosidad en el intervalo de 60-90% es ideal para aplicaciones en regeneración tisular y tratamiento de heridas.¹⁰ La técnica de desplazamiento de líquidos es usada para medir la porosidad de las nano fibras usadas para fabricar apósitos.¹¹ El tejido se sumerge en un cilindro graduado con un volumen conocido ($V1$) y volumen resultante se registra como $V2$. Después de 10 minutos la muestra se remueve y el volumen restante en el cilindro se registra como $V3$. La porosidad se calcula con siguiente ecuación (1)¹²:

$$Porosidad (\%) = \frac{v1 - v3}{v2 - v3} * 100 \quad (1)$$

⁹ D. Y. Kwok y A. W. Neumann, "Contact Angle Measurement and Contact Angle Interpretation", *Advances in Colloid and Interface Science* 81, núm. 3 (el 7 de septiembre de 1999): 167–249, [https://doi.org/10.1016/S0001-8686\(98\)00087-6](https://doi.org/10.1016/S0001-8686(98)00087-6).

¹⁰ E. J. Chong *et al.*, "Evaluation of Electrospun PCL/Gelatin Nanofibrous Scaffold for Wound Healing and Layered Dermal Reconstitution", *Acta Biomaterialia*, 2nd TMS Symposium on biological materials science, 3, núm. 3 (el 1 de mayo de 2007): 321–30, <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2007.01.002>.

¹¹ Hadi Samadian *et al.*, "Electrospun Cellulose Acetate/Gelatin Nanofibrous Wound Dressing Containing Berberine for Diabetic Foot Ulcer Healing: In Vitro and in Vivo Studies", *Scientific Reports* 10, núm. 1 (diciembre de 2020): 8312, <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65268-7>.

¹² Majid Salehi *et al.*, "Preparation of Pure PLLA, Pure Chitosan, and PLLA/Chitosan Blend Porous Tissue Engineering Scaffolds by Thermally Induced Phase Separation Method and Evaluation of the Corresponding Mechanical and Biological Properties", *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials* 64, núm. 13 (el 2 de noviembre de 2015): 675–82, <https://doi.org/10.1080/00914037.2014.1002093>.

Permeabilidad de vapor de agua y capacidad de absorción de agua

El intercambio de vapor a través del apósito es una propiedad crítica que determina su eficacia. Una alta permeabilidad puede causar deshidratación e inducir la formación de cicatrices, mientras que un nivel bajo de permeabilidad atrasa el proceso de curación debido a que no permite la eliminación adecuada de exudados, por lo que se requiere alcanzar un nivel óptimo.

La capacidad de un apósito de controlar las pérdidas de agua puede ser determinada por la tasa de transmisión de vapor de agua. En consecuencia, la humedad superficial de una herida puede ser regulada mediante el uso de un apósito con un a permeabilidad óptima. Un valor demasiado alto puede ocasionar la deshidratación de la herida, mientras que un valor inaceptablemente bajo puede causar la acumulación de exudados y propiciar infecciones. Por lo tanto, un apósito con un valor de permeabilidad de vapor de agua (WVP, por sus siglas en inglés) adecuado es necesario para brindar el mejor medio para el proceso de cicatrización.

Xu *et al.*¹³ encontraron al evaluar una variedad de apósitos con distintos niveles de permeabilidad de vapor de agua, que un valor de $2028.3 \pm 237.8 \text{ g/m}^2 \cdot 24 \text{ h}$ permitió mantener un ambiente de humedad óptima para la proliferación y función regular de las células de la epidermis y fibroblastos. En este mismo estudio se proporciona una escala de WTR que va desde 4025.8 (permeabilidad extremadamente alta), 3282.0 (permeabilidad alta), 2028.3 (permeabilidad media) y 954.8 $\text{g/m}^2 \cdot 24 \text{ h}$ (permeabilidad baja) La siguiente ecuación es usada para calcular la permeabilidad de vapor de agua.

$$WVP = \frac{W}{AT} \quad (2)$$

Donde W es la masa de agua perdida, A el área del apósito y T el tiempo de exposición.

¹³ Rui Xu *et al.*, "Controlled Water Vapor Transmission Rate Promotes Wound-Healing via Wound Re-Epithelialization and Contraction Enhancement", *Scientific Reports* 6, núm. 1 (el 18 de abril de 2016): 24596, <https://doi.org/10.1038/srep24596>.

Absorción de agua

La absorción de agua es otra de las propiedades del material para apósitos que determina su efectividad. Ésta puede medirse pesando el apósito en seco (W_0) y luego después de ser sumergido en agua destilada durante 24 h (W_1). La ecuación 3 se usa para calcular la capacidad de absorción del material. Si bien la absorción de agua varía en función del material, un intervalo de absorción adecuado puede ir desde 20 hasta 90 gramos de agua absorbida por gramo de apósito.¹⁴

$$\text{Absorción de agua (\%)} = \frac{W_1 - W_0}{W_0} * 100 \quad (3)$$

Actividad antibacteriana

El apósito debe mostrar actividad antibacteriana para prevenir infecciones, especialmente en el caso de pie diabético, ya que la infección retrasa el proceso curativo, aumentando el riesgo de septicemia y pérdida de la extremidad. La actividad se evalúa por ensayos de muerte por tiempo contra bacterias Grampositivas y Gramnegativas, o por la zona de inhibición en cultivos (Fig. 5-2).

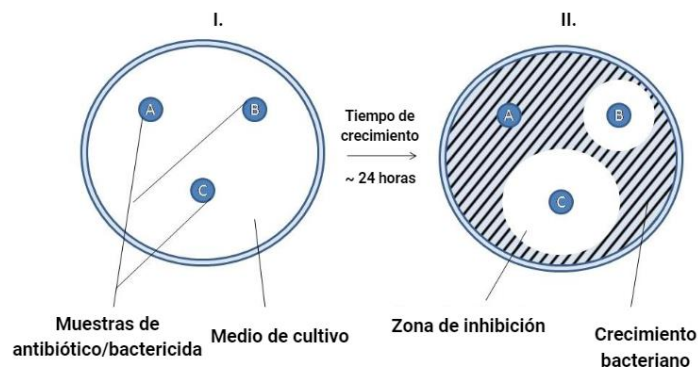


Figura 5-2. Ensayo de zona de inhibición. A mayor radio de zona de inhibición, mayor efectividad antimicrobiana. La muestra A no muestra actividad bactericida (zona de inhibición = 0). Por otro lado, B y C sí. Adaptada de [15]

¹⁴ Erfan Rezvani Ghomi *et al.*, "Wound Dressings: Current Advances and Future Directions", *Journal of Applied Polymer Science* 136, núm. 27 (2019): 47738, <https://doi.org/10.1002/app.47738>.

¹⁵ "Disk Diffusion Test", en *Wikipedia*, el 22 de octubre de 2022, https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Disk_diffusion_test&oldid=1117640007#cite_note-Sahu2013-3.

Hemocompatibilidad

Ya que los apósitos están en contacto con heridas abiertas, es necesario evaluar la hemocompatibilidad del apósito construido. La hemólisis inducida es una indicación de la hemo compatibilidad, ya que a menor hemolisis es menor el daño causado por el material a las células sanguíneas. La hemólisis se evalúa midiendo las cantidades relativas de hemoglobina liberada en la fase de solución de los eritrocitos en sangre expuesta a los materiales del apósito.¹⁶

De acuerdo con el estándar ASTM F756-00 (2000), los materiales con un porcentaje de hemólisis mayor a 5% son hemolíticos, y un porcentaje <2% es no hemolítico. Materiales con valores intermedios son considerados ligeramente hemolíticos¹⁷. En el caso de materiales que estén en contacto con heridas, tales como apósitos, el intervalo ideal es aquel que entre en la categoría de no hemolíticos.

¹⁶ Reza Gharibi *et al.*, "Utilizing Dextran to Improve Hemocompatibility of Antimicrobial Wound Dressings with Embedded Quaternary Ammonium Salts", *International Journal of Biological Macromolecules* 131 (el 15 de junio de 2019): 1044–56, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.03.185>.

¹⁷ "Standard Practice for Assessment of Hemolytic Properties of Materials", American Society for Testing and Materials, consultado el 18 de marzo de 2023, <https://www.astm.org/f0756-00.html>.

Proliferación celular

En el caso de heridas de alta complejidad como las úlceras de pie diabético, es muy valioso que el apósito brinde propiedades de regeneración y proliferación acelerada de células. La proliferación de los fibroblastos se mide con ensayo colorimétrico *MTT*, el cual mide la actividad metabólica celular después de determinado tiempo, determinando el valor de viabilidad celular, debido a que las enzimas oxidorreductasas celulares pueden reflejar el número de células viables presentes. Esto puede expresarse como un porcentaje de la densidad óptica del tinte de tetrazolio *MTT*, el cual es reducido por dichas enzimas.¹⁸ Un material se considera promotor de la proliferación celular cuando el valor del ensayo supera el porcentaje de proliferación del grupo control, el cual frecuentemente es representado como 100% (Figura 5-3).

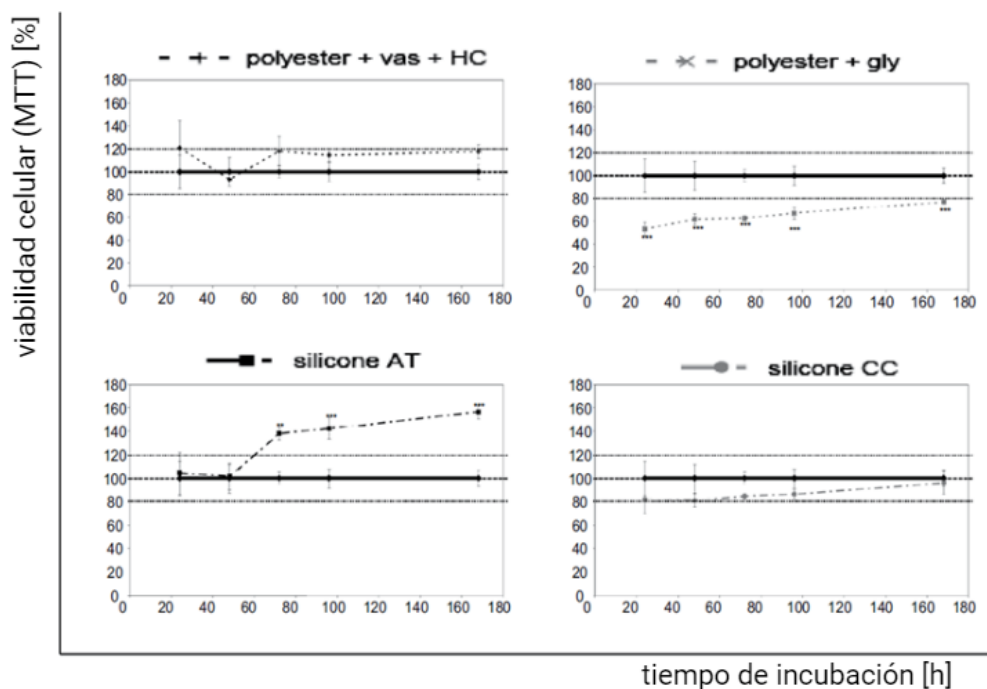


Figura 5-3. Distintos ensayos *MTT* realizados por Wiegand *et al.* en materiales mostrando la viabilidad celular. En el caso de la combinación poliéster+vas+HC y silicona AT se muestra un incremento en la viabilidad celular. En las muestras de poliéster + gly y silicona

¹⁸ Michael V. Berridge, Patries M. Herst, y An S. Tan, "Tetrazolium Dyes as Tools in Cell Biology: New Insights into Their Cellular Reduction", en *Biotechnology Annual Review*, vol. 11 (Elsevier, 2005), 127–52, [https://doi.org/10.1016/S1387-2656\(05\)11004-7](https://doi.org/10.1016/S1387-2656(05)11004-7).

CC se puede observar una inhibición en la proliferación de fibroblastos. Imagen obtenida y adaptada de [19]

Estudios *in vivo*

Los estudios se realizan en animales diabéticos, para evaluar la eficacia del apósito comparada con un grupo control (usualmente un apósito de gasa de algodón). Se puede calcular el grado de curación de la herida como el radio de contracción de la herida, con la siguiente ecuación:

$$WCR(\%) = \frac{A_0 - A_t}{A_0} * 100 \quad (4)$$

Donde WCR es el porcentaje de cierre de herida (por sus siglas en inglés) y A_0 y A_t son los radios iniciales y finales de la herida, respectivamente.

El valor ideal de la contracción de heridas es del 100%, pero cualquier valor mayor a 90% en comparación al grupo de control se considera adecuado para el uso de un apósito.

¹⁹ Cornelia Wiegand *et al.*, "Effect of Non-Adhering Dressings on Promotion of Fibroblast Proliferation and Wound Healing in Vitro", *Scientific Reports* 9, núm. 1 (el 13 de marzo de 2019): 4320, <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40921-y>.

6. ESTUDIO DE LAS PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS Y TERAPÉUTICAS DE APÓSITOS MUESTRA

Conociendo las propiedades necesarias y deseables de un apósito ideal para el tratamiento de pie diabético, los parámetros de fabricación de nanofibras electrohiladas con distintos biopolímeros y sus propiedades particulares, así como las condiciones de fabricación de nanopartículas de plata que proporcionen efectos bactericidas adecuados, es posible evaluar distintos materiales potencialmente utilizables para el tratamiento de pie diabético, seleccionando el método que satisfaga las necesidades de la herida, con un método de fabricación sencillo, reproducible y escalable.

Para estudiar el desempeño y los métodos de preparación, las propiedades resultantes de cada método pueden ser comparadas separándolas en las siguientes categorías:

- Propiedades de la nanofibra electrohilada
- Propiedades de las AgNPs fabricadas
- Propiedades del apósito resultante

Las tablas 6.1 y 6.2, así como la Figura 6.1 comparan cinco apósitos fabricados con biopolímeros electrohilados y utilizan distintas técnicas para incrustar las nanopartículas de plata en la matriz del apósito. Estos apósitos han sido caracterizados y, en algunos casos, evaluadas *in vivo* en heridas para comparar su desempeño comparado con un grupo control donde el apósito es una gasa simple.

Tabla 6-1. Evaluación de propiedades de las nanofibras electrohiladas.

Ref.	Polímero	Condiciones EH		Diámetro de fibra (nm)	Absorción de agua	Resistencia mecánica (MPa)	
		Disolución	Proceso				
[1]	10% PVA 3% CS	Composición 8:2 PVA:CS	<ul style="list-style-type: none"> • V 15 kW • d 15 cm • Q 0.5 ml/min 	150	Absorción máx. (8 h) 201.2%	NA	
[2]	5% CS:CS/ AgNPs 50:50	Disolvente TFA:DCM 7:3 Composición 5 wt.% CS μ 281 mPa·s	<ul style="list-style-type: none"> • V 23 kV • d 15 cm • Q 1 ml/h 	238±46	NA	NA	
[3]	PVA:HA 99:1	Composición PVA 8% w/v con 1% Ag-PGA/HA	<ul style="list-style-type: none"> • V 11 kW • d 17 cm • Q 1.3 ml/h 	326	AC 64.2°	<ul style="list-style-type: none"> • Alargamiento a la rotura 4.1 • Resistencia a la tracción 22.5 	
[4]	PVA 8wt. % y CS AgNPs	Composición PVA:CS 70:30	<ul style="list-style-type: none"> • V 25 kV • d 20 cm • Q 3 μl/min 	120	NA	NA	
[5]	0.72 g CS 0.48 g PEO	Peso molecular 900 kDa	<ul style="list-style-type: none"> • V 28-30 kV • d 18.5 cm • Q 4 ml/h 	200	NA	<ul style="list-style-type: none"> • Alargamiento a la rotura 6.32±1.84 • Módulo de Young 841±16.5 • Resistencia a la tracción 22.21±5.03 	

¹ Mani Ganesh *et al.*, "Sulfanilamide and Silver Nanoparticles-Loaded Polyvinyl Alcohol-Chitosan Composite Electrospun Nanofibers: Synthesis and Evaluation on Synergism in Wound Healing", *Journal of Industrial and Engineering Chemistry* 39 (julio de 2016): 127–35, <https://doi.org/10.1016/j.jiec.2016.05.021>.

² Sang Jin Lee *et al.*, "Electrospun Chitosan Nanofibers with Controlled Levels of Silver Nanoparticles. Preparation, Characterization and Antibacterial Activity", *Carbohydrate Polymers* 111 (octubre de 2014): 530–37, <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2014.04.026>.

³ M. R. El-Aassar *et al.*, "Wound Healing of Nanofiber Comprising Polygalacturonic/Hyaluronic Acid Embedded Silver Nanoparticles: In-Vitro and in-Vivo Studies", *Carbohydrate Polymers* 238 (el 15 de junio de 2020): 116175, <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116175>.

⁴ Abdelrahman M. Abdelgawad, Samuel M. Hudson, y Orlando J. Rojas, "Antimicrobial Wound Dressing Nanofiber Mats from Multicomponent (Chitosan/Silver-NPs/Polyvinyl Alcohol) Systems", *Carbohydrate Polymers* 100 (enero de 2014): 166–78, <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2012.12.043>.

⁵ Jinlong Shao *et al.*, "Antibacterial Effect and Wound Healing Ability of Silver Nanoparticles Incorporation into Chitosan-Based Nanofibrous Membranes", *Materials Science and Engineering: C* 98 (el 1 de mayo de 2019): 1053–63, <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.01.073>.

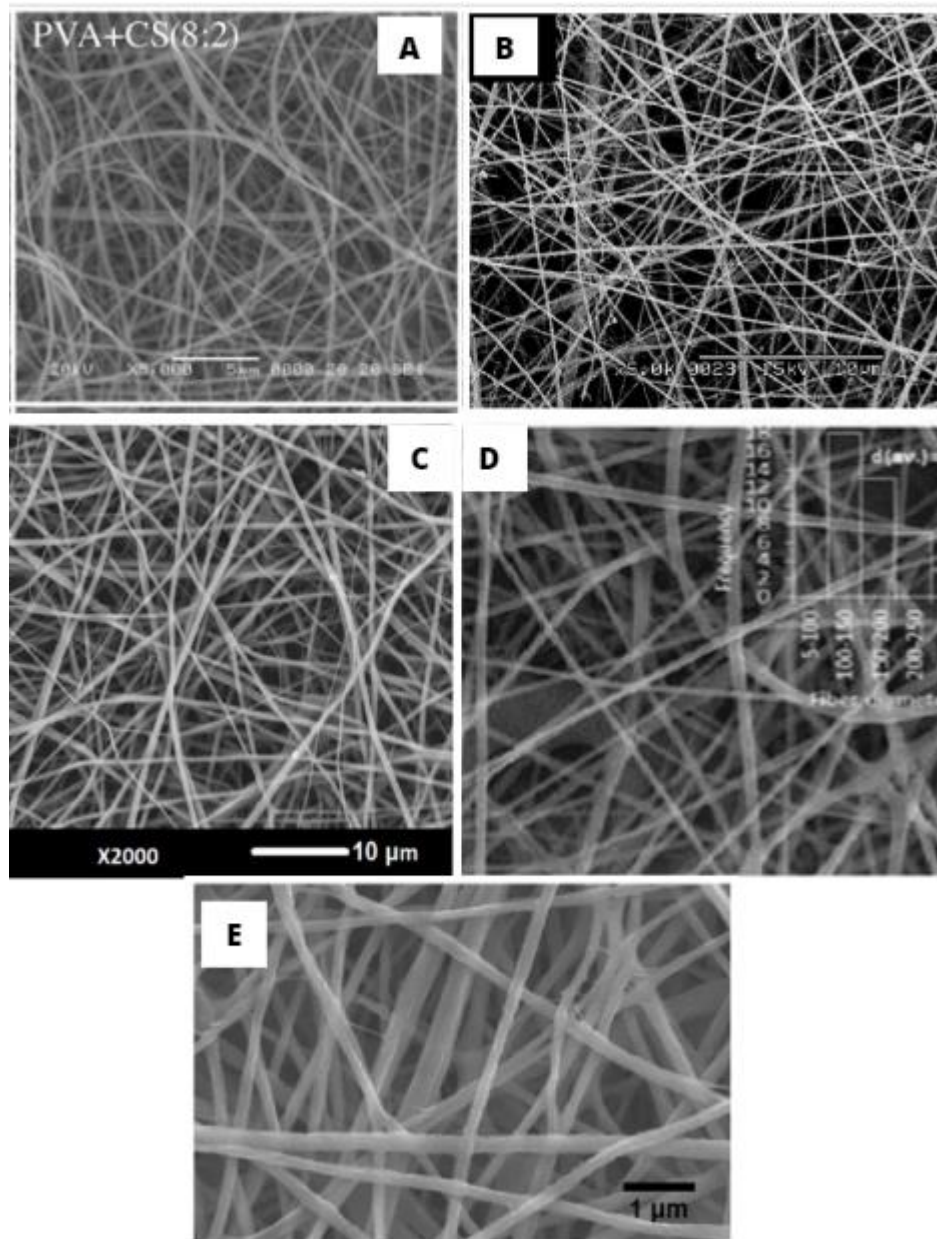


Figura 6-1. Morfología de las nanofibras fabricadas con electrohilado y AgNPs incrustadas. Adaptadas de (A) Ganesh, *et al.*, 2016 [1] (B) Lee, *et al.*, 2014 [2] (C) El-Aassar, *et al.*, 2020 [3] (D) Abdelgawad, *et al.*, 2014 [4] (E) Shao, *et al.*, 2019. [5]

Tabla 6-2. Evaluación de propiedades de nanopartículas de plata.

Ítem	Método de síntesis de AgNPs	Condiciones	Diámetro de partícula (nm)	Referencia
[1]	Síntesis e incrustación <i>in situ</i> durante el EH, reducción de nitrato de plata con ácido fórmico	10% w/w AgNO ₃ en la disolución del polímero	18.5	Ganesh, <i>et al.</i> , 2016
[2]	Síntesis de composito quitosano/AgNPs, reducción de nitrato de plata con NaBH ₄	10 mM AgNO ₃ , 80 mM NaBH ₄ Neutralización con NaOH/MeOH	10±2	Lee, <i>et al.</i> , 2014
[3]	Síntesis de composito ácido poligalacturónico/AgNPs, reducción de nitrato de plata con el mismo	1% w/v ácido poligalacturónico disuelto con 1M NaOH 0.45 mM AgNO ₃	8.62±3.66	El-Aassar, <i>et al.</i> , 2020
[4]	Reducción de nitrato de plata con glucosa y quitosano como agente protector	2% w/v CS 0.72 gm AgNO ₃ 1:4 Ag:glucosa T: 95°C	25-30	Abdelgawad, <i>et al.</i> 2014
[5]	Reducción con quitosano	60 mg AgNO ₃	NA	Shao, <i>et al.</i> , 2019

d

Ítem	Actividad antibacteriana	Desempeño curativo	Referencia
	Zona de inhibición (mm)	WCR después de 7 días	Ganesh, <i>et al.</i> , 2016,
[1]	· <i>S. aureus</i> · <i>E. coli</i> · <i>P. aeruginosa</i>	8.25 ± 0.51 11.78± 0.42 9.78±0.32	90.76±4.3% vs control 55.36±3.5%
[2]	· MRSA · <i>P. aeruginosa</i>	16.73 15.75	NA
	Zona de inhibición	WCR después de 8 días	El-Aassar, <i>et al.</i> , 2020
[3]	<i>B. subtilis</i> <i>S. aureus</i> <i>E. coli</i>	Positiva	92.49% vs control 51.55%
[4]	Conteo de células viables (<i>E.coli</i>) Completamente erradicadas a 7 × 10 ⁷ CFU/mL bacteria	NA	Abdelgawad, <i>et al.</i> 2014
[5]	Zona de inhibición (mm)	WCR después de 8 días	Shao, <i>et al.</i> , 2019
	<i>S. aureus</i>	15	60% vs control 40%

Comparación de los métodos de fabricación y resultados entre los apósitos estudiados

Los apósitos que han sido contruidos de forma exitosa al conseguir una nanofibra estable, uniforme y biológicamente compatibles, en su mayoría están fabricados con una mezcla de quitosano con otros polímeros (PEO, PVA) que auxilian en el proceso de electrohilado, como se menciona en el capítulo anterior. No todos los estudios incluyen evaluaciones de absorción de agua o de resistencia mecánica, lo cual supone un área de oportunidad para tener parámetros de funcionamiento más precisos y saber el efecto de cada método de fabricación en las propiedades físicas de la nanofibra. No obstante, es posible comparar una a una las nanofibras que reportan propiedades como absorción al agua y resistencia mecánica, y compararlas para encontrar la relación entre el método de fabricación y cuáles son más adecuadas para su uso como apósitos en el tratamiento de UPD.

Absorción de agua

Tanto Ganesh y colaboradores como El-Aasar *et al.* fabricaron dos nanofibras con nanopartículas de plata incrustadas. La diferencia fue el biopolímero empleado: quitosano (CS) y ácido hialurónico (AH), respectivamente. Ambos reportan resultados de pruebas para determinar el nivel de absorción de agua, pero lo hacen de distintas maneras, lo cual hace difícil la comparación directa entre los materiales. En general, ambos muestran comportamiento hidrofílico, con un ángulo de contacto menor a 90°⁶ y un índice de absorción de agua superior al 200%.⁷

La adición de ácido hialurónico a los apósitos basados en nanofibras electrohiladas aumenta la capacidad de absorción y, si bien una alta capacidad de absorción es deseable para la regeneración tisular, debe estar dentro de un intervalo intermedio (entre 40 y 60% del líquido total recibido)⁸, para que no deshidrate la

⁶ *Ibid.*, El-Aassar *et al.*, "Wound Healing of Nanofiber Comprising Polygalacturonic/Hyaluronic Acid Embedded Silver Nanoparticles". Pág. 116175 (véase cap. 6, pág. 92)

⁷ *Ibid.*, Ganesh *et al.*, "Sulfanilamide and Silver Nanoparticles-Loaded Polyvinyl Alcohol-Chitosan Composite Electrospun Nanofibers". Pág. 133 (véase cap. 6, pág. 92)

⁸ Enrique Salmerón-González *et al.*, "Absorption Capacity of Wound Dressings: A Comparative Experimental Study", *Plastic Surgical Nursing: Official Journal of the American Society of Plastic*

lesión y promueva la formación de cicatrices y a su vez tampoco permita la acumulación de exudados que retarde el proceso de curación y forme un ambiente propenso a infecciones. En este caso, ambos valores reportados cumplen con el estándar de absorción requerida para apósitos de uso en UPD.

Resistencia mecánica

Abdelgawad *et al.* y Shao *et al.*, reportan medidas de resistencia mecánica, con una remarcable similitud en el valor de resistencia a la tracción, el cual a su vez es cercano al de la piel humana (20 MPa), e indica una fibra adecuada para un apósito resistente, que puede soportar de forma adecuada el uso continuo y la presión ejercida por el calzado y el andar. Por otro lado, la elasticidad varía entre ambas fibras ya que, la nanofibra de Shao y colaboradores presenta un valor mayor de alargamiento a la rotura, esto puede deberse al polímero de co-hilado (PEO) cuyo peso molecular es mayor que el del PVA y, al tamaño menor de sus nanofibras (200 nm vs 326 nm), que permiten un entrecruzamiento mayor y, por lo tanto, una elasticidad superior. Por otro lado, los autores reportan que la adición de AgNPs contribuyó a aumentar la resistencia mecánica de las fibras (4.1 MPa vs 1.9 MPa).⁹

Actividad antibacteriana

La actividad antibacteriana fue ilustrada mayormente por el tamaño de la zona de inhibición y, en un caso (Abdelgawad y colaboradores) con el conteo de células viables. En términos generales, todas las fibras mostraron actividad antibacteriana hasta cierto punto. El apósito que presentó la mayor zona de inhibición está elaborado con un nanocomposito Quitosano:Ag, el cual incorpora las propiedades antimicrobianas de ambos para lograr un efecto incluso en *S. aureus* resistente a la meticilina.

Reconstructive Surgical Nurses 38, núm. 2 (2018): 73–75,
<https://doi.org/10.1097/PSN.0000000000000218>.

⁹ *Id.*, El-Aassar *et al.*, “Wound Healing of Nanofiber Comprising Polygalacturonic/Hyaluronic Acid Embedded Silver Nanoparticles”. (véase cap. 6, pág. 95)

Se menciona en el Capítulo 2 que la actividad antibacterial del quitosano se basa en la interacción del polícatión con las cargas negativas de la superficie celular, lo cual ocasiona pérdida de la permeabilidad de membrana.

Este uso de las propiedades antimicrobianas de la matriz del apósito reforzado con las AgNPs puede ser clave para la prevención de infecciones en UPD de origen intrahospitalario. Por otro lado, Ganesh *et al.* presentan una nanofibra con AgNPs y sulfanilamida, un antimicrobiano orgánico, una nanofibra con sulfanilamida y una con solamente AgNPs. La contribución de la sulfanilamida en el desempeño antibacteriano del apósito es inferior a la de las nanopartículas de plata.¹⁰

Esto sugiere que el uso de nanopartículas de plata puede resultar más beneficioso que el de otros fármacos antibacterianos y, que las combinaciones entre ellos, si bien incrementan la actividad antibacteriana, no son lo suficientemente significativas para utilizarlas a gran escala.

Se mencionó anteriormente que el género más común en las infecciones de pie diabético es *Corynebacterium spp*, una bacteria Grampositiva, por lo que es importante que el apósito muestre fuerte actividad contra bacterias de este tipo. Las nanofibras que presentan mayores zonas de inhibición son las que presentan los grupos de Lee y Shao *et al.* Ambas están compuestas de quitosano y plata, además, las AgNPs del grupo de Lee tienen un tamaño muy reducido, de apenas 10 nanómetros. Esto puede ser debido al método de síntesis de estas, que fueron producto de la reducción por un agente reductor muy fuerte (NaBH₄). En general los tamaños de las partículas no superan los 30 nanómetros, lo cual indica que es indispensable mantener un tamaño reducido para asegurar la actividad bactericida.

¹⁰ *Ibid.*, Ganesh *et al.*, "Sulfanilamide and Silver Nanoparticles-Loaded Polyvinyl Alcohol-Chitosan Composite Electrospun Nanofibers". Pág. 134 (véase cap. 6, pág. 92)

Desempeño curativo

En las heridas de pie diabético, el uso de un buen apósito puede significar la diferencia entre un proceso de cicatrización adecuado o uno retardado que puede dar pie a infecciones, necrosis y amputación. Las pruebas *in vivo* son el indicador más fehaciente de la efectividad de un apósito. Las nanofibras fabricadas con CS y HA mostraron un porcentaje de contracción de la herida de más del 90% después de 7 días, mientras que los grupos de control se acercaban al 50%. Esta mejora se debe a la movilización de células de regeneración tisular, cuya comunicación es mediada por estos biomateriales. En general, se observó abundante tejido de granulación caracterizado por nuevos tejidos conectivos y vasos sanguíneos microscópicos. Además, en el grupo de control no se toma en cuenta el riesgo de infección externa, un riesgo que ya está valorado en los apósitos cargados con AgNPs y, su presencia, además de evitar infecciones, promueve la re-epitelización en menos tiempo.

Morfología de las nanofibras

La Figura 6.1 muestra que en todos los casos se muestran nanofibras homogéneas con estructuras uniformes, sin presencia de gránulos o irregularidades en el diámetro de estas. Ganesh *et al.*¹¹ reportan que la presencia de las nanopartículas de plata en la matriz de la disolución disminuyó su viscosidad y mejoró la capacidad de electrohilado de las soluciones, permitiendo la formación de un chorro que dio lugar a fibras con diámetro uniforme.

Áreas de oportunidad

Para asegurar que el método de construcción del apósito es efectivamente el más adecuado para la herida a tratar, se pueden hacer pruebas específicas a las características más importantes del material. Esto incluye hacer pruebas de resistencia mecánica, porosidad, compatibilidad con tejidos y sangre, toxicidad y actividad microbiana en un intervalo mayor de organismos, sobre todo aquellos que han mostrado un mayor grado de incidencia en este tipo de heridas. Otro factor que

¹¹ *Ibid.*, Ganesh *et al.* pág. 130 (véase cap. 6, pp. 97,92)

se debe considerar es el cambio del metabolismo en organismos afectados por la diabetes, por lo que las pruebas *in vivo* deben incluir un grupo diabético para evaluar las capacidades curativas del apósito incluso en heridas difíciles de tratar. También deben ser exploradas las combinaciones de biopolímeros como CS y HA en una misma matriz de electrohilado con nanopartículas de plata, al combinar las propiedades antimicrobianas del CS y AgNPs con el grado de absorción de agua y permeabilidad de oxígeno del HA, se pueden elaborar apósitos especializados en heridas de pie diabético con resultados favorables.

Discusión

En el presente trabajo se presenta la relación entre las úlceras de pie diabético como factor de aumento de la mortalidad y disminución de la calidad de vida, así como sus particularidades en el tratamiento y la importancia de desarrollar un apósito que no sólo cumpla con las características básicas de protección y brinde un ambiente adecuado para el proceso de cicatrización, sino que coadyuve y actúe como un agente activo en el tratamiento de dichas lesiones. Asimismo, se propone el uso de apósitos elaborados con la técnica de electrohilado a partir de biopolímeros y nanopartículas de plata. En general, se busca que el apósito sea un agente promotor de la proliferación celular, ya que, especialmente en las heridas de pacientes diabéticos este proceso puede quedar estancado en la fase inflamatoria, y apósitos de materiales bioactivos pueden influir en los procesos de proliferación y migración de células que constituyen la fase granular, como los fibroblastos. Cabe destacar que no existe un apósito que hasta la actualidad cumpla con los requisitos especiales que este tipo de heridas demanda para su correcta curación. Si bien se han probado materiales de diversas características para el tratamiento de esta condición, el presente trabajo ahonda en las ventajas del uso de biopolímeros como materiales ideales en la construcción de estos apósitos, no solo por su alta biodegradabilidad y biocompatibilidad, sino porque, en ciertos casos, son capaces de interactuar con las células de regeneración tisular y promover la comunicación entre ellas para incrementar su migración, lo cual resulta especialmente útil en casos de pacientes diabéticos, donde el metabolismo impide dicha señalización celular.

Los biopolímeros explorados fueron celulosa, quitosano, almidón, alginato, fibroína de seda, polihidroxicanoatos, ácido hialurónico y colágeno. También se mencionaron ciertos polímeros biodegradables de origen sintético, debido a que su estructura predecible y el intervalo de trabajo más amplio que presentan, pueden generar valor al ser combinados con los biopolímeros mencionados anteriormente.

Entre los polímeros mencionados, destacan el quitosano, los alginatos y el ácido hialurónico, por sus propiedades y la evidencia que se ha encontrado en sus capacidades de regeneración tisular y su compatibilidad como materiales aptos para un apósito funcional en el tratamiento de UPD.

El quitosano presenta características atractivas para su uso en el tratamiento de heridas, como su capacidad de constituir estructuras complejas, con elevadas resistencias mecánicas y químicas. Resulta especialmente ventajosa su aptitud para acelerar el proceso de cicatrización por medio de diversos mecanismos: estimula la hemostasia, modula la función de células inflamatorias y promueve la formación y organización del tejido granular. Otra ventaja notable es su capacidad bactericida de amplio espectro: tanto en bacterias Gram negativas como Gram positivas.

Los alginatos presentan ventajas debido a su naturaleza hidrofílica, la cual le confiere capacidades de absorción y dispersión en agua. Los alginatos presentan ventajas en sus propiedades estructurales, por lo que es usado como matriz estructural. Además, poseen una alta capacidad de entrecruzamiento físico con otros polímeros.

El ácido hialurónico, como el quitosano, presenta actividad celular al influenciar la proliferación y migración celular, con la ventaja añadida de que su estructura química lo hace un polímero versátil para diversas aplicaciones. El AH ya ha sido usado exitosamente para la fabricación de nanofibras electrohiladas, las cuales han demostrado ser capaces de acelerar el proceso de cicatrización de heridas.

Otros biopolímeros que han demostrado ser aptos para estas aplicaciones son la fibroína de seda, colágeno, almidón, polihidroxialcanoatos y celulosa. Lamentablemente, existen desventajas que impiden la aplicación de estos materiales en la construcción en gran escala de apósitos para el tratamiento de UPD. Si bien la fibroína de seda presenta propiedades biológicas superiores a las encontradas en el quitosano, su limitada biodisponibilidad impide su uso en gran escala. Similarmente, los PHA, al presentar altos costos en su fabricación, no

pueden ser considerados como candidatos idóneos en este trabajo. El resto de los polímeros muestran propiedades inferiores a las demostradas en el ácido hialurónico y quitosano. Por ejemplo, la celulosa tiene una estructura muy similar a la del quitosano, pero no cuenta con la actividad antimicrobiana ni con la actividad celular que hacen del quitosano una opción adecuada y funcional para su aplicación en el tratamiento de UPD.

A partir de la revisión de la literatura se propone la posibilidad de combinar biopolímeros para mejorar las propiedades del tejido resultante, bajo la premisa de que el apósito ideal no está hecho de un solo componente, sino de la combinación adecuada de materiales (biopolímeros o polímeros inorgánicos) que permitan una morfología adecuada y un desempeño favorable en el tratamiento de heridas.

Además, se plantea la sinergia entre biopolímeros y nanopartículas metálicas para prevenir la propagación de infecciones, debido que otro aspecto de gran relevancia en la confección de un apósito adecuado es evitar la infección. Surge, pues, la necesidad de añadir un agente antimicrobiano al apósito, el cual erradique el riesgo de infección, y pueda reforzar la ya existente actividad bactericida que confiere el quitosano.

Se propone la plata debido a su eficacia como bactericida, la cual ha sido confirmada desde tiempos antiguos, pero que no había podido ser aprovechada del todo debido a la toxicidad que provoca la exposición prolongada del cuerpo al metal en altas cantidades. Las nanopartículas de plata surgen como una alternativa no tóxica de la plata como bactericida, debido a que éstas permiten usar una concentración menor de plata para conseguir un efecto bactericida superior a su forma iónica, permitiendo su uso seguro.

Además, considerando la reciente crisis de resistencia a los antibióticos, las nanopartículas de plata sobresalen entre otras opciones farmacológicas, ya que no causan resistencia. Esto se debe a que el mecanismo con el que la plata destruye las células bacterianas no es específico, y esto evita que el organismo desarrolle resistencia.

Por otro lado, existe una gran diversidad de métodos de síntesis de estas nanopartículas, los cuales permiten controlar el tamaño y distribución de las nanopartículas, factor del cual depende la actividad bactericida. Lo que resulta especialmente útil para los fines de este trabajo es la alta compatibilidad de los métodos de síntesis de AgNPs con el electrohilado. Es posible incorporar dichas nanopartículas en el proceso de electrohilado, lo cual, junto con el hecho de que existe una forma de sintetizar nanopartículas con el uso de polisacáridos, abre la posibilidad de generar nanofibras con AgNPs *in situ*, controlando el tamaño tanto de la fibra como de la partícula, lo cual simplifica el proceso de producción y hace de esa alternativa atractiva para su aplicación a alta escala.

Por tanto, el electrohilado resulta ideal en la construcción de los apósitos, ya que permite un alto grado de adecuación de las fibras, ya que las condiciones de la disolución y del proceso pueden ser modificadas para definir el tamaño de las fibras, su porosidad y su morfología. Esto permite construir apósitos que proporcionen una alta similitud con la matriz extracelular, lo cual repercute positivamente en las propiedades de regeneración celular, que son especialmente relevantes en el caso de úlceras estancadas en el proceso inflamatorio, como son las úlceras de pie diabético.

Otro factor que determina la idoneidad del electrohilado para construir un apósito adecuado es la reproducibilidad de este procedimiento, lo cual es un factor importante cuando se pretende escalar un proceso. De acuerdo con la revisión, se encontraron cinco materiales elaborados con biopolímeros con nanopartículas de plata incrustadas que han sido fabricados por medio de la técnica de electrohilado.

Si bien estos estudios se encuentran en etapa de investigación temprana, es evidente su potencial como apósitos que cumplen con los requisitos extendidos que la herida diabética requiere, entre ellos la resistencia mecánica, acción bactericida contra bacterias Gram negativas y Gram positivas, absorción de exudados y tasa de cierre de herida, los cuales se muestran superiores a grupos de control.

Por todo lo anterior, y, tomando en cuenta las áreas de oportunidad encontradas en la caracterización y evaluación de las propiedades de estos

materiales, entre ellas, obtener más variables de absorción de agua (ángulo de contacto, permeabilidad vapor de agua, porosidad), de resistencia mecánica (resistencia a la tensión, módulo de Young), actividad microbiana *in vivo* y la tasa de cierre de herida en una muestra de pacientes diabéticos. Esto permitirá evaluar y demostrar la capacidad de estimulación de la angiogénesis, migración celular y regeneración tisular que son esenciales para lograr la recuperación completa del pie diabético.

Conclusiones

- El pie diabético es una de las consecuencias de la diabetes que resulta más desgastante para el paciente y las instituciones de salud pública. El uso de un apósito adecuado puede suponer la diferencia entre una úlcera de pie diabético que se trata exitosamente y una que no logra sanar y culmina en la pérdida de la extremidad.
- La primera hipótesis plantea que las nanofibras fabricadas con electrohilado tienen un gran potencial para el tratamiento de pie diabético, es aceptada debido a que se han construido nanofibras que cumplen con los requisitos y proporcionan las condiciones ambientales óptimas para la regeneración del tejido dañado. La hipótesis que plantea que los biopolímeros son materiales compatibles con esta técnica es aceptada, sin embargo, cabe mencionar que es necesario realizar modificaciones o adiciones de otros polímeros que pueden no ser de origen biológico para asegurar que se formen nanofibras utilizables para la construcción de apósitos.
- Por otro lado, se propuso como hipótesis que las nanopartículas de plata son efectivos agentes antibacterianos que proporcionan una alternativa a los antibióticos que no causa resistencia y al tener un nivel más bajo de concentración que evita su acumulación en el organismo y menor toxicidad, son más adecuadas en su aplicación clínica. Esta hipótesis se acepta, debido a que existen pruebas *in vitro* que demuestran su eficacia contra bacterias tanto Grampositivas como Gramnegativas.

- Por último, no puede aceptarse aún que exista una combinación de materiales y un método óptimo que cumpla con los requisitos específicos que un apósito deba tener para tratar el pie diabético, debido a que aún es necesario hacer pruebas en pacientes diabéticos en distintas etapas de la herida y, determinar la medida en la cual estos apósitos pueden tener un impacto en el proceso de cicatrización, sin embargo, se cuenta con suficiente evidencia para avanzar en la investigación para que la aplicación de apósitos electrohilados con nanopartículas de plata se vuelva una realidad a gran escala y en las instituciones de salud pública.

Referencias

Abasi, Elham, Morteza Milani, Sedigheh Fekri Aval, Mohammad Kouhi, Abolfazi Akbarzadeh, Hamid Tayefi Nasrabadi, Parisa Nikasa, et al. "Silver nanoparticles: Synthesis methods, bio-applications and properties". *Critical reviews in microbiology* 42 (el 17 de junio de 2014): 1–8. <https://doi.org/10.3109/1040841X.2014.912200>.

Abbasi, Elham, Morteza Milani, Sedigheh Fekri Aval, Mohammad Kouhi, Abolfazi Akbarzadeh, Hamid Tayefi Nasrabadi, Parisa Nikasa, et al. "Silver Nanoparticles: Synthesis Methods, Bio-Applications and Properties". *Critical Reviews in Microbiology*, el 17 de junio de 2014, 1–8. <https://doi.org/10.3109/1040841X.2014.912200>.

Abdelgawad, Abdelrahman M., Samuel M. Hudson, y Orlando J. Rojas. "Antimicrobial Wound Dressing Nanofiber Mats from Multicomponent (Chitosan/Silver-NPs/Polyvinyl Alcohol) Systems". *Carbohydrate Polymers* 100 (enero de 2014): 166–78. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2012.12.043>.

Agache, P. G., C. Monneur, J. L. Leveque, y J. De Rigal. "Mechanical Properties and Young's Modulus of Human Skin in Vivo". *Archives of Dermatological Research* 269, núm. 3 (el 1 de diciembre de 1980): 221–32. <https://doi.org/10.1007/BF00406415>.

Ahmad, Absar, Priyabrata Mukherjee, Satyajyoti Senapati, Deendayal Mandal, M. Islam Khan, Rajiv Kumar, y Murali Sastry. "Extracellular Biosynthesis of Silver Nanoparticles Using the Fungus *Fusarium Oxysporum*". *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 28, núm. 4 (el 1 de mayo de 2003): 313–18. [https://doi.org/10.1016/S0927-7765\(02\)00174-1](https://doi.org/10.1016/S0927-7765(02)00174-1).

Akbarzadeh, Abolfazi, Mohammad Samiei, y Soodabeh Davaran. "Magnetic Nanoparticles: Preparation, Physical Properties, and Applications in Biomedicine". *Nanoscale Research Letters* 7, núm. 1 (el 21 de febrero de 2012): 144. <https://doi.org/10.1186/1556-276X-7-144>.

Alex, Saji, y Ashutosh Tiwari. "Functionalized Gold Nanoparticles: Synthesis, Properties and Applications—A Review". *Journal of Nanoscience and Nanotechnology* 15, núm. 3 (el 1 de marzo de 2015): 1869–94. <https://doi.org/10.1166/jnn.2015.9718>.

American Society for Testing and Materials. "Standard Practice for Assessment of Hemolytic Properties of Materials". Consultado el 18 de marzo de 2023. <https://www.astm.org/f0756-00.html>.

Baumgarten, Peter K. "Electrostatic Spinning of Acrylic Microfibers". *Journal of Colloid and Interface Science* 36, núm. 1 (el 1 de mayo de 1971): 71–79. [https://doi.org/10.1016/0021-9797\(71\)90241-4](https://doi.org/10.1016/0021-9797(71)90241-4).

- Berridge, Michael V., Patries M. Herst, y An S. Tan. "Tetrazolium Dyes as Tools in Cell Biology: New Insights into Their Cellular Reduction". En *Biotechnology Annual Review*, 11:127–52. Elsevier, 2005. [https://doi.org/10.1016/S1387-2656\(05\)11004-7](https://doi.org/10.1016/S1387-2656(05)11004-7).
- Bhardwaj, Nandana, y Subhas C. Kundu. "Electrospinning: A Fascinating Fiber Fabrication Technique". *Biotechnology Advances* 28, núm. 3 (mayo de 2010): 325–47. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2010.01.004>.
- Bhattarai, Narayan, Dennis Edmondson, Omid Veisheh, Frederick A. Matsen, y Miqin Zhang. "Electrospun Chitosan-Based Nanofibers and Their Cellular Compatibility". *Biomaterials* 26, núm. 31 (el 1 de noviembre de 2005): 6176–84. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.03.027>.
- Boulton, Andrew J. M., David G. Armstrong, Robert S. Kirsner, Christopher E. Attinger, Lawrence A. Lavery, Benjamin A. Lipsky, Sr Joseph L. Mills, y John S. Steinberg. "Diagnosis and Management of Diabetic Foot Complications" 2018, núm. 2 (octubre de 2018): NA. <https://doi.org/10.2337/db20182-1>.
- Castro, Karine Cappuccio, Maria Gabriela Nogueira Campos, y Lucia Helena Innocentini Mei. "Hyaluronic Acid Electrospinning: Challenges, Applications in Wound Dressings and New Perspectives". *International Journal of Biological Macromolecules* 173 (marzo de 2021): 251–66. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.01.100>.
- Chen, Shixuan, Bing Liu, Mark A Carlson, Adrian F Gombart, Debra A Reilly, y Jingwei Xie. "Recent advances in electrospun nanofibers for wound healing". *Nanomedicine* 12, núm. 11 (junio de 2017): 1335–52. <https://doi.org/10.2217/nnm-2017-0017>.
- Chen, Yu-Hung, y Chen-Sheng Yeh. "Laser Ablation Method: Use of Surfactants to Form the Dispersed Ag Nanoparticles". *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* 197, núm. 1 (el 4 de febrero de 2002): 133–39. [https://doi.org/10.1016/S0927-7757\(01\)00854-8](https://doi.org/10.1016/S0927-7757(01)00854-8).
- Chong, E. J., T. T. Phan, I. J. Lim, Y. Z. Zhang, B. H. Bay, S. Ramakrishna, y C. T. Lim. "Evaluation of Electrospun PCL/Gelatin Nanofibrous Scaffold for Wound Healing and Layered Dermal Reconstitution". *Acta Biomaterialia*, 2nd TMS Symposium on biological materials science, 3, núm. 3 (el 1 de mayo de 2007): 321–30. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2007.01.002>.
- Deitzel, J. M., J Kleinmeyer, D Harris, y N. C Beck Tan. "The Effect of Processing Variables on the Morphology of Electrospun Nanofibers and Textiles". *Polymer* 42, núm. 1 (el 1 de enero de 2001): 261–72. [https://doi.org/10.1016/S0032-3861\(00\)00250-0](https://doi.org/10.1016/S0032-3861(00)00250-0).

Deitzel, J. M, W Kosik, S. H McKnight, N. C Beck Tan, J. M DeSimone, y S Crette. "Electrospinning of Polymer Nanofibers with Specific Surface Chemistry". *Polymer*, Mattice Special Issue, 43, núm. 3 (el 1 de febrero de 2002): 1025–29. [https://doi.org/10.1016/S0032-3861\(01\)00594-8](https://doi.org/10.1016/S0032-3861(01)00594-8).

"Disk Diffusion Test". En *Wikipedia*, el 22 de octubre de 2022. https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Disk_diffusion_test&oldid=1117640007#cite_note-Sahu2013-3.

Dumville, Jo C, Sohan Deshpande, Susan O'Meara, y Katharine Speak. "Hydrocolloid Dressings for Healing Diabetic Foot Ulcers". Editado por The Cochrane Collaboration. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, núm. 8 (el 15 de febrero de 2012): 1–16. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009099.pub2>.

Durán, Nelson, Priscyla D. Marcató, Oswaldo L. Alves, Gabriel IH De Souza, y Elisa Esposito. "Mechanistic Aspects of Biosynthesis of Silver Nanoparticles by Several *Fusarium Oxysporum* Strains". *Journal of Nanobiotechnology* 3, núm. 1 (el 13 de julio de 2005): 8. <https://doi.org/10.1186/1477-3155-3-8>.

El-Aassar, M. R., Omar M. Ibrahim, Moustafa M. G. Fouda, Nagham G. El-Beheri, y Mona M. Agwa. "Wound Healing of Nanofiber Comprising Polygalacturonic/Hyaluronic Acid Embedded Silver Nanoparticles: In-Vitro and in-Vivo Studies". *Carbohydrate Polymers* 238 (el 15 de junio de 2020): 116175. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116175>.

Ezhilarasu, Hariharan, Dinesh Vishalli, S. Thameem Dheen, Boon-Huat Bay, y Dinesh Kumar Srinivasan. "Nanoparticle-Based Therapeutic Approach for Diabetic Wound Healing". *Nanomaterials* 10, núm. 6 (junio de 2020): 1234. <https://doi.org/10.3390/nano10061234>.

Fong, H, I Chun, y D.H Reneker. "Beaded Nanofibers Formed during Electrospinning". *Polymer* 40, núm. 16 (julio de 1999): 4585–92. [https://doi.org/10.1016/S0032-3861\(99\)00068-3](https://doi.org/10.1016/S0032-3861(99)00068-3).

Ganesh, Mani, Abidov Sch Aziz, Udumansha Ubaidulla, Pushparaj Hemalatha, Arthanari Saravanakumar, Rramaswamy Ravikumar, Mei Mei Peng, Eun Young Choi, y Hyun Tae Jang. "Sulfanilamide and Silver Nanoparticles-Loaded Polyvinyl Alcohol-Chitosan Composite Electrospun Nanofibers: Synthesis and Evaluation on Synergism in Wound Healing". *Journal of Industrial and Engineering Chemistry* 39 (julio de 2016): 127–35. <https://doi.org/10.1016/j.jiec.2016.05.021>.

Geng, Xinying, Oh-Hyeong Kwon, y Jinho Jang. "Electrospinning of Chitosan Dissolved in Concentrated Acetic Acid Solution". *Biomaterials* 26, núm. 27 (el 1 de septiembre de 2005): 5427–32. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.01.066>.

Gharibi, Reza, Shima Kazemi, Hamid Yeganeh, y Vida Tafakori. "Utilizing Dextran to Improve Hemocompatibility of Antimicrobial Wound Dressings with Embedded Quaternary Ammonium Salts". *International Journal of Biological Macromolecules* 131 (el 15 de junio de 2019): 1044–56. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.03.185>.

Gu, Bon Kang, Sang Jun Park, Min Sup Kim, Chang Mo Kang, Jong-Il Kim, y Chun-Ho Kim. "Fabrication of Sonicated Chitosan Nanofiber Mat with Enlarged Porosity for Use as Hemostatic Materials". *Carbohydrate Polymers* 97, núm. 1 (el 14 de agosto de 2013): 65–73. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2013.04.060>.

Gurav, Abhijit S., Toivo T. Kodas, Lu-Min Wang, Esko I. Kauppinen, y Jorma Joutsensaari. "Generation of Nanometer-Size Fullerene Particles via Vapor Condensation". *Chemical Physics Letters* 218, núm. 4 (el 18 de febrero de 1994): 304–8. [https://doi.org/10.1016/0009-2614\(93\)E1491-X](https://doi.org/10.1016/0009-2614(93)E1491-X).

Haghi, A. K., y M. Akbari. "Trends in Electrospinning of Natural Nanofibers". *Physica Status Solidi (a)* 204, núm. 6 (2007): 1830–34. <https://doi.org/10.1002/pssa.200675301>.

Hanna, James R., y Joseph A. Giacobelli. "A Review of Wound Healing and Wound Dressing Products". *The Journal of Foot and Ankle Surgery* 36, núm. 1 (el 1 de enero de 1997): 2–14. [https://doi.org/10.1016/S1067-2516\(97\)80003-8](https://doi.org/10.1016/S1067-2516(97)80003-8).

Hirsch, Tobias, Malte Spielmann, Baraa Zuhaili, Till Koehler, Magdalena Fossum, Hans-Ulrich Steinau, Feng Yao, Lars Steinstraesser, Andrew B. Onderdonk, y Elof Eriksson. "Enhanced susceptibility to infections in a diabetic wound healing model". *BMC Surgery* 8, núm. 1 (el 29 de febrero de 2008): 5. <https://doi.org/10.1186/1471-2482-8-5>.

Hohman, Moses M., Michael Shin, Gregory Rutledge, y Michael P. Brenner. "Electrospinning and electrically forced jets. II. Applications". *Physics of Fluids* 13, núm. 8 (agosto de 2001): 2221–36. <https://doi.org/10.1063/1.1384013>.

Huang, Lei, Karthik Nagapudi, Robert P. Apkarian, y Elliot L. Chaikof. "Engineered collagen–PEO nanofibers and fabrics". *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition* 12, núm. 9 (el 1 de enero de 2001): 979–93. <https://doi.org/10.1163/156856201753252516>.

Iacob, Andreea-Teodora, Maria Drăgan, Oana-Maria Ionescu, Lenuța Profire, Anton Fica, Ecaterina Andronescu, Luminița Georgeta Confederat, y Dan Lupașcu. "An Overview of Biopolymeric Electrospun Nanofibers Based on Polysaccharides for Wound Healing Management". *Pharmaceutics* 12, núm. 10 (octubre de 2020): 983. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12100983>.

International Diabetes Federation. "Diabetes Atlas | Tenth Edition", 2022. <https://diabetesatlas.org/>.

Iravani, S., H. Korbekandi, S.V. Mirmohammadi, y B. Zolfaghari. "Synthesis of silver nanoparticles: chemical, physical and biological methods". *Research in Pharmaceutical Sciences* 9, núm. 6 (2014): 385–406.

Juncos Bombin, Adrian D., Nicholas J. Dunne, y Helen O. McCarthy. "Electrospinning of Natural Polymers for the Production of Nanofibres for Wound Healing Applications". *Materials Science and Engineering: C* 114 (el 1 de septiembre de 2020): 110994. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.110994>.

Kanokpanont, Sorada, Siriporn Damrongsakkul, Juthamas Ratanavaraporn, y Pornanong Aramwit. "An Innovative Bi-Layered Wound Dressing Made of Silk and Gelatin for Accelerated Wound Healing". *International Journal of Pharmaceutics* 436, núm. 1 (el 15 de octubre de 2012): 141–53. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.06.046>.

Ki, Chang Seok, Doo Hyun Baek, Kyung Don Gang, Ki Hoon Lee, In Chul Um, y Young Hwan Park. "Characterization of Gelatin Nanofiber Prepared from Gelatin–Formic Acid Solution". *Polymer* 46, núm. 14 (el 27 de junio de 2005): 5094–5102. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2005.04.040>.

Kidoaki, Satoru, Il Kuen Kwon, y Takehisa Matsuda. "Mesoscopic Spatial Designs of Nano- and Microfiber Meshes for Tissue-Engineering Matrix and Scaffold Based on Newly Devised Multilayering and Mixing Electrospinning Techniques". *Biomaterials* 26, núm. 1 (enero de 2005): 37–46. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2004.01.063>.

Kim, Kyoung-Hwa, Lim Jeong, Ho-Nam Park, Seung-Yun Shin, Won-Ho Park, Sang-Chul Lee, Tae-Il Kim, et al. "Biological Efficacy of Silk Fibroin Nanofiber Membranes for Guided Bone Regeneration". *Journal of Biotechnology* 120, núm. 3 (el 21 de noviembre de 2005): 327–39. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2005.06.033>.

Kvítek, Libor, Robert Pucek, Aleš Panáček, Radko Novotný, Jan Hrbáč, y Radek Zbořil. "The Influence of Complexing Agent Concentration on Particle Size in the Process of SERS Active Silver Colloid Synthesis". *Journal of Materials Chemistry* 15, núm. 10 (2005): 1099–1105. <https://doi.org/10.1039/B417007E>.

Kwok, D. Y., y A. W. Neumann. "Contact Angle Measurement and Contact Angle Interpretation". *Advances in Colloid and Interface Science* 81, núm. 3 (el 7 de septiembre de 1999): 167–249. [https://doi.org/10.1016/S0001-8686\(98\)00087-6](https://doi.org/10.1016/S0001-8686(98)00087-6).

Lee, Joon Seok, Kyu Ha Choi, Han Do Ghim, Sam Soo Kim, Du Hwan Chun, Hak Yong Kim, y Won Seok Lyoo. "Role of Molecular Weight of Atactic Poly(Vinyl Alcohol) (PVA) in the Structure and Properties of PVA Nanofabric Prepared by Electrospinning". *Journal of Applied Polymer Science* 93, núm. 4 (2004): 1638–46. <https://doi.org/10.1002/app.20602>.

Lee, Sang Jin, Dong Nyoung Heo, Ji-Hoi Moon, Wan-Kyu Ko, Jung Bok Lee, Min Soo Bae, Se Woong Park, et al. "Electrospun Chitosan Nanofibers with Controlled Levels of Silver Nanoparticles. Preparation, Characterization and Antibacterial Activity". *Carbohydrate Polymers* 111 (octubre de 2014): 530–37. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2014.04.026>.

Lengke, Maggy F., Michael E. Fleet, y Gordon Southam. "Biosynthesis of Silver Nanoparticles by Filamentous Cyanobacteria from a Silver(I) Nitrate Complex". *Langmuir* 23, núm. 5 (el 1 de febrero de 2007): 2694–99. <https://doi.org/10.1021/la0613124>.

Li, D., y Y. Xia. "Electrospinning of Nanofibers: Reinventing the Wheel?" *Advanced Materials* 16, núm. 14 (2004): 1151–70. <https://doi.org/10.1002/adma.200400719>.

Liu, Haiqing, y You-Lo Hsieh. "Ultrafine Fibrous Cellulose Membranes from Electrospinning of Cellulose Acetate". *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics* 40, núm. 18 (2002): 2119–29. <https://doi.org/10.1002/polb.10261>.

Liu, Yan, Shiya Zhou, Yanlin Gao, y Yinglei Zhai. "Electrospun Nanofibers as a Wound Dressing for Treating Diabetic Foot Ulcer". *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* 14, núm. 2 (el 1 de marzo de 2019): 130–43. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2018.04.004>.

Magarvey, R. H., y L. E. Outhouse. "Note on the Break-up of a Charged Liquid Jet". *Journal of Fluid Mechanics* 13, núm. 1 (mayo de 1962): 151–57. <https://doi.org/10.1017/S0022112062000580>.

Mathew, Saumya Mary, y T. V. Suchithra. "Zymogram Profiling of Myeloperoxidase in Association with Increased Risk of Infection Susceptibility in Diabetic Foot Ulcer". *International Journal of Diabetes in Developing Countries* 37, núm. 4 (el 1 de diciembre de 2017): 459–63. <https://doi.org/10.1007/s13410-016-0518-1>.

McKee, Matthew G., Garth L. Wilkes, Ralph. H. Colby, y Timothy E. Long. "Correlations of Solution Rheology with Electrospun Fiber Formation of Linear and Branched Polyesters". *Macromolecules* 37, núm. 5 (el 1 de marzo de 2004): 1760–67. <https://doi.org/10.1021/ma035689h>.

Megelski, Silke, Jean S. Stephens, D. Bruce Chase, y John F. Rabolt. "Micro- and Nanostructured Surface Morphology on Electrospun Polymer Fibers". *Macromolecules* 35, núm. 22 (el 1 de octubre de 2002): 8456–66. <https://doi.org/10.1021/ma020444a>.

Min, Sijia, Xin Gao, Chunmao Han, Yu Chen, Mingying Yang, Liangjun Zhu, Haiping Zhang, Lin Liu, y Juming Yao. "Preparation of a Silk Fibroin Spongy Wound Dressing and Its Therapeutic Efficiency in Skin Defects". *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition* 23, núm. 1–4 (el 1 de enero de 2012): 97–110. <https://doi.org/10.1163/092050610X543609>.

Nagase, Kenichi, Yuhei Nagumo, Miri Kim, Hee-Jung Kim, Hei-Won Kyung, Hye-Jin Chung, Hidekazu Sekine, et al. "Local Release of VEGF Using Fiber Mats Enables Effective Transplantation of Layered Cardiomyocyte Sheets". *Macromolecular Bioscience* 17, núm. 8 (2017): 1700073. <https://doi.org/10.1002/mabi.201700073>.

Nie, Huarong, Aihua He, Wanling Wu, Jianfen Zheng, Shanshan Xu, Junxing Li, y Charles C. Han. "Effect of Poly(Ethylene Oxide) with Different Molecular Weights on the Electrospinnability of Sodium Alginate". *Polymer* 50, núm. 20 (el 23 de septiembre de 2009): 4926–34. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2009.07.043>.

Nikmaram, Nooshin, Shahin Roohinejad, Sara Hashemi, Mohamed Koubaa, Francisco J. Barba, Alireza Abbaspourrad, y Ralf Greiner. "Emulsion-Based Systems for Fabrication of Electrospun Nanofibers: Food, Pharmaceutical and Biomedical Applications". *RSC Advances* 7, núm. 46 (2017): 28951–64. <https://doi.org/10.1039/C7RA00179G>.

Ogueri, Kenneth S., y Cato T. Laurencin. "Nanofiber Technology for Regenerative Engineering". *ACS Nano* 14, núm. 8 (el 25 de agosto de 2020): 9347–63. <https://doi.org/10.1021/acsnano.0c03981>.

Orts-Gil, Guillermo, Kishore Natte, y Werner Österle. "Multi-Parametric Reference Nanomaterials for Toxicology: State of the Art, Future Challenges and Potential Candidates". *RSC Advances* 3, núm. 40 (2013): 18202. <https://doi.org/10.1039/c3ra42112k>.

Patil, Basavaraj S., Vinayak S. Mastiholimath, y Anandrao R. Kulkarni. "Development and Evaluation of Psyllium Seed Husk Polysaccharide Based Wound Dressing Films". *Oriental Pharmacy and Experimental Medicine* 11, núm. 2 (agosto de 2011): 123–29. <https://doi.org/10.1007/s13596-011-0012-8>.

Raveendran, Poovathinthodiyil, Jie Fu, y Scott L. Wallen. "Completely 'Green' Synthesis and Stabilization of Metal Nanoparticles". *Journal of the American Chemical Society* 125, núm. 46 (el 1 de noviembre de 2003): 13940–41. <https://doi.org/10.1021/ja029267j>.

Rezvani Ghomi, Erfan, Shahla Khalili, Saied Nouri Khorasani, Rasoul Esmaeely Neisiany, y Seeram Ramakrishna. "Wound Dressings: Current Advances and Future Directions". *Journal of Applied Polymer Science* 136, núm. 27 (2019): 47738. <https://doi.org/10.1002/app.47738>.

Rezvanian, Masoud, Mohd Cairul Iqbal Mohd Amin, y Shiow-Fern Ng. "Development and Physicochemical Characterization of Alginate Composite Film Loaded with Simvastatin as a Potential Wound Dressing". *Carbohydrate Polymers* 137 (el 10 de febrero de 2016): 295–304. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2015.10.091>.

Salehi, Majid, Mahdi Naseri Nosar, Amir Amani, Mahmoud Azami, Shima Tavakol, y Hossein Ghanbari. "Preparation of Pure PLLA, Pure Chitosan, and PLLA/Chitosan

Blend Porous Tissue Engineering Scaffolds by Thermally Induced Phase Separation Method and Evaluation of the Corresponding Mechanical and Biological Properties”. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials* 64, núm. 13 (el 2 de noviembre de 2015): 675–82. <https://doi.org/10.1080/00914037.2014.1002093>.

Salmerón-González, Enrique, Elena García-Vilariño, Alberto Ruiz-Cases, Alberto Sánchez-García, y José García-Sánchez. “Absorption Capacity of Wound Dressings: A Comparative Experimental Study”. *Plastic Surgical Nursing: Official Journal of the American Society of Plastic and Reconstructive Surgical Nurses* 38, núm. 2 (2018): 73–75. <https://doi.org/10.1097/PSN.0000000000000218>.

Samadian, Hadi, Sina Zamiri, Arian Ehterami, Saeed Farzamfar, Ahmad Vaez, Hossein Khastar, Mostafa Alam, et al. “Electrospun Cellulose Acetate/Gelatin Nanofibrous Wound Dressing Containing Berberine for Diabetic Foot Ulcer Healing: In Vitro and in Vivo Studies”. *Scientific Reports* 10, núm. 1 (diciembre de 2020): 8312. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65268-7>.

Sangsanoh, Pakakrong, Orawan Suwantong, Artphop Neamnark, Poonlarp Cheepsunthorn, Prasit Pavasant, y Pitt Supaphol. “In Vitro Biocompatibility of Electrospun and Solvent-Cast Chitosan Substrata towards Schwann, Osteoblast, Keratinocyte and Fibroblast Cells”. *European Polymer Journal* 46, núm. 3 (el 1 de marzo de 2010): 428–40. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2009.10.029>.

Séon-Lutz, Morgane, Anne-Claude Couffin, Séverine Vignoud, Guy Schlatter, y Anne Hébraud. “Electrospinning in Water and in Situ Crosslinking of Hyaluronic Acid / Cyclodextrin Nanofibers: Towards Wound Dressing with Controlled Drug Release”. *Carbohydrate Polymers* 207 (el 1 de marzo de 2019): 276–87. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.11.085>.

SESHADRI, SACHIN, ANUPAMA PRAKASH, y MEENAL KOWSHIK. “Biosynthesis of Silver Nanoparticles by Marine Bacterium, *Idiomarina* Sp. PR58-8”. *Bulletin of Materials Science* 35, núm. 7 (el 1 de diciembre de 2012): 1201–5. <https://doi.org/10.1007/s12034-012-0417-0>.

Shao, Jinlong, Bing Wang, Jinmeng Li, John A. Jansen, X. Frank Walboomers, y Fang Yang. “Antibacterial Effect and Wound Healing Ability of Silver Nanoparticles Incorporation into Chitosan-Based Nanofibrous Membranes”. *Materials Science and Engineering: C* 98 (el 1 de mayo de 2019): 1053–63. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.01.073>.

Shettigar, Kavitha, Deepika V. Bhat, Kapaettu Satyamoorthy, y Thokur Sreepathy Murali. “Severity of Drug Resistance and Co-Existence of *Enterococcus Faecalis* in Diabetic Foot Ulcer Infections”. *Folia Microbiologica* 63, núm. 1 (el 1 de enero de 2018): 115–22. <https://doi.org/10.1007/s12223-017-0547-2>.

Son, Won Keun, Ji Ho Youk, Taek Seung Lee, y Won Ho Park. “The Effects of Solution Properties and Polyelectrolyte on Electrospinning of Ultrafine Poly(Ethylene Oxide) Fibers”. *Polymer* 45, núm. 9 (el 1 de abril de 2004): 2959–66. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2004.03.006>.

Sridhar, Radhakrishnan, Rajamani Lakshminarayanan, Kalaipriya Madhaiyan, Veluchamy Amutha Barathi, Keith Hsiu Chin Lim, y Seeram Ramakrishna. “Electrosprayed Nanoparticles and Electrospun Nanofibers Based on Natural Materials: Applications in Tissue Regeneration, Drug Delivery and Pharmaceuticals”. *Chemical Society Reviews* 44, núm. 3 (el 26 de enero de 2015): 790–814. <https://doi.org/10.1039/C4CS00226A>.

Sukigara, Sachiko, Milind Gandhi, Jonathan Ayutsede, Michael Micklus, y Frank Ko. “Regeneration of Bombyx Mori Silk by Electrospinning—Part 1: Processing Parameters and Geometric Properties”. *Polymer* 19, núm. 44 (2003): 5721–27. [https://doi.org/10.1016/S0032-3861\(03\)00532-9](https://doi.org/10.1016/S0032-3861(03)00532-9).

Sun, Luyao, Wendong Gao, Xiaoling Fu, Miao Shi, Weihang Xie, Wen Zhang, Fujian Zhao, y Xiaofeng Chen. “Enhanced Wound Healing in Diabetic Rats by Nanofibrous Scaffolds Mimicking the Basketweave Pattern of Collagen Fibrils in Native Skin”. *Biomaterials Science* 6, núm. 2 (el 30 de enero de 2018): 340–49. <https://doi.org/10.1039/C7BM00545H>.

Sun, Yue, Shihong Cheng, Wenjuan Lu, Yanfeng Wang, Pingping Zhang, y Qingqiang Yao. “Electrospun Fibers and Their Application in Drug Controlled Release, Biological Dressings, Tissue Repair, and Enzyme Immobilization”. *RSC Advances* 9, núm. 44 (2019): 25712–29. <https://doi.org/10.1039/C9RA05012D>.

Sun, Yugang, Yadong Yin, Brian T. Mayers, Thurston Herricks, y Younan Xia. “Uniform Silver Nanowires Synthesis by Reducing AgNO₃ with Ethylene Glycol in the Presence of Seeds and Poly(Vinyl Pyrrolidone)”. *Chemistry of Materials* 14, núm. 11 (el 1 de noviembre de 2002): 4736–45. <https://doi.org/10.1021/cm020587b>.

Tan, S-H., R. Inai, M. Kotaki, y S. Ramakrishna. “Systematic Parameter Study for Ultra-Fine Fiber Fabrication via Electrospinning Process”. *Polymer* 46, núm. 16 (el 25 de julio de 2005): 6128–34. <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2005.05.068>.

Tsuji, Takeshi, Kenzo Iryo, Norihisa Watanabe, y Masaharu Tsuji. “Preparation of Silver Nanoparticles by Laser Ablation in Solution: Influence of Laser Wavelength on Particle Size”. *Applied Surface Science* 202, núm. 1 (el 15 de diciembre de 2002): 80–85. [https://doi.org/10.1016/S0169-4332\(02\)00936-4](https://doi.org/10.1016/S0169-4332(02)00936-4).

Unnithan, Afeesh Rajan, Arathyram Ramachandra Kurup Sasikala, Priya Murugesan, Malarvizhi Gurusamy, Dongmei Wu, Chan Hee Park, y Cheol Sang Kim. “Electrospun Polyurethane-Dextran Nanofiber Mats Loaded with Estradiol for Post-Menopausal Wound Dressing”. *International Journal of Biological Macromolecules* 77 (junio de 2015): 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2015.02.044>.

Valachová, Katarína, Mahmoud Atya El Meligy, y Ladislav Šoltés. “Hyaluronic Acid and Chitosan-Based Electrospun Wound Dressings: Problems and Solutions”. *International Journal of Biological Macromolecules* 206 (mayo de 2022): 74–91. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.02.117>.

Valizadeh, Alireza, Haleh Mikaeili, Mohammad Samiei, Samad Mussa Farkhani, Nosratalah Zarghami, Mohammad kouhi, Abolfazl Akbarzadeh, y Soodabeh Davaran. “Quantum Dots: Synthesis, Bioapplications, and Toxicity”. *Nanoscale Research Letters* 7, núm. 1 (el 28 de agosto de 2012): 480. <https://doi.org/10.1186/1556-276X-7-480>.

Wang, Juan, Hong-Bin Yao, Dian He, Chuan-Ling Zhang, y Shu-Hong Yu. “Facile Fabrication of Gold Nanoparticles-Poly(vinyl alcohol) Electrospun Water-Stable Nanofibrous Mats: Efficient Substrate Materials for Biosensors”. *ACS Applied Materials & Interfaces* 4, núm. 4 (el 25 de abril de 2012): 1963–71. <https://doi.org/10.1021/am300391j>.

Wiegand, Cornelia, Martin Abel, Uta-Christina Hipler, y Peter Elsner. “Effect of Non-Adhering Dressings on Promotion of Fibroblast Proliferation and Wound Healing in Vitro”. *Scientific Reports* 9, núm. 1 (el 13 de marzo de 2019): 4320. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40921-y>.

World Health Organization. *Global Report on Diabetes*. Geneva: World Health Organization, 2016. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/204871>.

Xu, C. Y, R Inai, M Kotaki, y S Ramakrishna. “Aligned Biodegradable Nanofibrous Structure: A Potential Scaffold for Blood Vessel Engineering”. *Biomaterials* 25, núm. 5 (el 1 de febrero de 2004): 877–86. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(03\)00593-3](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(03)00593-3).

Xu, Rui, Hesheng Xia, Weifeng He, Zhichao Li, Jian Zhao, Bo Liu, Yuzhen Wang, et al. “Controlled Water Vapor Transmission Rate Promotes Wound-Healing via Wound Re-Epithelialization and Contraction Enhancement”. *Scientific Reports* 6, núm. 1 (el 18 de abril de 2016): 24596. <https://doi.org/10.1038/srep24596>.

Yadav, Preeti. “Biomedical Biopolymers, Their Origin and Evolution in Biomedical Sciences: A Systematic Review”. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH* 9, núm. 9 (2015): 21–25. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/13907.6565>.

Yin, Iris Xiaoxue, Jing Zhang, Irene Shuping Zhao, May Lei Mei, Quanli Li, y Chun Hung Chu. “The Antibacterial Mechanism of Silver Nanoparticles and Its Application in Dentistry”. *International Journal of Nanomedicine* 15 (el 17 de abril de 2020): 2555–62. <https://doi.org/10.2147/IJN.S246764>.

Yuan, Xiaoyan, Yuanyuan Zhang, Cunhai Dong, y Jing Sheng. "Morphology of Ultrafine Polysulfone Fibers Prepared by Electrospinning". *Polymer International* 53, núm. 11 (2004): 1704–10. <https://doi.org/10.1002/pi.1538>.

Zhang, Chunxue, Xiaoyan Yuan, Lili Wu, Yue Han, y Jing Sheng. "Study on Morphology of Electrospun Poly(Vinyl Alcohol) Mats". *European Polymer Journal* 41, núm. 3 (el 1 de marzo de 2005): 423–32. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2004.10.027>.

Zhang, Zhen, Fujun Jin, Zicong Wu, Ju Jin, Feng Li, Yiliang Wang, Zhiping Wang, Shunqing Tang, Chaoxi Wu, y Yifei Wang. "O-Acylation of Chitosan Nanofibers by Short-Chain and Long-Chain Fatty Acids". *Carbohydrate Polymers* 177 (el 1 de diciembre de 2017): 203–9. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.08.132>.

Zhu, Yujie, Xiaogang Han, Yunhua Xu, Yihang Liu, Shiyong Zheng, Kang Xu, Liangbing Hu, y Chunsheng Wang. "Electrospun Sb/C Fibers for a Stable and Fast Sodium-Ion Battery Anode". *ACS Nano* 7, núm. 7 (el 23 de julio de 2013): 6378–86. <https://doi.org/10.1021/nn4025674>.

Índice de figuras

Figura 1-1. Diagrama que presenta las posibles rutas a ulceración del pie diabético y amputación. Adaptado de [18].....	14
Figura 1-2. Diferencias entre el proceso de cicatrización de heridas normales y heridas en pacientes diabéticos. Imagen tomada y adaptada de [52].....	20
Figura 1-3. Clasificación de distintos tipos de apósitos de acuerdo con su uso en las distintas etapas de curación de heridas. Adaptada de [81]	25
Figura 2-1. Estructura molecular de la celulosa, mostrando dos β -glucosa unidas. Obtenida de [5].....	28
Figura 2-2. Estructura molecular del quitosano. Obtenida de [11]	30
Figura 2-3. Sección histológica tres días post-herida. (A) En el grupo de control, la infiltración de leucocitos polimorfonucleares (PMN) fue leve y la costra era delgada. (tinción HE) \times 100). (B) En el grupo tratado con quitosano, se observó una infiltración severa de PMN y la formación de una costra gruesa (tinción HE \times 100). Imagen tomada de [13]	31
Figura 2-4. Estructura de la) amilosa y b) amilopectina. Obtenida de [20]	33
Figura 2-5. Estructura del alginato de sodio, mostrando los bloques M y G del copolímero. Obtenida de [29].....	35
Figura 2-6. Estructura molecular de la fibroína de seda. Obtenida de [30]	36
Figura 2-7. Estructura química general de la mayoría de los PHA de origen bacteriano. Obtenida de [37].....	37
Figura 2-8. Estructura primaria del ácido hialurónico. Obtenida de [39].....	38
Figura 2-9. (A) Herida abierta de control y (B) herida cubierta con apósito estéril de nanofibra de ácido hialurónico después de ocho días. Figura obtenida de [44]....	39
Figura 2-10. Diagrama que muestra una proyección de la estructura de triple hélice actualmente aceptada para el colágeno con un enlace de hidrógeno entre cadenas por tripéptido. La secuencia mostrada es glicina-prolina-hidroxiprolina (Gly-Pro-Hyp) ₃ . Obtenida de [48].....	40
Figura 2-11. Estructura química de algunos polímeros biodegradables con aplicaciones biomédicas en ingeniería de tejidos. Éstos incluyen (1) ácido poli(glicólico), (2) ácido poli(láctico) (3) polietilenglicol, (4) ácido poli(lactida-co-glicolida) (PLGA), (5) policaprolactona (PCL), (6) polianhídridos, (7) polifosfaceno, (8) poli(orto-éster) y (9) poliimida. Obtenida de [57].....	43
Figura 2-12. Efecto del apósito CCA en el proceso de curación en una herida de rata. (A) Imágenes de la herida en proceso de cicatrización en distintos apósitos (B) El porcentaje de curación *p<0.05, ** p<0.0. Obtenida de [69]	47
Figura 2-13. Efecto del apósito de alginato vs el apósito alginato/ácido hialurónico en una herida de rata. (A) Se reporta la restricción del área de la herida en el día 1 y 5 comparado con el día 0. *p < 0.05; ***p < 0.001. Obtenida de [70]	48
Figura 3-1. Suspensiones coloidales de AuNPs en agua. Las nanopartículas de oro muestran un desplazamiento hacia el rojo en su absorción conforme el tamaño	

de partícula disminuye. Los tamaños de partícula están indicados en los viales. Adaptada de [1].....	50
Figura 3-2. Relación inversa entre la fracción de átomos en la superficie y el tamaño de partícula. Imagen tomada de [2].....	51
Figura 3-3. Descripción de los diversos mecanismos bactericidas propuestos para las AgNPs. Imagen adaptada de [5].....	54
Figura 4-1. Representación esquemática del aparato de electrohilado, mostrando varios componentes. Imagen elaborada con base en [2].....	64
Figura 4-2. Efecto de la concentración de la disolución polimérica, mostrando la formación de gránulos, gránulos y fibras, y fibras conforme la concentración aumenta. Imagen tomada de [6]	65
Figura 4-3. Morfología de las fibras granuladas cambia conforme la viscosidad de la disolución de PEO aumenta. Imagen obtenida de [15]	68
Figura 4-4. Micrografías de microscopía electrónica de barrido a diferentes valores de concentración de cloruro de sodio, ordenados de menor (A) a mayor (D). Imagen obtenida de [24]	70
Figura 5-1. Prueba de ángulo de contacto con agua, mostrando que, a menor ángulo (a), mayor naturaleza hidrofílica. Figura elaborada con base en [9].....	86
Figura 5-2. Ensayo de zona de inhibición. A mayor radio de zona de inhibición, mayor efectividad antimicrobiana. La muestra A no muestra actividad bactericida (zona de inhibición = 0). Por otro lado, B y C sí. Adaptada de [15].....	88
Figura 5-3. Distintos ensayos <i>MTT</i> realizados por Wiegand <i>et al.</i> en materiales mostrando la viabilidad celular. En el caso de la combinación poliéster+vas+HC y silicona AT se muestra un incremento en la viabilidad celular. En las muestras de poliéster + gly y silicona CC se puede observar una inhibición en la proliferación de fibroblastos. Imagen obtenida y adaptada de [18].....	90
Figura 6-1. Morfología de las nanofibras fabricadas con electrohilado y AgNPs incrustadas. Adaptadas de (A) Ganesh, <i>et al.</i> , 2016 [1] (B) Lee, <i>et al.</i> , 2014 [2] (C) El-Aassar, <i>et al.</i> , 2020 [3] (D) Abdelgawad, <i>et al.</i> , 2014 [4] (E) Shao, <i>et al.</i> , 2019. [5].....	94

Índice de tablas

Tabla 1-1. Sistema de clasificación de heridas de pie diabético.	11
Tabla 1-2. Bacterias aisladas del pie diabético.	15
Tabla 2-1. Nanocompositos de quitosano y su actividad antibacteriana.	32
Tabla 2-2. Propiedades mecánicas del apósito compuesto colágeno-celulosa-alginato (CCA) vs. el apósito de alginato.	44
Tabla 3-1. Número de átomos de plata por nanopartícula, densidad de nanopartícula (#/L), concentración de nanopartícula (nM), y concentración de superficie disponible (nM) para distintos tamaños de AgNPs esféricas monodispersas.	57
Tabla 4-1. Ventajas y desventajas de biopolímeros en su uso para construir apósitos mediante electrohilado.	78
Tabla 4-2. Nanofibras de quitosano elaboradas con electrohilado, sus condiciones de manufactura y los resultados en la aplicación en tratamiento de heridas.	81
Tabla 5-1. Propiedades mecánicas deseables en un apósito.	85
Tabla 6-1. Evaluación de propiedades de las nanofibras electrohiladas.	93
Tabla 6-2. Evaluación de propiedades de nanopartículas de plata.	95
Tabla 6-3. Evaluación del desempeño en el tratamiento de heridas de apósitos elaborados con biopolímeros electrohilados y AgNPs	¡Error! Marcador no definido.