



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTA DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSTGRADO E  
INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES  
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**USO DE NANOPARTICULAS VS HIALURONATO DE ZINC EN  
PACIENTES CON ENFERMEDAD ARTERIAL CRÓNICA  
REVASCULARIZADOS EN EL HOSPITAL ADOLFO LOPEZ  
MATEOS DE FEBRERO 2017- FEBRERO 2018**

**MIRIAM NOEMÍ SÁNCHEZ SALINAS**

**ANGIOLOGÍA Y CIRUGÍA VASCULAR**

**JORGE ANTONIO TORRES MARTÍNEZ**

049.2017.

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.

2017





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

---

**DR. DANIEL ANTONIO RODRÍGUEZ ARAIZA**  
**COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**

---

**DRA. FLOR MARÍA DE GUADALUPE**  
**AVILA FEMATT**  
**JEFE DE ENSEÑANZA MÉDICA**

---

**DRA. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ**  
**ARELLANO**  
**JEFE DE INVESTIGACIÓN**

---

**DR. JULIO ABEL SERRANO LOZANO**  
**JEFE DEL SERVICIO DE ANGIOLOGÍA Y CIRUGÍA VASCULAR**

---

**DR. TORRES MARTINEZ JORGE ANTONIO**  
**MÉDICO ADSCRITO DE ANGIOLOGÍA Y CIRUGÍA VASCULAR**

## ÍNDICE:

Resumen.....	5
Abstract.....	6
Agradecimientos.....	7
Introducción.....	8
Marco teórico.....	
• Antecedentes históricos.....	9
• Enfermedad arterial periférica.....	10
• Factores de riesgo cardiovascular y enfermedad arterial periférica.....	11
• Fisiopatología.....	12
• Evolución cronológica.....	13
• Clínica y exploración.....	14
• Tratamiento médico de la enfermedad arterial periférica.....	16
• Tratamiento quirúrgico de la enfermedad arterial periférica.....	17
• Proceso de cicatrización.....	19
• Campos endógenos en tejidos biológicos.....	19
• Proceso de no cicatrización.....	20
• Acido hialurónico.....	22
• Nanomedicina y nanopartículas.....	24
• Nanopartículas de sílice y titanium.....	31
Justificación.....	34
Material y métodos .....	35
Resultados.....	36
Análisis y Discusión.....	42
Conclusiones.....	43
Bibliografía.....	44

**RESUMEN:**

Las úlceras arteriales de las extremidades son lesiones y heridas producidas por disminución de riego sanguíneo y como consecuencia de un déficit crítico de la presión parcial de oxígeno en los tejidos distales. La patología arterioesclerótica es la causa fundamental de las obstrucciones en las arterias de los miembros inferiores. Las lesiones tróficas y las úlceras isquémicas aparecen en fases avanzadas de la isquemia crónica localizándose principalmente en zonas distales como los dedos del pie. En pacientes con isquemia crónica grave puede aparecer una lesión como consecuencia de un traumatismo, roce, lesión por apoyo en zonas de carga o infecciones locales. El concepto de úlcera isquémica que no cura se refiere a las lesiones en las que, más allá de la causa, no hay suficiente aporte sanguíneo como para mantener la respuesta inflamatoria necesaria para la cicatrización. De tal manera que el proceso de cicatrización se ve alterado, es por eso que este estudio se realizó en pacientes con revascularización para asegurar el lecho de la herida. Nos enfocamos en los cuidados de la herida a través de la comparación de dos sustancias para favorecer el tiempo de epitelización.

**ABSTRACT:**

Arterial ulcers of the extremities are injuries and wounds caused by decreased blood flow and as a result of a critical deficit of partial pressure of oxygen in the distal tissues. Atherosclerotic pathology is the root cause of obstructions in the arteries of the lower limbs. Trophic lesions and ulcers are ischemic in the phases of chronic ischemia, mainly located in distal areas such as the toes. In patients with severe chronic ischemia, an injury may occur as a result of trauma, rubbing, supportive injury, or local infection. The concept of ischemic ulcer that does not cure refers to lesions in which, beyond the cause, there is insufficient blood supply to maintain the inflammatory response necessary for healing. In such a way that the healing process is altered, that is why this study was carried out in patients with revascularization to ensure the wound bed. We focus on wound care through the comparison of two substances to promote epithelization time.

**AGRADECIMIENTOS:**

*A mis profesores que me han apoyado en el transcurso de la subespecialidad*

*A mis padres por el apoyo incondicional*

*A mi hermana por ser un ejemplo de esfuerzo y tenacidad*

*A mi sobrino por su hermosa compañía*

*A Jorge por estar ahí siempre*

*A mis acompañantes de vida*

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad arterial periférica es frecuente 3-10% de frecuencia en la literatura mundial, y en los pacientes mayores a 70 años se incrementa a un 20%, existen diferentes complicaciones de la enfermedad arterial periférica, complicaciones de la enfermedad entre ellas lesiones isquémicas, cuales requieren de un procedimiento de revascularización, para favorecer la cicatrización.

Los pacientes con lesiones isquémicas secundarias a enfermedad arterial periférica, tienden a presentar cicatrización de las lesiones posterior a contar con un procedimiento de revascularización exitoso, el seguimiento de estas lesiones es indispensable para evitar se termine en una pérdida de la extremidad por la falta de cuidados de la herida.

Actualmente existen diferentes tipos de coadyuvantes en la cicatrización en el mercado, uno de los productos institucionales es el hialuronato de zinc, el cual ha demostrado ser útil en el proceso de cicatrización.

Dentro de lo más avanzado a nivel molecular, actualmente contamos con nanopartículas de diferentes tipos en medicina, haciendo uso de las mismas para fármacos que vayan microscópicamente dirigidos a un punto diana, en este caso tomamos las partículas de sílice y titanio, cuales han sido utilizadas en el uso de lesiones de pie diabético para la cicatrización, su fácil obtención mediante el método sol-gel, así como su bajo costo nos hace realizar este estudio.

Nuestro grupo control serán los pacientes tratados con hialuronato de zinc teniendo como objetivo general el demostrar que las nanopartículas de sílice y de titanio son útiles para la cicatrización y a la par disminuye el tiempo de cicatrización y evitan la colonización de la herida.

En el estudio se tomaron como criterios de inclusión a todos los pacientes con enfermedad arterial crónica revascularizados, que tengan lesiones isquémicas en resolución con angioplastias exitosas. En estadio de Rutherford V, con necesidad de curaciones de una lesión isquémica. Se tomó criterio de exclusión a aquellos que no aceptaron la aplicación de nanopartículas, pacientes en estado grave, en internamiento por deterioro de alguna enfermedad crónica importante, pacientes con angioplastia no exitosa, pacientes con infección activa. Con estadio de Rutherford VI. Se tomaron como criterios de eliminación aquellos pacientes que presentaron alguna comorbilidad que le llevara al internamiento por gravedad, así como aquellos con antecedentes de defunción. Pacientes con discontinuidad a tratamiento. Se tomaron como variables la edad, el género del paciente, la localización de las heridas, se tomaron controles de cultivo al inicio de la investigación de tal manera que los pacientes que resultaron con colonización positiva, se otorgó el antibiótico específico, así mismo en aquellos que presentaron datos de infección franca en caso de no presentar mejoría clínica, se excluyó del trabajo. Se tomaron medidas de las heridas reportando la longitud y el diámetro, así como la profundidad de la misma al inicio del procedimiento, a los 20 días a los tres meses y a los 6 meses. Dentro de los resultados relevantes encontramos; Al finalizar la semana 12 de seguimiento cicatrizaron un total de 17 pacientes de 22 pacientes del grupo A, de tratamiento con hialuronato de zinc, frente a 15 pacientes del grupo 2 ( $p < 0.001$ ). La media de tiempo de cicatrización fue de 34.4  $\pm$  12 días en el grupo A y de 51  $\pm$  10 días en el grupo 2 ( $p < 0.01$ ). En conclusión consideramos necesario realizar un estudio donde se consideren los antecedentes personales patológicos de los pacientes para poder así tener un estudio con disminución de los sesgos, así mismo para que no exista pérdida de los pacientes durante el estudio por complicaciones de otras patologías.

## **MARCO TEÓRICO**

### ***Antecedentes históricos***

En 1881, Maspero y Brugsch descubren la momia del «Gran faraón» Ramses II, quien gobernó su imperio unos 66 años, desde c. 1279 a 1213 a. C. En el estudio se observó que murió con alrededor de 90 años, y que entre otras numerosas enfermedades presentaba signos de arterioesclerosis a nivel ilíaco y femoral. El segundo precedente lo encontramos en China, donde estudiando la momia de una mujer de unos 50 años de edad, miembro de la nobleza china de hace 2.200 años, se le encontró una oclusión arteriosclerótica de la arteria coronaria descendente izquierda anterior, por la cual probablemente murió de un infarto agudo de miocardio.<sup>(1)</sup>

El concepto de isquemia crítica fue propuesto en 1989 y modificado en el 1992 por el European Consensus Document critical Limb Ischemia, en el que se hace referencia al estado terminal de la enfermedad arterial periférica.<sup>(3)</sup> Se define como la persistencia de dolor en reposo que precisa analgesia regular por un periodo superior a las 2 semanas y/o úlcera o lesión necrótica en la pierna o en el pie en la que se evidencia una presión sistólica en el tobillo < de 50 mmHg. En las personas diabéticas debe valorarse una presión digital < de 30mmHg<sup>(2)</sup>.

Los pacientes diagnosticados de isquemia crítica tienen un pronóstico similar al de algunas enfermedades malignas si no son candidatas a revascularización o ésta ha fracasado.

### ***Enfermedad arterial periférica***

La enfermedad arterial periférica (EAP) afecta a un 15-20% de los sujetos mayores de 70 años<sup>1-3</sup>, si bien es probable que su prevalencia sea aún mayor si analizamos a los sujetos asintomáticos. La prueba diagnóstica realizada en mayor medida para analizar a la población asintomática es el índice tobillo-brazo (ITB). En sujetos sintomáticos, el ITB < 0,9 tiene una sensibilidad > 95% y una especificidad próxima al 100% en comparación con la arteriografía<sup>4</sup>. Cuando se compara a enfermos con EAP con controles de igual edad, la incidencia de mortalidad cardiovascular es del 0,5% en controles y del 2,5% en los pacientes con EAP. Además, en los pacientes con enfermedad coronaria conocida, la presencia de EAP eleva el riesgo de muerte un 25% con respecto a los controles. Por todo esto es importante la búsqueda de la EAP incluso en pacientes asintomáticos, para controlar precozmente los factores de riesgo y reducir la mortalidad<sup>(5)</sup>

### ***Factores de riesgo cardiovascular y enfermedad arterial periférica***

Los denominados factores de riesgo mayores son los que han sido determinados a partir de grandes estudios epidemiológicos y son concordantes con los factores de riesgo para enfermedad cerebrovascular y cardiopatía isquémica. Algunos estudios han confirmado que los factores de riesgo mayores (diabetes, hipertensión, tabaquismo e hiperlipemia) están implicados en un 80-90% de las enfermedades cardiovasculares<sup>(5,6)</sup>

#### **Sexo**

La prevalencia de la EAP, tanto sintomática como asintomática, es mayor en varones que en mujeres, sobre todo en la población más joven, ya que en edades muy avanzadas prácticamente no se alcanzan diferencias entre ambos grupos. Además, la prevalencia en los varones es mayor en los grados de afectación más severa (isquemia crítica).<sup>(7)</sup>

### *Edad*

Es el principal marcador de riesgo de EAP. Se estima que la prevalencia de claudicación intermitente en el grupo de 60-65 años es del 35%. Sin embargo, en la población 10 años mayor (70-75 años), la prevalencia se incrementa hasta alcanzar un 70%.<sup>(7)</sup>

### *Tabaco*

En algunos estudios se ha encontrado una asociación más fuerte entre el abuso de tabaco y la EAP que entre el abuso de tabaco y la cardiopatía isquémica. Además, los fumadores más severos no sólo tienen un mayor riesgo de EAP, sino que presentan las formas más graves que ocasionan isquemia crítica<sup>(4)</sup>. El abandono del tabaco se ha acompañado de una reducción en el riesgo de EAP<sup>10</sup> y se ha comprobado que, aunque el riesgo de experimentar EAP en ex fumadores es 7 veces mayor que en no fumadores, en los fumadores activos es 16 veces más elevado<sup>(9)</sup>. Por otra parte, la permeabilidad tanto de los injertos de derivación aortocoronaria venosos como de los protésicos se reduce en pacientes fumadores. La tasa de amputaciones y la mortalidad también son mayores en sujetos fumadores<sup>(7)</sup>.

### *Diabetes*

La diabetes es un factor de riesgo no sólo cualitativo, sino cuantitativo, ya que por cada aumento del 1% de la hemoglobina glucosilada se produce un incremento del 25% en el riesgo de EAP<sup>12</sup>. La afectación de vasos distales de las extremidades es típica y, junto con la microangiopatía y la neuropatía, que implican una mala respuesta a la infección y un trastorno específico de la cicatrización, condicionan un riesgo de amputación hasta 10 veces superior al de los pacientes no diabéticos. Cabe destacar que en los pacientes diabéticos pueden obtenerse valores anormalmente altos de presión en el tobillo y, por tanto, falsos negativos en la valoración del ITB.<sup>(6)</sup>

### *Hipertensión*

Su importancia como factor de riesgo es inferior a la diabetes o el tabaquismo. No obstante, se considera que el riesgo de EAP es el doble en los pacientes hipertensos que en los controles.<sup>(8)</sup>

### *Dislipemia*

En varios estudios epidemiológicos se ha demostrado que la elevación del colesterol total y el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y el descenso del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) se asocian con una mayor mortalidad cardiovascular. Factores de riesgo independientes para el desarrollo de EAP son el colesterol total, el cLDL, los triglicéridos y la lipoproteína (a). En el estudio de Framingham se comprobó que el cociente colesterol total/cHDL fue el mejor predictor de EAP. Se ha comprobado que el tratamiento de la hiperlipemia reduce la progresión de la EAP y el desarrollo de isquemia crítica.<sup>(11)</sup>

### *Hiperhomocisteinemia*

Las alteraciones en el metabolismo de la homocisteína constituyen un importante riesgo de arterosclerosis y, en especial, de EAP<sup>13</sup>. Hasta un 30% de los pacientes jóvenes con EAP presenta hiperhomocisteinemia. El mecanismo de acción podría ser doble: por una parte, promover la oxidación del cLDL y, por otra, inhibir la síntesis de óxido nítrico.<sup>(7)</sup>

### *Marcadores inflamatorios*

Los valores de proteína C reactiva (PCR) en los pacientes con EAP establecida se han mostrado como un marcador de riesgo de futuros eventos cardiovasculares. El riesgo de infarto de miocardio durante el seguimiento de los pacientes con EAP avanzada susceptibles de tratamiento quirúrgico parece estar condicionado por los valores elevados de PCR prequirúrgicos, con independencia de la presencia de los factores clásicamente considerados de riesgo cardiovascular o del antecedente clínico de cardiopatía isquémica<sup>14</sup>. Los valores de fibrinógeno y las alteraciones en las propiedades hemorreológicas de la sangre también se han asociado con una mayor prevalencia de arteriopatía periférica. Algunos estudios han mostrado que las concentraciones elevadas de fibrinógeno condicionan una alteración de la microcirculación que se asocia con una clínica más acusada de claudicación intermitente.<sup>(8,9)</sup>

El proceso ateroscleroso se desarrolla básicamente en la pared arterial, produciendo pérdida de elasticidad, depósito anormal de lípidos (ateromas) y procesos obstructivos, lo que finalmente ocasiona isquemia en las regiones afectadas.

Los vasos sanguíneos constituyen un sistema vascular cerrado que conduce la sangre oxigenada desde el corazón a los tejidos para donarles oxígeno y una vez desaturada la conduce de los tejidos al pulmón y al corazón, para saturarla nuevamente de oxígeno y de esta manera, repetir continuamente el ciclo.<sup>(7,8)</sup>

Las paredes arteriales son espesas y compactas lo que les permite resistir las altas presiones generadas dentro del sistema circulatorio. Están compuestas por cilindros concéntricos dispuestos uno dentro del otro, en los cuales existen componentes celulares y extracelulares. Tres son las capas que dispuestas como cilindros, forman la estructura arterial y que se denominan de la luz arterial hacia la periferia de la siguiente manera :<sup>(1,2)</sup>

- 1.- Intima arterial.
- 2.- Capa media o músculo-elástica.
- 3.- Capa externa o adventicia.

### *Capa íntima*

El endotelio es la zona más interna de la íntima arterial precisamente la que se encuentra en el más próximo contacto con el torrente circulatorio. Esta situación topográfica del endotelio le da la característica de una interfase biológica de capital importancia en la homeostasis vascular y en las relaciones flujo sanguíneo-pared arterial.

La íntima arterial está constituida a su vez por varias zonas: la más interna y en contacto con la sangre como hemos señalado es la capa endotelial, compuesta por una monocapa continua de células metabólicamente muy activas, la cual se extiende a través de todo el sistema vascular, por lo cual constituye el órgano más extenso del cuerpo humano. Su peso se calcula en 3.5 Kg y su extensión oscila en 400 a 1000 m<sup>2</sup>, según diversos investigadores.<sup>(1,2)</sup>

En los últimos años, el conocimiento en la patogenia de las enfermedades cardiovasculares se ha profundizado, debido a la demostración de la participación del endotelio en la homeostasis vascular. No hace mucho tiempo aún, la membrana endotelial era sólo descrita como una simple membrana semipermeable de doble vía en relación con el torrente circulatorio y la pared arterial, hoy en cambio, se considera como un verdadero órgano con múltiples y delicadas funciones de tipo endócrino, paracrino y autocrinológicas.

Las células endoteliales varían su morfología de acuerdo con el sitio del árbol arterial en donde deben realizar su función. Las áreas con mayor predisposición al desarrollo de placas aterosclerosas se encuentran en curvaturas, ramificaciones arteriales, ostiums, presentando una morfología de tipo octogonal o de empedrado, mientras que en las zonas más resistentes a la aterosclerosis, estas células tienen forma orientada en dirección al flujo circulatorio. La implicación bioquímica y biológica de la disposición octogonal, es un aumento de la permeabilidad de la pared al paso de moléculas lipoproteicas y de otra naturaleza, que predispone a una mayor tendencia al daño ateroscleroso. <sup>(1,2)</sup>

La unión entre las células endoteliales varía desde un simple contacto entre las membranas celulares hasta verdaderos puentes de unión, denominados desmosomas. Las uniones celulares endoteliales varían de acuerdo a las características y topografía de cada vaso, por lo cual podemos decir que ninguna célula endotelial es exactamente igual a la otra. El Endotelio por ende, no es una capa uniforme, es un tejido especializado que cambia su morfología celular según su localización o función en el cuerpo humano. Cada célula endotelial tiene sus propias características, atributos, configuración, microdominios, tipos de selectinas, sustancias quimiotácticas, inmunoglobulinas y receptores, que confieren individualidad y un sin número de funciones. La capa de células endoteliales descansa sobre una membrana basal debajo de la cual, se encuentra el espacio subendotelial que en etapas tempranas de la vida, es de poco grosor pero que se incrementa en el transcurso de los años, de manera que a los 10 años de edad, está prácticamente desarrollado. <sup>(1,3)</sup>

Es importante discutir la constitución de la íntima arterial porque es relativamente frecuente que al describir la fisiopatología de la aterosclerosis, no se definan adecuadamente los detalles de su anatomohistología. Los bioquímicos y fisiólogos consideran que íntima y endotelio son sinónimos, mientras que los patólogos describen a la íntima como integrado por varias estructuras a saber :

- 1.- Capa endotelial o endotelio.
- 2.- Membrana basal.
- 3.- Subendotelio

Algunos grupos de investigadores incluso, consideran que la capa elástica interna arterial, es parte de la íntima arterial. Creemos que la descripción de los médicos patólogos es la correcta para describir la estructura de esta zona arterial.

Bajo la membrana basal que sirve de apoyo al endotelio vascular como hemos señalado, se encuentra el Subendotelio constituido a base de colágeno, fibronectina, microfibrillas, proteoglicanos y elastina. La proporción de cada uno de estos componentes del subendotelio es variable, según el nivel del árbol vascular considerado <sup>(1,4)</sup>

Entre las más destacadas funciones del Endotelio vascular sobresalen :

- 1.- Actúa como una barrera semi-impermeable entre la sangre y la pared vascular .
- 2.- Es el encargado de la función vasomotora vascular, manteniendo el equilibrio entre las sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras, con ligero predominio de la vasodilatación.
- 3.- Mantiene la balanza de tromborresistencia fisiológica, por medio del equilibrio entre sustancias procoagulantes y anticoagulantes.
- 4.- Ejerce regulación en la proliferación y migración celular del músculo liso, macrófagos y fibroblastos.

Conforme avancemos en nuestra descripción fisiopatológica sobre la aterosclerosis, iremos añadiendo características propias de cada capa vascular que magnifican su participación en dicho proceso.<sup>(5,6)</sup>

Una de las características más importantes del endotelio vascular, es su tromborresistencia, debido a lo cual los corpúsculos sanguíneos no sufren ningún impedimento en su traslado circulatorio, actuando el tubo endotelial como un " tobogán encerado ". Esta característica fundamentalmente es dada por la síntesis endotelial de Prostaciclina, sustancia antiagregante plaquetaria y vasodilatadora, descubierta hace varios años por Moncada y Vane que es producida por la célula endotelial a partir del ácido araquidónico la cual se opone a la acción agregante plaquetaria y vasoconstrictora, del tromboxano A2 sintetizado por las plaquetas. En efecto en condiciones fisiológicas existe un equilibrio entre la síntesis plaquetaria de Tromboxano A2 y la Síntesis de Prostaciclina por parte del endotelio. El efecto vasodilatador y antiagregante plaquetario de la Prostaciclina es reforzado por el Factor de relajación derivado del endotelio (EDRF) descubierto por Furchgott y Zawadzki e identificado en 1987 por el grupo de Moncada como el Óxido Nítrico ( NO ) y que normalmente, es sintetizado por las células endoteliales sanas. Cuando existe lesión o disfunción endotelial la producción de Prostaciclina y Óxido nítrico disminuye, alterando la balanza de la tromborresistencia a favor del Tromboxano A2 , predisponiendo a fenómenos trombóticos y vasoconstrictores.<sup>(6,7)</sup>

### ***Fisiopatología***

Se entiende como insuficiencia arterial periférica al conjunto de cuadros sindrómicos, agudos o crónicos, generalmente derivados de la presencia de una enfermedad arterial oclusiva, que condiciona un insuficiente flujo sanguíneo a las extremidades. En la gran mayoría de las ocasiones, el proceso patológico subyacente es la enfermedad arteriosclerótica, y afecta preferentemente a la vascularización de las extremidades inferiores, por lo que nos referiremos a esta localización.<sup>(7)</sup>

Desde el punto de vista fisiopatológico, la isquemia de los miembros inferiores puede clasificarse en funcional y crítica. La isquemia funcional ocurre cuando el flujo sanguíneo es normal en reposo pero insuficiente durante el ejercicio, manifestándose clínicamente como claudicación intermitente. La isquemia crítica se produce cuando la reducción del flujo sanguíneo ocasiona un déficit de perfusión en reposo y se define por la presencia de dolor en reposo o lesiones tróficas en la extremidad. En estas circunstancias, el diagnóstico preciso es fundamental, ya que hay un claro riesgo de pérdida de extremidad si no se restablece un flujo sanguíneo adecuado, mediante cirugía o tratamiento endovascular. Diferenciar ambos conceptos es importante para establecer la indicación terapéutica y el pronóstico de los pacientes con EAP.<sup>(9,10)</sup>

El grado de afectación clínica dependerá de dos factores: la evolución cronológica del proceso (agudo o crónico) y la localización y la extensión de la enfermedad (afectación de uno o varios sectores).

### ***Evolución cronológica***

El mecanismo fisiopatológico por el que se desarrolla la insuficiencia arterial se basa en la presencia de estenosis arteriales que progresan en su historia natural hasta provocar una oclusión arterial completa. Ello se traduce en un mayor o menor grado de desarrollo de las vías colaterales de suplencia. Cuando el desajuste entre las necesidades de los tejidos periféricos y el aporte de sangre se produce de manera más o menos abrupta (placa de alto riesgo), estaremos ante un cuadro de isquemia aguda de origen trombótico. Se han podido detectar diferencias en el comportamiento de la placa ateromatosa en relación con la localización anatómica. Las placas de alto riesgo de las arterias de las extremidades inferiores son muy estenóticas y fibrosas<sup>15</sup>. Dicha estenosis, asociada con un estado de hipercoagulabilidad, contribuye de manera decisiva al desarrollo de eventos agudos. Este tipo de placas contrasta claramente con las lesiones presentes en las arterias coronarias, que con frecuencia están compuestas por un gran núcleo lipídico extracelular y un gran número de células espumosas, recubierto por una fina cubierta fibrosa susceptible de rotura<sup>16</sup>. En esta situación, la vulnerabilidad de la placa en los puntos más frágiles (mayor número de células espumosas y capa fibrosa más delgada) es la causa de los eventos agudos.<sup>(10,11)</sup>

Cuando se produce la rotura de la placa, tiene lugar una trombosis que oblitera la luz vascular, desencadenando los cuadros agudos. Debido a que, con frecuencia, antes de la rotura de la placa

se ha neoformado circulación colateral, la clínica de la isquemia aguda es mejor tolerada que la que acontece cuando el cuadro de base de la isquemia aguda es de origen embólico.

#### *Extensión de la enfermedad*

La manifestación clínica de la EAP dependerá de manera decisiva del número de territorios afectados. Es frecuente que los sujetos con una vida sedentaria y afectación arterial en una única zona estén asintomáticos u oligosintomáticos. El lado contrario del espectro estaría formado por los individuos que presentan una enfermedad en varias localizaciones, en los que es frecuente la isquemia crítica.

#### *Correlación fisiopatológica-evolución de la enfermedad*

En la mayoría de las ocasiones, la evolución clínica de la EAP es bastante estable debido al desarrollo de circulación colateral, a la adaptación metabólica de las masas musculares implicadas y al uso, muchas veces inconsciente, de grupos musculares no isquémicos. Se estima que sólo un 25% de los pacientes con claudicación experimentará un empeoramiento y evolucionará hacia la isquemia crítica, lo que suele ocurrir con más frecuencia después del primer año de diagnóstico<sup>17</sup>. Si se excluye a los pacientes diabéticos, aún es menos frecuente que la EAP condicione la pérdida de la extremidad. En el estudio de Framingham<sup>18</sup> se encontró que menos de un 2% de los pacientes con EAP requirieron una amputación mayor. En pacientes con claudicación, el mejor predictor de progresión de enfermedad es el ITB. Los pacientes con un ITB < 0,5 tienen un riesgo dos veces superior de precisar una cirugía de revascularización o una amputación mayor, frente a los pacientes con ITB > 0,5. La presión arterial sistólica (PAS) medida en el tobillo también es un factor predictivo de progresión de la enfermedad que es mayor para los pacientes con valores < 50 mmHg. Sin embargo, hay que reseñar que los pacientes con diabetes, por su elevada prevalencia de calcificación en los vasos distales, pueden presentar valores de PAS anormalmente elevados en la zona maleolar, con índices incluso superiores a la unidad en presencia de EAP, por lo que estos dos parámetros tienen una validez limitada en la evaluación no invasiva.<sup>(8,9)</sup>

Probablemente, uno de los aspectos más importantes en la valoración de los pacientes con EAP sea la identificación de los casos con un mayor riesgo de evolucionar a isquemia crítica y, por lo tanto, de perder la extremidad. En este sentido, es preciso remarcar que la presencia de varios factores de riesgo cardiovascular actúa de forma sinérgica, multiplicando el riesgo de pérdida de extremidad<sup>19</sup>. Cuando se analizan de forma individual se ha podido comprobar que la diabetes mellitus multiplica por 4 el riesgo de isquemia crítica, el tabaquismo lo hace por 3 y un ITB < 0,5 lo incrementa en 2,5 veces. Por ello, es de la mayor importancia realizar un diagnóstico lo más precoz posible de la arteriopatía para iniciar una terapia de modificación de los factores de riesgo y, así, reducir el riesgo de progresión de la enfermedad.<sup>(7)</sup>

## **CLÍNICA Y EXPLORACIÓN**

La sintomatología de los pacientes con insuficiencia arterial de las extremidades provocada por arteriopatía crónica se estratifica según la clasificación de Leriche-Fontaine. Esta clasificación agrupa a los pacientes que representan una insuficiencia arterial progresiva, en 4 estadios, y tiene valor pronóstico, por lo que es muy útil para la indicación de tratamiento.<sup>(4,5)</sup>

El estadio I se caracteriza por la ausencia de síntomas. Incluye a los pacientes con enfermedad arterial pero sin repercusión clínica. Esto no debe asociarse con el hecho de una evolución benigna de la enfermedad. Es evidente que los pacientes con una lesión arterial oclusiva extensa en los miembros inferiores, con un hábito sedentario o incapacitados por una enfermedad osteoarticular

o neurológica, no presentarán clínica de insuficiencia arterial. En estas situaciones, los pacientes pueden pasar a presentar una isquemia crítica, desde un estadio asintomático.<sup>(4,5)</sup>

El estadio II se caracteriza por la presencia de claudicación intermitente. A su vez se divide en dos grupos. El estadio IIa incluye a los pacientes con claudicación no invalidante o a distancias largas. El estadio IIb se refiere a los pacientes con claudicaciones corta o invalidante para las actividades habituales.

La claudicación intermitente típica de los pacientes con EAP se define como la aparición de dolor en masas musculares provocado por la deambulación y que cede inmediatamente tras cesar el ejercicio. Debe reseñarse que el dolor se presenta siempre en los mismos grupos musculares y tras recorrer una distancia similar, siempre que se mantenga la misma pendiente y velocidad de la marcha.<sup>(4,5)</sup>

Una gran cantidad de pacientes refiere una sintomatología dolorosa en las extremidades en relación con la deambulación, pero no con la presencia de enfermedad arterial. Muchos de ellos tienen enfermedad muscular, osteoarticular o neurológica, y en ocasiones alguna de ellas coexiste con una enfermedad arterial obstructiva. En estas situaciones es de la mayor importancia establecer un correcto diagnóstico diferencial, que inicialmente será clínico y con posterioridad se confirmará con estudios no invasivos. En este sentido, la clínica de estos pacientes suele referirse a dolores articulares, en relación con el ejercicio, pero también durante la movilización pasiva de la extremidad. Cuando los síntomas se refieren a dolores musculares, éstos no suelen presentarse de forma sistemática en la misma localización, y en muchas ocasiones no se localizan en grupos musculares implicados en la marcha (glúteos, cuádriceps y gemelos). En estas claudicaciones no vasculares, el perímetro de marcha es muy variable incluso a lo largo del día. Por otro lado, el dolor no cede simplemente al detener la marcha, sino que el paciente precisa sentarse, acostarse o adoptar posturas especiales, y la sintomatología desaparece habitualmente tras un período de reposo mucho más largo que en la claudicación vascular.<sup>(4,5)</sup>

El grupo muscular afectado durante la marcha tiene utilidad para conocer la localización de la lesión oclusiva. Aunque la mayoría de los pacientes referirá claudicación gemelar, la presencia de claudicación en las masas musculares glúteas o del muslo puede indicar la presencia de una enfermedad en el eje iliaco. La claudicación por enfermedad femoropoplítea se localiza de manera característica en las masas gemelares, y las oclusiones infrapoplíteas pueden manifestarse únicamente como claudicación en la planta del pie.<sup>(4,5)</sup>

El estadio III constituye una fase de isquemia más avanzada y se caracteriza por presentar sintomatología en reposo. El síntoma predominante suele ser el dolor, aunque es frecuente que el paciente refiera parestesias e hipoestesia, habitualmente en el antepié y en los dedos del pie. Las parestesias en reposo pueden ser indistinguibles de las debidas a neuropatía diabética, si bien en este último caso suelen ser bilaterales, simétricas y con distribución «en calcetín». Una característica de este dolor es que mejora en reposo cuando el paciente coloca la extremidad en declive, por lo que muchos sacan la pierna de la cama o duermen en un sillón. Ésta es la causa de la aparición de edema distal en la extremidad debido al declive continuado. En el estadio III el paciente suele tener la extremidad fría y con un grado variable de palidez. Sin embargo, algunos pacientes con isquemia más intensa presentan una eritrosis del pie con el declive debido a vasodilatación cutánea extrema que se ha denominado *lobster foot*.<sup>(4,5)</sup>

El estadio IV se caracteriza por la presencia de lesiones tróficas y es debido a la reducción crítica de la presión de perfusión distal, inadecuada para mantener el trofismo de los tejidos. Estas lesiones se localizan en las zonas más distales de la extremidad, habitualmente los dedos, aunque en ocasiones pueden presentarse en el maléolo o el talón. Suelen ser muy dolorosas, salvo en los pacientes diabéticos si hay una neuropatía asociada, y muy susceptibles a la infección.<sup>(7)</sup>

LA FONTAINE		RUTHERFORD	
ESTADÍO	CLÍNICA	ESTADÍO	CLÍNICA
I	ASINTOMÁTICA	1	ASINTOMÁTICA
Ila	CLAUDICACIÓN INTERMITENTE NO INVALIDANTE	2	CLAUDICACIÓN LEVE
Ilb	CLAUDICACIÓN INTERMITENTE INVALIDANTE	3	CLAUDICACIÓN GRAVE
III	DOLOR REPOSO	4	DOLOR REPOSO
IV	ÚLCERAS O GANGRENA	5	LESIONES TROFICAS
		6	GANGRENA

I és b7TDWj á Af S3á é bD33-bN é éVbVéD3b f é3é bA D0éDwJ á A bTé TW3bAj é bT1D3w3 1b bA D3b7-WN á é. AqVwVwAj D3S Té f 53l 1b. é bA D3éVbVé3 qN wéD TWTP é Tt. é n f á éD Tw3-bVwVwAj é3w b bAqVM b. é. wj D3á é éwVwVéj é3bV3b0á bA-b1Aé é3N á1j á A b w. w3D3 T1D3w3 bA D3b7-WN á é. w1Aé é13bAj é j wN TD-é b C3-w3 A bDj é3w b1Aé bAqVM b. é. qN wVwTWTP é bDT1D3w qN wéD3-éV3 TW3bA-b Tbw b3-éV3 é13bA-b bA D3 éVbVé3 TWTP é3 n . é éD3 é é13j 1Dj á A bDf. wN bA á bA-á éV3 TW3bAj é b3wTD3 1b3bVSA á é-áw3 b bAqVM b. é. bA D3 éwAé wD3 éVbVé3 á é j é3 é13j 1Dj á A b TWVvA áAv1AéDT1b. bTwAbW b N éAá3-w Té b73-bAj é b D3ávAb3 bA D3 á é b7-bVé w Té f á j Vj é A qN wéD m éN f á CA b3 áN TwAéA-b Té b0éDj é A b D3 bN TbV-1W Té j wDwJ á A n bDw qN w bDTá A D3 Té j áA-b3j wA j Té. á é j á A Aw31bD éTWj éV3 b1Aé é3N á1j á A bA D3 bN TbV-1W w bDwDwJ éTáVwX á bNf éWwD3 é3N á1j á A b D3 bN TbV-1W n Té Té b2j wAw3á j éAw3á w bVw3á b b j D3b 3wA zé f á1éD3 bA D3 Té j áA-b3j wA á 1bN é j Vj é w5DáN wAw bf b wDá éV3 Té b7TDWj á A j D3 á é b D3N áNf W3 31TbVwV3 n Té é13j 1Dj á Aj bVj éDTwTé vVA TW0éDj é b D3ávAb3 j éW-P. b3w b wVj w3 31TVé; Vj w3 1b bA D3 N éñwTé b D3 wj é3ávAb3 3bVSA 31f j D3 á é3

o: Exeo S o o o o o a o o x o t o o o o

I é3 5DpV3 éVbVéD3 b D3 b7-WN á é. b33wA D3ávAb3 n z bV é3 TW. 1j á é3 TWw. é3N á1j á A b Vwv3éAv1FAbw n j wN wj wA3bj 1bAj é b1A Cq á j Vj w b D3 TW3á A TéVj éD: b w7RvAw bA D3 bTá w3 é éD3 é Té-wDw Fé éVbVé3 j D3V-á é b3 D3 j é13é qA. éN bA-éD: b D3 w 3-Vj j ávAb3 bA D3 éVbVé3 b D3 N áNf W3 áqVwV3

I é3 D3ávAb3 Wq é3 n D3 5DpV3 á 1CN á é3 éTéWj bA bA q3b3 é0éAé. é3 b Té á 1bN é j Wj á é D3 é2SA. w3bTVj á TéN bA-b bA2wAé3 é éD3 j wN wD3 b. w3 bDTá A Té j áA-b3j wA á 1bN é j Wj á é vV0b T1b. b TéTéWj bV1Aé D3á Aj wN wj wA3bj 1bAj é b1A V1N é-éN wWj b D3á A TWV éTwñw bA2wAé3 b j éWé w áq j ávAb3 D3 éD3 D3 wj bT-w b 5DpV3 á 1CN á é 1bAwj 1V3b Wq w é D3 D3ávAb3 bA D3 1b N S3 éD3 b Té j é13é Awz éñ31q áA-b éTWAb3 éAv1FAbwj wN wTéV N éA-bAbVé W3T1b3 é áqN é-wVé Abj b3éVé TéV Té j á é-Vj é j á A

: B E S B J E I U R S E B R M I :

DV éN áA-wNC. á w b D3 Té j áA-b3j wA éVbVéTé Fé TbVj é áAb1A w f D w f b-áw wV1A D. wN bVwVé3 á1é j á A qAj áVéD b D3 b7-WN á é. n TwVw-W TW0bA D3 b0bA-w3 3bj 1A. éV3 é b éV 1j á A TWwJ éD: b D3 bAqVM b. é. 3j wAwj á w 1b D3 Té j áA-b3j wA o t 3á-wN S-á é -áAbA1A TWV; 3-á w é D WwTé2wN 1ñ Abv é-áw j wA1A é1N bA-w b D3 N wAéD é. TéDj éf w b é6w3 o b j b3 31TbVwV3 b D3 Té j áA-b3 3á o t w b D3 w bf bA bN áV3b D3 qj -wV3 b V3vwj wN wTVN bVé á á é j á A b VTC1-á é A D3 Té j áA-b3 qN é. wV3 Té. b3z é f á1é j á A

probablemente sea un factor más eficaz que cualquier tratamiento farmacológico para reducir la morbilidad y la mortalidad cardiovascular tardía<sup>(12)</sup>. Además, se ha demostrado que la claudicación intermitente puede mejorar mediante la instauración de programas de ejercicio físico supervisado. Estos programas también tienen efecto en los índices de calidad de vida, los factores de riesgo, la función endotelial y los marcadores hemorreológicos.<sup>(9)</sup>

Los fármacos empleados en la EAP pueden dirigirse al tratamiento específico de la claudicación, en un intento de conseguir un aumento en el perímetro de marcha, o a la prevención secundaria de eventos cardiovasculares, consiguiendo así un mejor pronóstico vital de estos pacientes.<sup>(10)</sup>

**Ácido acetilsalicílico.** En una revisión de la Antithrombotic Trialists Collaboration<sup>26</sup> realizada a partir de 42 ensayos clínicos, el uso de un tratamiento antiagregante (fundamentalmente ácido acetilsalicílico) proporcionó una reducción del 23% en la variable final combinada muerte cardiovascular, IAM o ictus. En este estudio y otros similares<sup>27,28</sup> se ha comprobado que la mejor dosis terapéutica con el menor perfil de riesgo digestivo es la de 75-100 mg/día. El ácido acetilsalicílico, por tanto, debería emplearse en todos los pacientes con EAP con el fin de reducir la mortalidad cardiovascular. Hay que destacar que el ácido acetilsalicílico no ha demostrado mejorar la distancia de claudicación o los síntomas de la EAP.<sup>(11)</sup>

**Fármacos tienopiridínicos.** El clopidogrel es un fármaco antiagregante que ha demostrado ser más potente que la aspirina en la reducción de los eventos secundarios cardiovasculares. En el estudio CAPRIE<sup>29</sup> se demostró que el grupo en el que más eficaz era el clopidogrel en la reducción de los eventos secundarios mayores (ictus, IAM, muerte) fue el grupo de los pacientes con EAP. Mientras que en el global de la serie la reducción global de eventos secundarios fue del 8,7%, en los pacientes con EAP fue 3 veces superior (23,8%). La combinación de clopidogrel con ácido acetilsalicílico podría ser superior a la monoterapia sola. Mientras que tal asociación ha sido contrastada en pacientes con enfermedad coronaria, no ha sido así en pacientes con EAP. Como ocurre con el ácido acetilsalicílico, no hay pruebas científicas de que el clopidogrel mejore los síntomas de la claudicación intermitente.<sup>(10,11)</sup>

**Estatinas.** En el ensayo Heart Protection Study<sup>30</sup> se comparó el placebo con la simvastatina y se comprobó que en el grupo de pacientes que recibieron placebo el mayor número de eventos secundarios mayores se produjo en el grupo de EAP. Asimismo, estos pacientes fueron los que más se beneficiaron del tratamiento con simvastatina (reducción relativa del riesgo del 24%). Además, se observó que el beneficio fue el mismo en los pacientes que basalmente presentaron un cLDL < 100 mg/dl que en los que tenían unas cifras mayores. La mayor evidencia del efecto beneficioso de las estatinas en la EAP se obtiene con los fármacos más potentes (simvastatina y atorvastatina). La dosis debe ser la suficiente para conseguir unos valores de cLDL < 100 mg/dl o en los pacientes de más alto riesgo (diabetes, tabaquismo activo, síndrome coronario agudo), < 70 mg/dl. El control de la toxicidad por estatinas debe incluir la determinación de creatinina y las transaminasas.<sup>(10)</sup>

**Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.** En el ensayo clínico HOPE<sup>31</sup> se observó que los pacientes con EAP que fueron asignados de forma aleatoria a recibir ramipril presentaron una reducción del 25% en el número de eventos cardiovasculares mayores. Además, los pacientes con EAP incluidos en este estudio presentaban unas cifras medias de presión arterial de 143/79 mmHg, lo que significa que los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) podrían ser beneficiosos incluso en pacientes normotensos.

### **Tratamiento quirúrgico de la enfermedad arterial periférica**

#### *Indicaciones de cirugía*

La indicación de tratamiento quirúrgico (convencional o endovascular) de la EAP dependerá sobre todo de la valoración conjunta de dos aspectos fundamentales, como la situación clínica del paciente y el territorio vascular que precisa reconstrucción.

La indicación más clara de revascularización la constituye el paciente con estadios avanzados de isquemia (III y IV), debido al elevado riesgo de pérdida de extremidad que conllevan estas situaciones. En estos casos, independientemente del territorio afectado, se debe realizar algún tipo de reparación quirúrgica. Debe recordarse que en los pacientes con lesiones tróficas, la afectación multisegmentaria suele ser la norma. No es infrecuente que estos pacientes muestren enfermedad oclusiva combinada del sector aortoiliaco y femoropoplíteo, o bien enfermedad femoropoplíteo

infrapoplítea simultáneamente. En esta situación, en la que se pretende obtener la cicatrización de las lesiones, la reparación debe ir encaminada a obtener la mayor cantidad de flujo directo al pie, lo cual en algunas ocasiones requiere más de una intervención.<sup>(11)</sup>

Sin embargo, en pacientes con claudicación intermitente, la actitud dependerá en gran parte del territorio que precise reconstrucción. Esto es debido a que los resultados de las intervenciones en términos de permeabilidad son diferentes según el sector reconstruido. Por ejemplo, en un paciente con claudicación intermitente por enfermedad oclusiva aortoiliaca puede contemplarse la reconstrucción de este sector de forma abierta o endovascular, con unas tasas de permeabilidad elevadas al cabo de 5 años. En el extremo opuesto del escenario estaría el paciente con enfermedad infrapoplíteas en el que los resultados tardíos no hacen aconsejable una actitud intervencionista.<sup>(12)</sup>

En la indicación de la intervención también se debe valorar la técnica quirúrgica que precise el paciente. Es conocido que las cirugías de derivación femoropoplíteas e infrapoplíteas muestran mejores permeabilidades cuando se utiliza la vena safena del paciente que cuando es preciso implantar un conducto protésico. Por ello es poco recomendable implantar una prótesis en el sector femoropoplíteo para tratar una claudicación intermitente.

Con el desarrollo de las técnicas endovasculares, asistimos a una época en la que se debate su papel en la enfermedad arterial oclusiva. Un grupo de expertos ha elaborado un documento de recomendaciones de tratamiento conocido como TASC (Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease) cuya primera edición se publicó en el año 2000 y de la cual se ha anunciado una revisión en 2007. En este documento se hacen múltiples recomendaciones sobre el tratamiento de los pacientes con enfermedad arterial periférica y se establecen 4 categorías (A, B, C y D) según la morfología y la extensión de la enfermedad. Aunque un análisis detallado de las recomendaciones sobrepasa los objetivos de esta monografía, podemos resumir que para las lesiones más sencillas (categoría A) se recomienda la cirugía endovascular, y para las más avanzadas (categoría D), la cirugía abierta es el tratamiento de elección. La indicación en las otras categorías dependerá de la valoración de las comorbilidades del paciente, las preferencias de éste una vez informado exhaustivamente, y de los resultados del equipo quirúrgico.<sup>(9)</sup>

#### *Revascularización aortoiliaca (suprainguinal)*

La enfermedad oclusiva suprainguinal tiene una distribución muy variable, desde la afectación por una estenosis segmentaria de un eje iliaco hasta la obstrucción completa de la aorta abdominal y de ambas iliacas. La extensión de la lesión y sus características dictarán la mejor opción de tratamiento.

*Cirugía de revascularización.* La afectación difusa, extensa se trata de forma óptima habitualmente mediante el implante de una prótesis aórtica unifemoral o bifemoral (figs. 5 y 6). Se trata de una técnica de efectos conocidos, bien sistematizada y que ofrece unos resultados en términos de permeabilidad superiores al 85 y el 80% al cabo de 5 y 10 años, con cifras de mortalidad operatoria inferiores al 5%<sup>4</sup>. Sin embargo, es una cirugía arterial mayor y precisa cuantificar el riesgo quirúrgico para seleccionar a los candidatos más adecuados. En aquellos pacientes de alto riesgo o con un abdomen hostil (múltiples reintervenciones, radioterapia previa, infección activa, etc.) la intervención se realiza mediante las técnicas denominadas «extraanatómicas», que permiten la revascularización de las extremidades por trayectos no anatómicos, y con una menor agresión. Los más utilizados son la cirugía de derivación axilounifemoral o bifemoral, y la femoro-femoral. Ambos tipos de cirugías de derivación se tunelizan por vía subcutánea, la primera por la región lateral del tórax y el abdomen, y la segunda por la región suprapúbica. Pueden realizarse con anestesia locorregional. Las cifras de permeabilidad de las cirugías de derivación extraanatómicas son inferiores, con oscilaciones entre el 40 y el 70% a los 5 años, según la indicación clínica<sup>4</sup>. Por esta razón, raras veces se indican en ausencia de isquemia crítica.<sup>(8,9)</sup>

*Angioplastia/endoprótesis.* La angioplastia proporciona sus mejores resultados en lesiones cortas, preferentemente estenosis y no calcificadas en la arteria iliaca común. En estas situaciones, sus resultados a largo plazo son buenos, con cifras de permeabilidad del 70% a 5 años para los pacientes con claudicación<sup>41</sup>. Sin embargo, cuando se realizan en lesiones más largas, y en especial cuando se recanalizan oclusiones completas, la permeabilidad es claramente inferior. Las

ventajas derivadas del implante de una endoprótesis primaria en las angioplastias iliacas han sido evaluadas en ensayos clínicos, con cifras de permeabilidad sólo ligeramente superiores para la endoprótesis sistemática frente a la angioplastia simple<sup>42-44</sup>. Es probable que la mejor actitud sea implantar una endoprótesis de forma selectiva en los pacientes en los que la angioplastia muestre un resultado inicial subóptimo.<sup>(7)</sup>

#### *Revascularización infrainguinal*

Cuando analizamos las lesiones oclusivas de la femoral superficial se objetivan dos características determinantes para su reconstrucción. Por un lado, se trata de una enfermedad difusa, con oclusiones habitualmente largas, superiores a los 10-15 cm de longitud, en general calcificadas y en las que coexisten las zonas ocluidas con segmentos largos de arteria afectada por la enfermedad. Por otro lado, las lesiones más cortas ocasionan habitualmente una escasa afectación clínica, debido al importante papel de la femoral profunda como fuente de circulación colateral. Por ello no es frecuente que se presente una isquemia crítica ocasionada por una oclusión segmentaria de la femoral superficial si el resto de los vasos proximales o distales se mantienen libres de lesiones. Por último, la afectación aislada de alguno de los vasos infrapoplíteos (tibial anterior, posterior y peroneo) raras veces produce una clínica de insuficiencia arterial, y debe haber oclusiones o estenosis múltiples para amenazar la viabilidad de la extremidad.<sup>(8,9)</sup>

#### *Cirugía de revascularización.*

Es la técnica de elección en los pacientes con enfermedad extensa femoropoplítea y distal. Cuando la obstrucción de la femoral superficial se recanaliza en la poplítea y hay vasos distales permeables, se realizará una cirugía de derivación femoropoplítea y se efectuará la anastomosis distal en la zona supragenicular o infragenicular. De forma general puede resumirse que esta intervención puede realizarse con cifras de mortalidad postoperatoria inferiores al 5% y un éxito precoz superior al 90%. Las tasas de permeabilidad a los 5 años oscilan entre el 65 y el 80%, siempre que la derivación se realice con vena safena. Los resultados son al menos un 15-20% inferiores cuando se utiliza una prótesis. Otros factores que influyen en la tasa de permeabilidad son el estado del lecho distal, la zona de la anastomosis distal (supragenicular o infragenicular) y la indicación para la intervención (isquemia crítica frente a claudicación).<sup>(12)</sup>

Cuando la obstrucción se extiende a la poplítea infragenicular y los vasos distales, la revascularización se realiza mediante una cirugía de derivación cuya anastomosis distal se efectúa en el vaso distal en mejor estado que asegure la perfusión directa al pie. En este caso nos referimos a una cirugía de revascularización femorodistal, politeodistal o tibiotibial, según la localización de la anastomosis proximal. En general, estas derivaciones ofrecen tasas de permeabilidad similares a las obtenidas con las derivaciones a poplítea, siempre que se utilice material autólogo, pero muy inferiores cuando se utilizan prótesis. No obstante, las tasas de salvación de la extremidad superan el 70% a los 5 años.<sup>(9)</sup>

*Cirugía endovascular.* Los métodos de cirugía endovascular han tenido mayor dificultad para implantarse en el sector femoropoplítea y distal, precisamente por la afectación difusa de la enfermedad. Se han ensayado diferentes métodos, como la angioplastia simple, la angioplastia subintimal, la implantación de endoprótesis, la aterotomía, el láser, las prótesis cubiertas, etc., con resultados muy dispares.

En general podemos resumir que las lesiones cortas, inferiores a 10 cm, preferentemente con estenosis, son las más adecuadas para el tratamiento endovascular<sup>45-48</sup>, en especial la angioplastia, mientras que las endoprótesis han mostrado una tasa elevada de fracturas con consecuencias clínicas relevantes. En lesiones más largas, el uso de endoprótesis recubiertas de politetrafluoroetileno expandido parece ofrecer ventajas frente a los otros métodos, pero se precisan estudios aleatorizados y con un mayor seguimiento.<sup>(11)</sup>

#### *Tratamiento médico coadyuvante de la cirugía*

Los pacientes en los que se realiza una intervención mediante cirugía abierta o endovascular deben mantener un programa de antiagregación indefinida, y éste debe iniciarse preoperatoriamente. La utilidad de los fármacos antiagregantes se ha mostrado superior en los pacientes con derivación venosa frente a la protésica, especialmente en la zona infrainguinal<sup>50</sup>. Una revisión Cochrane<sup>51,52</sup> demostró que los pacientes que estaban siendo tratados con ácido acetilsalicílico

tras un procedimiento de revascularización tenían un riesgo un 41% menor de oclusión del injerto después de 12 meses de seguimiento. Aunque en muchas ocasiones utilizamos doble antiagregación por extrapolación de los resultados obtenidos en la enfermedad coronaria, no hay información concluyente sobre su utilidad en la enfermedad arterial periférica. <sup>(11)</sup>

### **Proceso de cicatrización**

El proceso de cicatrización activado a partir del daño producido se describe, por lo general, como una sucesión de eventos independientes. En esencia se puede entender como un conjunto de cuatro fases solapadas e interconectadas y dependientes de la activación y de la acción celular que estimulan el crecimiento, reparación y remodelación del tejido, lo que permite el restablecimiento de las características físicas, mecánicas y eléctricas que favorecen las condiciones normales del tejido. Para entender un poco más este proceso, a continuación se describen las 4 fases referidas: <sup>(13,15)</sup>

#### *Fase de coagulación*

Esta fase inicia inmediatamente después de presentarse la lesión y se altera la integridad del tejido; tiene una duración de hasta 15 minutos. Su objetivo principal es evitar la pérdida de uido sanguíneo mediante el cese de la hemorragia y la formación del coágulo, protegiendo así el sistema vascular y la función de los órganos vitales. El coágulo formado tiene funciones específicas tanto de activación celular como de mediación y andamiaje para las células que promueven la fase de inflamación y regeneración del tejido. <sup>(12)</sup>

#### *Fase de inflamación*

Esta fase tiene su inicio hacia el minuto 16 y presenta una duración de hasta seis días; se presenta como respuesta protectora e intenta destruir o aislar aquellos agentes que representen peligro para el tejido, ya que sin dicha remoción de las células afectadas no se dará inicio a la formación de nuevo tejido mediante la activación de queratinocitos y fibroblastos. <sup>(13,15)</sup>

#### *Fase de proliferación*

Es la tercera etapa dentro del proceso de cicatrización, derivada del proceso de inflamación y precursora de la fase de maduración; se inicia hacia el tercer día y dura aproximadamente de 15 a 20 días. El objetivo de esta fase es generar una barrera protectora, con el n de aumentar los procesos regenerativos y evitar el ingreso de agentes nocivos; se caracteriza por la activación de dos grandes procesos: angiogénesis y migración de broblastos, los cuales facilitan la formación de una matriz extracelular (MEC) provisional, que proporciona un andamiaje para la migración celular y la síntesis de una MEC madura. <sup>(13,15)</sup>

#### *Fase de maduración*

Esta fase se caracteriza por la formación, organización y resistencia que obtiene el tejido al formar la cicatriz, lo cual se obtiene de la contracción de la herida generada por los mio broblastos y la organización de los paquetes de colágeno; esta inicia simultáneamente con la síntesis de la matriz extracelular en la fase de proliferación y puede durar entre uno y dos años, dependiendo la extensión y características de la lesión. <sup>(13,15)</sup>

Como se puede entender, cuando este proceso, normalmente articulado, se ve interrumpido por alguna causa interna o externa, se produce una falla en la cicatrización, lo cual genera un proceso de no cicatrización que caracteriza a las heridas crónicas como las UPP. Tal como se había mencionado, la piel constituye una batería eléctrica capaz de producir corrientes endógenas capaces de activar diferentes células en los procesos de una continua remodelación del tejido; a continuación se describen con mayor precisión. <sup>(14)</sup>

### **Campos endógenos en tejidos biológicos**

Los campos eléctricos endógenos (CEE) se encuentran de manera natural en los organismos vivos y son los encargados de controlar procesos de crecimiento y comportamientos celulares. Para comprender su función es importante saber que un campo eléctrico (CE) es un campo de fuerza creado por la atracción y repulsión de cargas eléctricas, en el cual genera una diferencia de potencial entre dos puntos. <sup>(17)</sup>

A nivel celular se produce una señal bioeléctrica generada por un potencial transmembrana (PTM), el cual permite a las células: a) transportar moléculas alrededor de la membrana, b) señalar los eventos ocurridos en la superficie o fuera del medio y c) enviar señales a larga distancia. Este potencial está generado de forma activa, dependiendo de una bomba continua y un sistema de transporte de iones (como la bomba sodio-potasio o los canales de entrada de calcio), en el cual actúan diversos mecanismos de transferencia. <sup>(16)</sup>

Las características eléctricas presentes en la piel están dadas principalmente por la epidermis, específicamente por la capa córnea, en la cual las uniones celulares generadas permiten que haya una comunicación continua entre ellas, representando una actividad que se considera eléctricamente positiva. La generación de señales y el transporte de estas se logra mediante el Potencial Transepitelial (PTE), el cual proviene de los gradientes de concentración de iones a través de las membranas que rodean las células. <sup>(15)</sup>

El CEE que se produce en la piel, mediado por la actividad del PTE, muestra propiedades catódicas al exterior del tejido y anódicas a su interior, siendo consistente con los hallazgos de Foulds y Barker (28), los cuales demuestran la presencia de un CE generado entre la dermis y el estrato córneo, cuyo voltaje está alrededor de los 8 a 60 mV. Ante la presencia de una lesión se altera la integridad de este circuito, lo que hace necesaria una variación del comportamiento normal del circuito en busca de restablecer el contacto. <sup>(12,13)</sup>

### ***Proceso de no cicatrización***

El proceso de cicatrización o curación de heridas está determinado por la continuidad de cada una de las fases que lo caracteriza (hemostasia, inflamación, proliferación y remodelación); cuando se presenta algún tipo de alteración que entorpezca su desarrollo en el tiempo preestablecido como normal, se genera una lesión crónica, la cual presenta un detenimiento o retraso en la fase de inflamación o en la fase proliferativa. <sup>(14)</sup>

La respuesta humoral ante estas lesiones refleja exceso en la producción de metaloproteinasas, factores de crecimiento y citoquinas. Las metaloproteinasas son proteínas adhesivas necesarias para que se genere el proceso normal de curación de una herida y son importantes en el proceso de degradación de la MEC y la remodelación del tejido que está en proceso de cicatrización. Adicional a esta respuesta, un factor común es la presencia de microorganismos que colonizan las lesiones y retardan el proceso de cicatrización. <sup>(18)</sup>

La remodelación de la matriz en las heridas crónicas no se genera de la misma forma que en una herida aguda. El aumento del proceso proteolítico produce una degradación incontrolada del tejido lo que conduce a una herida que no cicatriza. Esto se debe a que el uido presente en la herida que no cicatriza contiene una alta concentración de metaloproteinasas, estas generan una disminución en la proliferación celular y en la angiogénesis, incrementando la degradación de la MEC y alterando la adecuada reparación tisular. <sup>(17)</sup>

### ***Comportamiento bioeléctrico de la heridas***

El flujo de iones en el medio intraepidérmico genera un PT en un rango entre 20 y 50 mV (28); ante la presencia de agresiones que afecten la integridad de la piel, se presentan cambios en la membrana celular que alteran el PTM y PTE, generándose un corto circuito. Dicho potencial genera en la lesión características eléctricas específicas y una menor resistencia en comparación con el tejido íntegro y da lugar a una salida de corriente de entre 1 y 10  $\mu\text{A}/\text{cm}^2$  y una densidad de corriente estimada en 300  $\mu\text{A}/\text{cm}^2$  cerca al borde de la herida. La herida se torna más negativa hacia el centro, lo que genera una corriente direccionada de forma lateral hacia este sitio. <sup>(19)</sup>

Las células de la herida se encargan de mantener el flujo de iones que permanecerá activo hasta el cierre de la lesión, gracias a la distribución homogénea de los canales de Na, K y Cl. Este CE en la herida es la primera señal que se genera y da inicio al proceso de cicatrización, activando la migración de los queratinocitos y de otro tipo de células por efecto galvanotáxico; el PTE varía

durante el desarrollo de la herida entre 100-150 mV/mm y se ha propuesto como contribuyente en el control de su cicatrización.<sup>(16,19)</sup>

El borde de la herida está caracterizado por un gradiente de voltaje mayor a 200 mV/mm y una corriente entre 1 y 1,5 mA/mm (por milímetro de circunferencia de la herida), la cual uye a través del circuito creado, llegando a las capas subcorneales y evidenciando la ubicación de las células dentro de un campo eléctrico. Adicional a esto, el potencial dérmico permanece intacto en una distancia de 2 a 3 mm alrededor del borde de la herida facilitando así la migración celular desde el tejido periférico hasta encontrar el lado opuesto. El cambio de la conductividad de la herida a lo largo del proceso de cicatrización hace que, a medida que esta va sanando, el ujo de la corriente cese.<sup>(19)</sup>

El restablecimiento del potencial eléctrico endógeno durante la cicatrización normal requiere de la interacción de muchos procesos biológicos; la interrupción de alguno de estos genera una lesión crónica que presenta unas características determinadas a nivel molecular como disminución de las citoquinas pro-in amatorias y la presencia de metaloproteinasas, entre otros factores que inciden directamente en la prolongación de la fase in amatoria, alterando el potencial eléctrico e inhibiendo la cicatrización, tal como ocurre en las UPP.<sup>(14)</sup>

El principal factor etiológico que contribuye al desarrollo de las UPP es la presión, la cual se acompaña de otros factores predisponentes como la fricción, la fuerza de roce y la humedad. Al contrario de lo que se piensa, la lesión inicial no se origina en la piel: esta se desarrolla en las capas musculares profundas y progresa hacia la piel. La elevación de la presión cutánea produce hipoxia tisular, como resultado de la disminución del ujo capilar. Las fuerzas de presión conducen también al deterioro de la eliminación de los metabolitos tóxicos, como los radicales libres, a causa de la obstrucción de las vénulas. La lesión tisular inicial es seguida siológicamente por vasodilatación con la siguiente hiperemia, la que en ocasiones conduce de manera paradójica a un mayor daño tisular a través de la formación posterior de radicales libres.<sup>(17)</sup>

Para el tratamiento de este tipo de lesiones se han utilizado distintas técnicas de manejo en las que se incluyen desbridamientos, apósitos, cierre quirúrgico mediante injertos o colgajos, uso de modalidades físicas como: láser, UV, ultrasonido y electro-estimulación, siendo esta última uno de los tratamientos más utilizados para favorecer procesos de curación, cuya función esencial es restablecer los campos endógenos alterados en los procesos de cicatrización retardados.<sup>(14)</sup>

La electroterapia como modalidad terapéutica, especialmente la estimulación eléctrica, activa el comportamiento bio- eléctrico de la piel cuando se produce un estímulo eléctrico de tipo exógeno que le recuerda al tejido las características dieléctricas que se generan a nivel celular; por lo tanto, se estimula la producción, proliferación y migración de todos los agentes celulares intervinientes en cada una de las fases del proceso normal de cicatrización, esto con el n de eliminar los residuos tóxicos de una cicatrización crónica y, a su vez, activar la cascada de cicatrización normal.<sup>(13)</sup>

La piel como tejido biológico presenta características de material dieléctrico, ante la presencia de una lesión: este mecanismo se altera, produciéndose un “corto circuito” que modi ca el comportamiento normal del campo endógeno e inter ere con el proceso de cicatrización, el cual está caracterizado por ser un proceso continuo, mediado por diversos factores que favorecen el desarrollo de cada una de sus fases. Ante la presencia de lesiones crónicas como las UPP, este mecanismo se ve alterado, la actividad de factores como las metaloproteinasas y los factores de crecimiento se encuentran alterados, lo cual prolonga la fase de in amación y proliferación celular, a su vez, impide la activación de la fase de maduración y de cierre de la herida, lo cual puede superarse con la aplicación de una corriente exógena que reactive los procesos normales celulares.<sup>(12,16)</sup>

## **Ácido hialurónico.**

### *Proceso de curación*

El ácido hialurónico es uno de los polímeros naturales pertenecientes a la clase de glicosaminoglicanos sulfatados y representa el componente principal de la matriz extracelular de la dermis, donde aparte de tener importantes funciones estructurales y mecánicas, también desempeña un rol fundamental en el proceso de curación.<sup>(21)</sup> El ácido hialurónico estimula el desarrollo de fibrina, la actividad fagocítica y la movilidad de los neutrófilos, de los macrófagos y la liberación de factores

quimiotácticos para fibroblastos. Además, induce la proliferación de los fibroblastos y estimula su metabolismo durante la fase de granulación del proceso de cicatrización, con un consecuente incremento en las fibras de colágeno y en el depósito de sustancia fundamental.<sup>(20,22)</sup>

#### *Establece barreras*

El ácido hialurónico es un polisacárido lineal formado por residuos alternantes de N-acetilglucosamina y ácido glucurónico que interactúan con otros proteoglicanos para proveer estabilidad y elasticidad a la matriz extracelular de todos los tejidos.<sup>(23)</sup> El ácido glucurónico forma la sustancia fundamental del tejido conjuntivo y de manera especial se encuentra en los humores vítreo y acuoso, el líquido sinovial, el cordón umbilical y el líquido pleural.<sup>(25)</sup> El ácido hialurónico en solución es muy viscoso. También se le reconoce como un cemento que establece barreras tisulares con propiedades tales que deja pasar a las sustancias metabólicamente activas y se opone al paso de bacterias.<sup>(22)</sup>

Esta red de macromoléculas regula la hidratación celular y el movimiento de sustancias dentro del compartimiento intersticial.

#### *Lesión tisular*

La mayor parte del ácido hialurónico está unido en forma cruzada con la colágena y otras sustancias de alto peso molecular, así la concentración de ácido hialurónico libre es baja. Sin embargo, los niveles de ácido hialurónico se elevan en forma dramática inmediatamente después de la lesión tisular.<sup>(28)</sup> El ácido hialurónico puede estar unido a receptores que están preferentemente localizados en regiones de crecimiento celular activo. El receptor está asociado con el proceso de división y parece estar por completo ausente en las células sin mitosis.<sup>(29)</sup>

#### *Neovascularización*

En general, un incremento súbito en la síntesis de ácido hialurónico precede a la mitosis y disocia a la célula en división de su substrato, lo que permite el movimiento celular. El receptor del ácido hialurónico es gradualmente perdido conforme la célula epitelial madura y migra.<sup>(27)</sup>

En un modelo animal, el ácido hialurónico mejora la perfusión micro circulatoria en el sitio de reparación del tejido, reduce la extravasación de isocianato de fluorosceína dextrán y acelera el cierre de la lesión.<sup>(23,24,25)</sup>

Un mayor flujo sanguíneo hacia la lesión en curación sugiere que el ácido hialurónico tanto promueve la neovascularización como reduce la resistencia tisular vascular. Con respecto a la neovascularización, el fluido de la lesión contiene sustancias promotoras e inhibidoras del crecimiento vascular y los productos de degradación del ácido hialurónico son angiogénicos en modelos animales.<sup>(26)</sup>

#### *La degradación*

La síntesis de ácido hialurónico está relacionada a la expresión de varias hormonas (insulina, prostaglandinas, ínter leucina y somatomedinas) y a la mayoría de los factores de crecimiento (factor de crecimiento derivado de las plaquetas, factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento básico de fibroblastos y factor de crecimiento transformador), incluso a aquellas hormonas secretadas por células fetales y cancerosas. En forma contraria, la inhibición de la síntesis de ácido hialurónico en células mesenquimatosas y epiteliales detiene la mitosis *in vitro* aun en presencia de factores de crecimiento. Consecuentemente, la inhibición de la síntesis de ácido hialurónico puede tener un rol obligado en la expresión de las sustancias promotoras del crecimiento. En los adultos, el ácido hialurónico libre gradualmente decrece durante la reparación y es degradado por hialuronidasas y radicales O<sub>2</sub>, liberados a partir de los neutrófilos infiltrantes a fragmentos de peso molecular más pequeño, los cuales son angiogénicos. El ácido hialurónico también puede reducir la formación de tejido de granulación.<sup>(27,30)</sup>

#### *Mecanismo de retroalimentación*

En estadios más tardíos de la curación, los macrófagos son los leucocitos dominantes en la lesión. Estas células ingieren el ácido hialurónico y también elaboran factores de crecimiento angiogénicos y otros que estimulan los fibroblastos, para sintetizar colágena y más ácido hialurónico.<sup>(21)</sup>

Se desconoce si estos eventos están desconectados, pero es razonable proponer que, en tejidos en crecimiento activo tales como las lesiones en curación, el ácido hialurónico puede ser parte de un mecanismo de retroalimentación que promueve la proliferación y migración celular pero que inhibe la diferenciación. De manera alternativa, su rol en la homeostasis del agua puede favorecer la hidratación tisular, la cual tiene un bien conocido efecto benéfico sobre la curación.<sup>(24)</sup>

#### *Zinc. Efectos en lesión ulcerosa*

El zinc es una sal metálica con efectos benéficos reportados en dermatología, inflamación articular, oftalmología y en el proceso de curación de lesiones, y cuya deficiencia moderada en seres humanos se manifiesta como un retraso en la curación de lesiones. La combinación de ácido hialurónico con el efecto antibacteriano de la sulfonamida de zinc ha mejorado el proceso de curación en las lesiones superficiales. La actividad anti-ulcerosa de los compuestos que contienen zinc muestra que la curación de la lesión ulcerosa está asociada con su presencia. El efecto sinérgico del ácido hialurónico y el zinc queda de manifiesto con estos resultados.<sup>(27)</sup>

#### *Hialuronato de zinc*

Actualmente existe un producto comercial de nombre Cicactiv<sup>®</sup> que contiene tanto ácido hialurónico como zinc y varios autores han reportado sus efectos benéficos en el proceso de curación de las lesiones crónicas tanto en modelos animales como en seres humanos. Sin embargo, por limitaciones metodológicas como el tamaño de la muestra, se requiere un mayor número de trabajos de investigación controlados y aleatorizados (ensayo clínico) para incrementar el conocimiento de los efectos de la combinación del ácido hialurónico y el zinc en la curación de las úlceras del pie diabético.<sup>(28)</sup>

El ácido hialurónico es antiinflamatorio, anti edematoso, cicatrizante, broblastogénico y elastizante del tejido fagocítica, la movilidad de los neutró los y macrófagos, y ayuda a la liberación de factores quimiotácticos para la proliferación de broblastos. Esto induce el aumento de la síntesis de bras de colágeno y elastina que permite recuperarse la resistencia de los tejidos y el relleno de la cavidad de la herida. Al aplicarse sobre la lesión, forma una capa viscoelástica que actúa como barrera tisular dejando pasar las sustancias metabólicamente activas y oponiéndose al paso de las antioxidantes derivados de su capacidad de secuestrar.<sup>(29,30)</sup>

El hialuronato de zinc es un medicamento de eficacia comprobada en el tratamiento contra las úlceras de las piernas, dado que ayuda a que se cierren en menor tiempo, disminuye el riesgo de infección agregada al estimular a los macrófagos y linfocitos, y produce efectos adversos mínimos.<sup>(30)</sup>

## **NANOMEDICINA Y NANOPARTICULAS**

### *Historia de la Nanomedicina*

La nanomedicina es una ciencia joven. Cómo la nanotecnología puede ser útil para la medicina, la tecnología médica y la farmacología sólo se ha investigado desde la década de 1990. La propia nanotecnología sólo ha existido durante algunas décadas. La invención de la microscopía de alta resolución evolucionó simultáneamente en biología, física y química a lo largo del siglo XX y dio lugar a nuevas disciplinas como la microelectrónica, la bioquímica y la biología molecular. Para la nanomedicina, el conocimiento nanobiotecnológico que investiga la estructura y función de las células, así como los procesos intra e intercelulares y la comunicación celular es de primordial importancia. Es que la investigación sólo se hizo posible a principios del siglo XX cuando la puerta del nanocosmos se abrió con la invención de microscopios innovadores.<sup>(31,34)</sup>

Los marcadores cerámicos nanoporosos ya estaban siendo utilizados en el siglo XIX para separar los virus, y alrededor de 1900 Max Planck y Albert Einstein produjeron evidencia teórica de que debe haber una serie de diminutas partículas que obedecieran sus propias leyes. Estas partículas no

podían ser visibles, sin embargo, todavía no se habían inventado los instrumentos necesarios para ello.<sup>(31)</sup>

En 1902 estructuras de menos de 4 nanómetros se detectaron con éxito en vasos de rubí utilizando el ultramicroscopio desarrollado por Richard Zsigmondy y Henry Siedentopf. En 1912 Zsigmondy solicitó una patente para el ultramicroscopio de inmersión, con el que se hizo posible investigar el comportamiento de las soluciones coloidales. A partir de 1931 se lograron resoluciones significativamente mejores con el microscopio electrónico de transmisión (TEM) desarrollado por Max Knoll y Ernst Ruska que con los microscopios ópticos convencionalmente utilizados hasta entonces. Erwin Müller en 1936 y su desarrollo posterior al microscopio de iones (FIM), con el cual en 1951 los físicos pudieron ver átomos individuales y su disposición sobre una superficie. El uso de los innovadores microscopios en química y biología condujo al descubrimiento de estructuras celulares y constituyentes celulares. Con la ayuda de otras invenciones, tales como la pinza de tensión (un precursor de la técnica de pinza de parche), comprensión de la estructura y función de la membrana celular, procesos de diente y comunicación celular sistemática por medio de receptores y anticuerpos según reglas se hizo cada vez mejor en las décadas siguientes. También se investigaron los mecanismos de mantenimiento y regulación del metabolismo, el papel de las enzimas y proteínas y el funcionamiento del sistema inmunológico y se desarrollaron vacunas eficaces. La descripción y comprensión del ADN y el ARN en los años cincuenta y sesenta, condujo al concepto de enfermedades genéticas ya la visión de las curaciones a nivel molecular adaptadas a los pacientes. Por último, la exploración directa en el rango nano se hizo posible a principios de los años 80 con microscopía de barrido: Gerd Binnig y Heinrich Rohrer desarrollaron el microscopio de exploración de túnel (STM), con el cual un átomo individual se mostró gráficamente en 1981.<sup>(35,36)</sup>

El primer microscopio de fuerza atómica (AFM) se encargó en 1986. Utilizando los diversos métodos de exploración de microscopía de sonda, se hizo posible no sólo para demostrar las estructuras de nanoescala con precisión, sino también para posicionar y manipular de manera controlada. Se abren diversos usos posibles, y surgieron nuevas disciplinas científicas hechas a la medida de la gama nano, incluida la nanomedicina.<sup>(33)</sup>

El término "nanotecnología" fue acuñado en 1974 por Norio Taniguchi y su definición sigue siendo válida aún hoy: la nanotecnología consiste principalmente en el procesamiento de separación, consolidación y deformación de materiales por un átomo o una molécula.<sup>(37,38)</sup>

Una vez Feynman apostó por el nuevo campo de la investigación y despertó el interés de muchos científicos, surgieron dos direcciones del pensamiento describiendo las diversas posibilidades de producir nanoestructuras.<sup>(32)</sup>

El enfoque de arriba a abajo corresponde en gran medida a los comentarios de Feynman sobre la reducción progresiva en el tamaño de las máquinas e instrumentos ya existentes. El enfoque de abajo hacia arriba gira en torno a la construcción de átomos de nanoestructuras para átomos mediante métodos físicos y químicos y mediante el uso y manipulación controlada de las fuerzas autoorganizadoras de átomos y moléculas. Es la teoría de la "ingeniería molecular" se hizo popular en 1986 cuando los motores de la creación. Se publicó el primer y controvertido libro sobre nanotecnología en el que el autor K. Eric Drexler describió la construcción de máquinas complejas a partir de átomos individuales que pueden manipular moléculas y átomos de manera independiente y así producir cosas y auto reproducir exactamente.<sup>(33, 37)</sup>

Los usos posibles de tales "nanobots" o "ensambladores" en medicina son descritos por K. Eric Drexler, Chris Peterson y Gayle Pergamit en su libro *Unbounding the Future. E Nanotechnology Revolution* publicado en 1991, en el que el término "nanomedicina" fue supuestamente utilizado por primera vez. El término se estableció con el libro *Nanomedicine* de Robert A Freitas publicado en 1999 y ha sido utilizado desde entonces en la literatura técnica. Debido a que la conversión de las visiones de Feynman y Drexler de los robots nanoscópicos que patrullan el cuerpo, vuelven inofensivos los focos de la enfermedad y detectan y reparan órganos y células de función deteriorada, se concentra en la investigación de las posibilidades de controlar y Manipulación de procesos celulares, por ejemplo mediante el transporte dirigido de sustancias activas.<sup>(36,37)</sup>

Las Nanopartículas son conocidas desde la Antigüedad. Algunas de las más grandes civilizaciones de la Historia han aprovechado sus propiedades ópticas y medicinales. Los egipcios empleaban las Nanopartículas de oro con fines medicinales y los chinos las empleaban además como colorantes inorgánicos en porcelanas.<sup>7</sup> Los romanos utilizaron las Nanoestructuras en sus creaciones artísticas, un ejemplo de ello es el Vaso de Lycurgus, que data del siglo IV DC . Este objeto tiene una

característica especial y es que muestra color verde, si la luz que se observa es reflejada y cambia a rojo si la luz es transmitida a través de él. Este fenómeno óptico se explica por la presencia de Nanopartículas de oro y plata en la matriz de vidrio que forma el vaso. <sup>(33)</sup>



Figura 1. Vaso de Lycurgus. <sup>8</sup>

En la actualidad, las Nanopartículas despiertan un gran interés debido a que las partículas comprendidas entre 1-100 nm tienen propiedades diferentes a las que tendrían dichas partículas si fueran mayores. Estas nuevas propiedades dependen en gran medida del efecto del tamaño y su superficie. Una de estas nuevas propiedades, en este caso derivada del efecto del tamaño, consiste en que sus niveles electrónicos son discretos, lo que da lugar a la manifestación de efectos cuánticos. Entre estos efectos, está el de los *plasmones*, nombre que reciben las oscilaciones colectivas de los electrones libres existentes en metales, <sup>9</sup> las cuales llevan asociadas energías discretas, de manera tal que las transiciones electrónicas entre las mismas originan la extinción (absorción + difusión) de una parte de la luz incidente, y producen un efecto de coloración en estos sistemas. Cuando las partículas metálicas son de pequeño tamaño, en relación con la longitud de onda, la absorción predomina sobre la difusión, pero para partículas grandes, la difusión determina en gran medida el color de la suspensión. La energía de los *plasmones* depende de la naturaleza del metal, así como de la morfología y tamaño de las partículas implicadas. <sup>(37)</sup> Los *efectos de superficie* también son importantes ya que en las Nanopartículas se aprecia un incremento notable del área de superficie de estas en relación con su volumen respecto a los sólidos volumétricos. Esto afecta propiedades como la temperatura de fusión y la reactividad química. <sup>(40)</sup>

#### **Usos de la nanomedicina**

En los posibles usos de la nanotecnología en la medicina se basan en tres pilares: <sup>(30)</sup>

1. nanomateriales y nanoinductos que pueden utilizarse como biosensores, como ayudas en el tratamiento y como transportadores de sustancias activas,
2. conocimiento de la medicina molecular en el campo de la genética, la proteómica y los microorganismos producidos sintéticamente o modificados,
3. las nanotecnologías que pueden utilizarse para un diagnóstico rápido y para la terapia, para la reparación de material genético y para la cirugía celular, así como para mejorar las funciones fisiológicas naturales. <sup>(31)</sup>

El uso de nanomateriales como medio de contraste en los procedimientos diagnósticos in vivo permite la obtención de imágenes con una vista tridimensional mejorada mediante la cual los tipos de tejido se pueden diferenciar más fácilmente. Anks al uso de fullerenes y nanotubos de carbono la

cantidad de medio de contraste requerido se puede reducir significativamente. Los genes, los ácidos nucleicos, las proteínas, las moléculas y los procesos celulares se pueden hacer visibles en tiempo real con la ayuda de puntos cuánticos, es decir, nanopartículas de cristales semiconductores que pueden modificarse electrónicamente y ópticamente de forma diversa. Debido a la enorme estabilidad y brillo de estas fotoprobadas muestran una luminosidad 1.000 veces mayor que la de los medios de contraste convencionales. Mediante métodos de imagen optimizados por la nanotecnología (nanoimagen), la presencia, la posición y el tamaño de los tumores se pueden determinar con mayor precisión que con métodos convencionales.<sup>(34)</sup>

Las esperanzas y expectativas depositadas en las posibilidades diagnósticas de la nanomedicina giran en torno a la detección temprana de enfermedades y disposiciones genéticas a nivel molecular con la ayuda de pruebas rápidas sencillas y económicas y métodos de imagen precisa. La investigación se está llevando a cabo en instrumentos que son portátiles y descentralizados y que requieren sólo las cantidades más pequeñas de muestra para la medición y el diagnóstico.<sup>(33)</sup>

La técnica de laboratorio en un chip extremadamente miniaturizada necesaria para ello es precisa, barata y de poca carga para el paciente. Se puede utilizar en la práctica del médico y los hospitales y para prevenir la propagación de enfermedades infecciosas.<sup>(37)</sup>

En el sector de la terapia se espera que las aplicaciones de la nanotecnología optimicen los existentes y desarrollen nuevos medicamentos y métodos para Recientemente, se ha tratado una aplicación terapéutica prometedora Recientemente, se ha planteado una aplicación terapéutica prometedora n que modula un receptor quimérico del antígeno (CAR) contra el quimioterapia resistente a las formas de cáncer de células B. Mediante la introducción de moléculas pequeñas, se pudo establecer con éxito un mecanismo de conmutación-conmutación-o en un enfoque terapéutico dracónico de células T manipuladas, evitando así los efectos tóxicos de la función asesina celular.<sup>(40)</sup>

La nanobiotecnología abre nuevas posibilidades sobre todo en el campo de la medicina regenerativa. Mediante la estimulación y el control selectivo del crecimiento celular, los tejidos dañados o ausentes, desde el cabello, el cartílago y el hueso, a través de los músculos y órganos hasta las células nerviosas, podrían ser regenerados o producidos artificialmente con la ayuda de nanomateriales. Los materiales portadores nanoporosos ya se están utilizando ahora en la cicatrización de heridas y en cirugía plástica como matrices a lo largo de las cuales tiene lugar el crecimiento celular controlado. Si el crecimiento dirigido de las células nerviosas también tuviera éxito, nuevos tratamientos posibles para las enfermedades neurológicas hasta ahora incurables Se podrían desarrollar enfermedades como el Alzheimer, el Parkinson, la epilepsia y la esclerosis múltiple. Y si la manipulación dirigida de células madre adultas también tuviera éxito, el tejido endógeno que no causa reacciones de rechazo podría cultivarse y el uso de células madre embrionarias podría ser abandonado.<sup>(38)</sup>

La cuarta área en la que la nanomedicina ganará importancia en los próximos años es la terapia génica. Se están realizando investigaciones intensivas sobre si y cómo los diversos mecanismos de transporte dirigido de sustancias activas pueden utilizarse para introducir ácidos nucleicos, fragmentos de ADN y genes individuales en tejidos y células mediante nanopartículas no virales. En un estudio de animales de vanguardia utilizando ratas biodegradables, se han demostrado nanopartículas poliméricas de liberación génica para matar células de glioma en el cerebro y extender la supervivencia de los animales.<sup>(40)</sup>

Otra posibilidad es la magnetofección en la que como las nanopartículas cargadas positivamente con hierro- cargadas positivamente con ácidos nucleicos cargados negativamente, llevadas a las células diana con la ayuda de un campo magnético y debido a su estructura superficial preparada apropiadamente, se sumergen en estas.<sup>(41)</sup>

En los ácidos nucleicos se liberan allí y las partículas se transfieren al metabolismo del hierro celular. Una ventaja de este método, que también se denomina "orientación genética magnética" (MGT) y es de interés sobre todo para el tratamiento del cáncer y las enfermedades neurodegenerativas, así como el infarto de miocardio [43], es que las células diana no están dañadas. Un ejemplo de esta estrategia es un innovador método de administración de genes que puede ser aplicable en la angioplastia de stent y así contribuir a colmar la brecha entre la investigación y la aplicación clínica. E establecido en un modelo de rata utiliza stents como una plataforma para la entrega de genes dirigidos magnéticamente, donde los genes se mueven a las células en las localizaciones de las lesiones arteriales evitando efectos adversos a otros órganos. Nuevas nanopartículas magnéticas protegen los genes transferidos y les ayudan a alcanzar su objetivo en forma activa.<sup>(42)</sup>

## Nanomateriales

Resultan atractivos para los investigadores porque sus propiedades difieren del mismo material en estado de sólido volumétrico. De acuerdo con el número de dimensiones que se encuentren en el orden manométrico (1-100 nm), se pueden clasificar en 4 tipos: <sup>(35,37,40)</sup>

Materiales de dimensión 0 (las tres dimensiones se ubican en el orden manométrico), en esta categoría se ubican las nanopartículas.

Materiales de una dimensión (teniendo una longitud variable conservan una dimensión en el orden de los nanómetros), como es el caso de los Nanoalambres y Nanotubos.

Materiales de dos dimensiones (con áreas de trabajo indefinido, mantienen su espesor en el orden de 1-100 nm); aquí se ubican las películas delgadas.

Materiales de tres dimensiones (los sólidos tridimensionales están formados por unidades manométricas).

Por su importancia para la Medicina y por ser los Nanomateriales más difundidos y estudiados, se abordarán con más profundidad las Nanopartículas y los Nanotubos de carbono.

## Nanomedicina

La Nanomedicina es la aplicación de la Nanobiotecnología a la Medicina Clínica.<sup>17</sup> Los avances en Medicina, producidos por la entrada de la Nanotecnología se concretan principalmente en mejoras en los métodos diagnósticos, en la liberación de fármacos y en el tratamiento de diversas enfermedades como el cáncer y el VIH.<sup>(37)</sup>

## Técnicas analíticas y herramientas de diagnóstico

El objetivo de la Nanotecnología aplicada al diagnóstico es conseguir un diagnóstico temprano, con una sola o muy pocas moléculas o células.

Las distintas técnicas analíticas y herramientas de diagnóstico se pueden agrupar dentro de dos grandes categorías: los dispositivos de diagnóstico *in vitro* y el diagnóstico por imagen.<sup>4, 23</sup> La investigación en este campo es extremadamente multidisciplinar y hay una estrecha relación entre el área del diagnóstico y las áreas tratadas en el apartado, liberación de fármacos. Algunos de los dispositivos de diagnóstico *in vitro* son: biosensores, los *microarrays* o *biochips* de diferentes elementos: ADN, proteínas o células y los dispositivos *lab-on-a-chip* (LOAC) o «laboratorio en un chip».<sup>(32)</sup>

La tecnología de microfluidos utilizada, en la fabricación de los laboratorios en un chip, representa una revolución en la experimentación en el laboratorio y otorga conjuntamente los beneficios de la miniaturización, integración y automatización en un sistema de análisis; permiten la integración de la preparación de la muestra, purificación, almacenamiento, mezcla, detección y otras funciones en el interior de un chip. Los *lab-on-a-chip* se desarrollaron a partir de los avances en las tecnologías de microsistemas y el campo de los dispositivos microfluidicos, que comprende el diseño de dispositivos que utilicen volúmenes microscópicos de muestra.<sup>(42)</sup>

Los biosensores representan una gran oportunidad para revolucionar el diagnóstico y son, sin dudas, Nanodispositivos de gran interés para la salud humana. Los biosensores pueden reconocer la presencia, actividad o concentración de una molécula biológica y son una herramienta esencial en el diagnóstico *in vitro* de enfermedades. El empleo de Nanotecnología permite conseguir una mayor sensibilidad, rapidez y menor cantidad de muestra en los biosensores.<sup>(37)</sup>

Otro dispositivo de diagnóstico es el *biochip* o *microarray* de ADN, que consiste en una serie de

oligonucleótidos o fragmentos de ADN, anclados a un soporte con una alta densidad espacial de fragmentos, para permitir el análisis simultáneo de miles de genes. Las principales aplicaciones de los *microarrays* de ADN en salud humana son el seguimiento de la expresión génica, la búsqueda de compuestos activos, la Medicina personalizada y la predicción de enfermedades.<sup>(34)</sup>

Numerosas aplicaciones de la Nanomedicina necesitan el apoyo de las técnicas de imagen, que ayudan a visualizar a escala molecular la morfología de las distintas estructuras del cuerpo humano. La Nanotecnología ha impulsado un nuevo avance en las técnicas de diagnóstico por imagen; en unos casos, desarrollando nuevas técnicas y en otros, aumentando la resolución y sensibilidad de las técnicas existentes. A este desarrollo, se une el de los métodos de análisis de imágenes por ordenador, como las reconstrucciones bi- y tridimensionales. En contraposición al diagnóstico por imagen clásico, el diagnóstico molecular, basado en Nanotecnología, pretende identificar las causas que producen la enfermedad a escala molecular y no identificar las consecuencias que, en último término, tiene esta enfermedad.<sup>(34)</sup>

Las principales ventajas de la convergencia de la Nanotecnología con el diagnóstico por imagen son: la detección temprana de enfermedades, aumentando enormemente las posibilidades de curación, el seguimiento de las distintas fases de una enfermedad, como los procesos de metástasis en el cáncer (tumores malignos), el desarrollo de la Medicina personalizada y la valoración en tiempo real de la eficacia de métodos de cirugía y terapia.<sup>(42)</sup>

Paralelo al desarrollo de las técnicas de imagen, se ha creado una nueva generación de trazadores y agentes de contraste. Los nuevos agentes de contraste, utilizados para incrementar la sensibilidad y dar mayor contraste en las técnicas de imagen, serán cada vez más complejos, formados por Nanopartículas sintéticas y biológicas. En la actualidad, algunos de estos agentes de contraste se encuentran disponibles de forma comercial (como los puntos cuánticos). Estos han demostrado su utilidad en el diagnóstico molecular del cáncer en estadios tempranos de desarrollo, debido a su capacidad para localizar específicamente células diana individuales asociadas a diferentes tipos de cáncer.<sup>(39)</sup>

### *Sistemas de Liberación de Fármacos*

Surgen como consecuencia de la imposibilidad de trasladar de forma directa al organismo los principios activos que constituyen los medicamentos. Estos Sistemas de Liberación de Fármacos están formados por un principio activo y un sistema transportador que puede dirigir la liberación del fármaco al sitio adecuado y en la cantidad apropiada. Las características que deben cumplir estos vehículos son: baja toxicidad, propiedades óptimas para el transporte y liberación del fármaco y vida media larga.<sup>(31)</sup>

Los principales Nanosistemas para el transporte y liberación de fármacos en Nanomedicina son: las micelas, los liposomas, los dendrímeros, las Nanopartículas, los Nanotubos y los conjugados poliméricos.<sup>(34)</sup>

### *Tratamiento*

Las Nanotecnologías podrían mejorar el tratamiento que se les aplica a diversas enfermedades. El uso de Nanomateriales promete revolucionar la manera de actuar ante muchas enfermedades, así como evitar los efectos adversos de muchos de los medicamentos que se utilizan en la actualidad. Una de estas nuevas terapias es la llamada hipertermia, que aprovecha la propiedad de *resonancia plasmónica* de las Nanopartículas. Al unir Nanopartículas de oro a anticuerpos monoclonales específicos para una variedad de cáncer, estas son llevadas a la localización específica de las células tumorales. Luego, utilizando un láser de tratamiento, cuya longitud de onda coincida con la de las Nanopartículas, se logra que estas vibren despidiendo energía en forma de calor con lo que se logra la destrucción del tumor; prácticamente sin daño en el tejido circundante.<sup>28, 29</sup> Aunque esta tecnología se encuentra en muchos casos en fase de ensayo preclínico promete establecerse como

un tratamiento efectivo de tumores superficiales.<sup>(38)</sup>

## **NANOPARTÍCULAS DE SILICE Y TITANIUM**

La sílice sintética (sílice coloidal, geles de sílice, sílice pirógena y sílice precipitada), que es pura y se produce principalmente en forma de polvo amorfo en comparación con la sílice mineral natural (cuarzo, tridimita, cristobalita) que están en forma cristalina. Como se muestra en varios métodos que se han utilizado para obtener partículas de sílice se pueden clasificar en dos enfoques principales: de arriba hacia abajo y de abajo arriba.<sup>(34)</sup>

De arriba hacia abajo se caracteriza por la reducción de la dimensión del tamaño original mediante la utilización de técnicas especiales de reducción de tamaño (enfoque físico).

El enfoque ascendente o químico implica una ruta común utilizada para producir nanopartículas de sílice a partir de escala atómica o molecular. Algunos de los métodos ampliamente utilizados para sintetizar nanopartículas de sílice son el proceso sol-gel, la microemulsión inversa y la síntesis de llama. El proceso sol-gel se utiliza ampliamente para producir partículas de sílice puras debido a su capacidad para controlar el tamaño de partícula, la distribución del tamaño y la morfología a través del monitoreo sistemático de los parámetros de reacción.<sup>(33,35, 38)</sup>

Este trabajo se centrará en el aspecto de la síntesis, las propiedades dependientes del tamaño y la modificación superficial de nanosilica hacia la preparación de nanocompuestos, generalmente por sol-gel.

### **Síntesis de Nanosilica**

Algunos de los métodos usados para sintetizar nanopartículas de sílice son microemulsión inversa y síntesis de llama y sol-gel ampliamente utilizado. En microemulsión inversa, las moléculas de tensioactivos disueltas en disolventes orgánicos forman micelas esféricas. En presencia de agua, los grupos de cabeza polar se organizan para formar microcavidades que contienen agua, que a menudo se llama micelas inversas. El método fue revisado recientemente por Tan et al. En la síntesis de nanopartículas de sílice, las nanopartículas se pueden cultivar dentro de las microcavidades controlando cuidadosamente la adición de alcóxidos de silicio y catalizador al medio que contiene micelas inversas. Los inconvenientes principales del enfoque de microemulsión inversa son coste elevado y dificultades en la eliminación de tensioactivos en los productos finales. Sin embargo, el método se aplicó con éxito para el recubrimiento de nanopartículas con diferentes grupos funcionales para diversas aplicaciones.<sup>(40)</sup>

Las nanopartículas de sílice también pueden producirse mediante la descomposición de llama a alta temperatura de precursores metal-orgánicos. Este proceso también se conoce como condensación de vapor químico (CVC). En un proceso CVC típico, nanopartículas de sílice se producen por reacción de tetracloruro de silicio,  $\text{SiCl}_4$  con hidrógeno y oxígeno. La dificultad en el control del tamaño de las partículas, la morfología y la composición de fase es la principal desventaja de la síntesis de llama. Sin embargo, este es el método prominente que se ha utilizado para producir comercialmente nanopartículas de sílice en forma de polvo.<sup>(39,40)</sup>

### **Síntesis de Partículas de Nanosilica por el Proceso Sol-Gel**

Para la desintegración, el proceso sol-gel se aplica ampliamente para producir materiales de sílice, vidrio y cerámica debido a su capacidad para formar productos puros y homogéneos en condiciones suaves. El proceso implica la hidrólisis y la condensación de alcóxidos metálicos (Si (OR) 4) tales como ortosilicato de tetraetilo (TEOS,  $\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$ ) o sales inorgánicas tales como silicato sódico ( $\text{Na}_2\text{SiO}_3$ ) en presencia de ácido mineral (por ejemplo HCl).<sup>(37)</sup>

- Hidrólisis y condensación
- Envejecimiento
- Secado y calcinación

La hidrólisis de las moléculas TEOS forma grupos silanol. La condensación / polimerización entre los grupos silanol o entre grupos silanol y grupos etoxi crea puentes de siloxano (Si-O-Si) que forman toda la estructura de sílice.<sup>(37)</sup>

Adición y la agregación controlada, se han propuesto para describir el mecanismo de crecimiento de la sílice. El modelo de adición de monómeros describe que, después de una explosión inicial de nucleación, el crecimiento de partículas se produce mediante la adición de monómeros hidrolizados, la superficie de partícula (primaria). Por el contrario, el modelo de agregación elabora que la nucleación se produce de forma continua a lo largo de la reacción y los núcleos resultantes (partículas primarias) se agruparán para formar partículas.<sup>(36)</sup>

Posteriormente, Rahman et al. produjo una nanopartículas de sílice homogéneas y estables con un tamaño medio de partículas de  $7,1 \pm 1,9$  nm (en etanol).<sup>(34,35)</sup>

Un trabajo pionero en la síntesis de partículas de sílice esféricas y monodispersadas fue descrito por Stober et al. Se han producido partículas de sílice con un tamaño que varía de 5 a 2000 nm a partir de soluciones alcohólicas acuosas de alcóxidos de sílice en presencia de amoníaco como catalizador (estado básico). A continuación, muchos trabajos de investigación contemporáneos que describen la síntesis de partículas de nanosilica se desarrollan realmente a partir del método de Sto. La principal ventaja del método Stober es la capacidad de formar partículas de sílice esféricas monodispersadas en comparación con los sistemas catalizados con ácido que suelen producir estructuras de gel.<sup>(41)</sup>

Optimización de las condiciones de reacción.

Una condición de síntesis optimizada es una combinación de valores óptimos de cada parámetro de reacción del método sol-gel que podría producir nanopartículas de sílice más pequeñas, homogéneas y monodispersas. En principio, las nanopartículas más pequeñas se obtienen mediante el control (ralentización) de la tasa de reacciones de policondensación a través de la manipulación de los parámetros de reacción. La mayoría de las obras acordaron que el tamaño de las partículas aumentó con el aumento de las concentraciones de amoníaco.<sup>(34,39)</sup>

La adición de pequeñas cantidades de aditivos electrolíticos aniónicos (sales de amonio de Br, I y Cl) produjo partículas de sílice monodispersadas ~ 20nm a ~34nm [26] dependiendo de los aniones utilizados. Los fenómenos fueron explicados por el perfil de conductividad durante el proceso como alternativa a usar normalmente el potencial zeta. Se encontró que todos los aniones fueron capaces de reducir el tamaño de las partículas en un 73-78%, entre ellos, Br e I- tienen el efecto más alto mientras que Cl- tiene el menor efecto. El polvo de sílice sintetizado estaba libre de impurezas catiónicas.<sup>(41)</sup>

Fenómenos de secado y aglomeración

. El secado es un proceso simple que implica una transición fluida a sólida que conduce a la formación de materiales sólidos. Sin embargo, es un paso importante hacia la producción de nanopartículas de sílice en polvo. Los trabajos sobre el secado de los geles de sílice se pueden encontrar en varios trabajos de revisión y libros. El secado supercrítico, la liofilización, el secado por pulverización y el secado térmico son algunas de las técnicas comunes utilizadas para producir materiales sólidos en partículas de la fase líquida. La colisión y la coalescencia de las nanopartículas son los principales factores que rigen el grado de aglomeración en un sistema de nanopartículas en polvo. Además, el proceso de envejecimiento intenso que ocurre durante el secado del sol puede conducir a un comportamiento de aglomeración complejo derivado de las reacciones de policondensación.<sup>(34,41)</sup>

Un proceso de secado controlado cuidadoso conduce a la formación de partículas bien dispersadas, mientras que el secado en presencia de agua puede dar lugar a fenómenos de aglomeración. La producción de polvo de nanopartículas altamente dispersas es todavía un desafío debido al hecho de que estas partículas eran altamente sensibles a las condiciones de procesamiento. En la preparación del nanocompuesto sílice-polímero, la presencia de aglomerados puede reducir significativamente la carga de sílice, dando como resultado propiedades termoquímicas reducidas. Sin embargo, faltan trabajos para controlar la aglomeración de nanosilica a través de un proceso de secado eficaz. Por lo tanto, este documento muestra que es importante descartar eficazmente el agua del sistema coloidal para reducir el nivel de aglomeración durante el proceso de secado.<sup>(39,40)</sup>

La resistencia de los aglomerados dependía en gran medida de la solubilidad de las nanopartículas. La resistencia del aglomerado dispersado en agua se encontró casi tres veces más alta en comparación con los aglomerados dispersados en etanol debidos A la presencia de humedad. En el sistema acuoso, el comportamiento de aglomeración fue causado por reacciones de condensación en los contactos interpartículas durante el proceso de secado. Además, el movimiento browniano, el efecto hidrodinámico y la resistencia capilar durante el proceso de secado también pueden contribuir al comportamiento de aglomeración. Por lo tanto, la aglomeración de nanopartículas durante el

proceso de secado podría reducirse eficazmente utilizando el etanol como medio de suspensión.<sup>(37,39)</sup>

Rahman y colaboradores han describió el efecto de la deshidratación del alcohol, la liofilización y las técnicas de secado en horno sobre el tamaño, distribución de tamaños, dispersión y aglomeración de nanosilica de ~ 7 nm producida por sol-gel. Los resultados revelaron que la deshidratación del alcohol fue una técnica eficaz para producir nanopartículas de sílice con dispersión mejorada y aglomeración reducida.<sup>(36)</sup>

Propiedades dependientes del tamaño de las nanopartículas de sílice.

Las propiedades de los nanomateriales suelen depender del tamaño. El nanomaterial exhibe a menudo características físicas y químicas únicas comparadas a las contrapartes a granel. Como se describió anteriormente, las literaturas que describen las propiedades dependientes del tamaño de las nanopartículas de sílice no están disponibles. Algunas de las propiedades tales como el área superficial específica y las propiedades de fotolimerización con respecto al tamaño de partícula apenas se dan a conocer. Por lo tanto, en esta sección, algunas propiedades generales dependientes del tamaño de la nanocerámica se discutirán brevemente.<sup>(34)</sup>

.Procesos fisiológicos.

El aumento de los restos de superficie en superficie aumenta con la disminución del tamaño de partícula. Para las nanopartículas de sílice de menos de 5 nm, más de la mitad de los átomos de Si están presentes en la superficie. Por lo tanto, la superficie debe tener uno o más grupos silanol ( $\equiv\text{Si-OH}$ ). Por lo tanto, la extensión de la modificación química de sílice tal como el injerto de grupos organofuncionales y la incorporación de iones metálicos depende en gran medida de la concentración de grupos silanol por gramos de sílice. El número de grupos silanol por unidad de área de sílice proporciona información sobre la distribución de grupos silanol sobre la superficie de sílice.. La concentración de grupos silanol aumenta con la disminución en el tamaño de las partículas que está interrelacionada con el área superficial específica. Sin embargo, la disminución del número de silanol con la disminución en el tamaño de partícula sugiere que estas nanopartículas pueden ser químicamente reactivas, por lo tanto adecuadas para aplicaciones catalíticas.<sup>(35)</sup>

Las propiedades de adsorción inusuales son una de las propiedades notables de las nanopartículas cerámicas. En comparación con las contrapartes convencionales y comerciales, las nanopartículas muestran una mayor capacidad para adsorber químicamente e incluso disociar una variedad de moléculas orgánicas peligrosas.. Esta propiedad de adsorción única está directamente relacionada con el aumento de la superficie a nanoescala.<sup>(34)</sup>

Propiedades Térmicas y Mecánicas.

Se encontró que los polvos de nanopartículas se compactan fácilmente y la temperatura de sinterización También se redujo significativamente en comparación con el convencional.<sup>(36)</sup>

Microsize en polvo. Por ejemplo, la sinterización de partículas de sílice ahumada de ~ 20 nm hasta la transparencia se logró a 1200 ° C [33] en comparación con las partículas de 1,6  $\mu\text{m}$ , lo que requiere hasta 1600 ° C para lograr transparencia [34]. Esta propiedad de sinterización única se atribuye a la gran área superficial de las nanopartículas que proporciona contactos de partícula más altos que las partículas convencionales. Además, las nanopartículas cerámicas también muestran una fragilidad reducida y una ductilidad mejorada. Estas interesantes propiedades hacen que los materiales fabricados a partir de cerámica nanométrica sean más confiables en comparación con las cerámicas convencionales.<sup>(40)</sup>

Propiedades ópticas.

Las nanopartículas de sílice han sido ampliamente estudiadas debido a varios fenómenos ópticos interesantes causados por defectos puntuales generados por cualquier defecto imperfecto en la red continua de  $\text{SiO}_4$ , incluyendo vacíos de oxígeno y de silicio. Numerosos defectos típicos para las nanopartículas de sílice, por ejemplo, los centros E' de superficie (vacíos paramagnéticos de oxígeno cargado positivamente,  $\equiv\text{Si} \cdot \text{Si}\equiv$ , o enlaces neutros colgantes Si,  $\equiv\text{Si} \cdot$ ), excitón atrapado por sí mismo (pares de electro-agujeros fotoexcitados) , Centros de agujeros de oxígeno no puente (NBOHC, enlaces de oxígeno colgantes,  $\equiv\text{Si-O}$ ), centros deficiente en oxígeno neutro (ODCs,  $\equiv\text{Si}$ -

Si $\equiv$ ), dos centros de pares de silicio coordinados ( $\equiv$ Si-O-Si-O-Si $\equiv$ ) especies relacionadas con el hidrógeno ( $\equiv$ Si-H y  $\equiv$ Si-OH), y las moléculas de O<sub>2</sub> intersticial<sup>(37-39)</sup>. Estos defectos puntuales también se pueden dividir en dos grupos: paramagnético y diamagnético. Los defectos paramagnéticos tienen absorción óptica que representa el nivel de energía medio ocupado en el intervalo de banda óptica. Por lo tanto, es posible la transición de agujeros o la transición de electrones a la banda de valencia. Los defectos diamagnéticos tienen banda de absorción asociada con la transición de electrones a la banda de conducción.<sup>(38)</sup> Estos defectos y su combinación son capaces de exhibir diversidad de bandas de absorción y PL en un amplio intervalo de longitud de onda, infrarrojo cercano, visible y ultravioleta (UV). Por lo tanto, la absorción óptica y la fotoluminiscencia (PL) se convierten en dos herramientas útiles para monitorear los cambios ópticos resultantes del defecto estructural en el volumen y la superficie de las nanopartículas.<sup>(31,34)</sup> Chen descubrió un cambio de azul único en la banda azul (2.8 eV) de los espectros de fotoluminiscencia (PL), mientras que el estudio del comportamiento PL de 7 y 15 nm de partículas de sílice. Se informó que el cambio de color azul se originó a partir de la recombinación electrón-agujero del excitón auto-atrapado (STE) en nanopartículas de sílice de tamaño más pequeño. Las bandas verde (2,35eV) y roja (1,9 eV) en los espectros PL se atribuyeron a las especies relacionadas con el hidrógeno y al oxígeno no puenteante en las nanopartículas de sílice, respectivamente. Esto demostró que el PL comportamiento se origina de la PL phonon asistida debido a la termalización del sistema de nanopartículas de sílice durante la irradiación con láser. Rao et al. informó que la anchura del pico de absorción UV-Vis a ~525 nm varía con el tamaño de partícula. El cambio se cree debido a las diferentes interacciones entre los diferentes tamaños de las nanopartículas de sílice. Sin embargo, no se elabora una clara comprensión de la relación entre el tamaño de partícula y las interacciones partícula-partícula.<sup>(36)</sup>

Las partículas de sílice organofuncionalizadas nanométricas se pueden obtener mediante un método de Stober modificado utilizando TEOS o APTES en etanol. La síntesis catalizada por trietanolamina de nanopartículas de sílice mesoporosa extremadamente pequeñas a través de un proceso específico de cocondensación con las nanopartículas de sílice se aplican ampliamente como rellenos en nanocompuestos de sílice-polímero.<sup>(43,44)</sup> La ruta más utilizada para sintetizar nanopartículas de sílice es el método sol-gel debido a su capacidad para producir monodispersión con nanopartículas de distribución estrecha en condiciones suaves. Sin embargo, un desafío crítico en la preparación de nanocompuestos es la homogeneidad en la mezcla entre el relleno y los componentes orgánicos.<sup>(40,42)</sup>

## JUSTIFICACIÓN

La enfermedad arterial periférica tiene una incidencia del 10% en pacientes menores de 70 años esta aumenta al 20% con la edad los pacientes presentan lesiones isquémicas dentro de las complicaciones, al momento de que el paciente se encuentre con una lesión isquémica con riesgo de no cicatrización se debe realizar un procedimiento de salvamento de la extremidad, siendo así necesaria la revascularización ya sea a través de un procedimiento de endovascular o bien un procedimiento de cirugía abierta un bypass de acuerdo a las características anatomofisiopatológicas del paciente, actualmente se realiza la revascularización de manera más sencilla utilizando las técnicas endovasculares, sin embargo aún no estamos exentos de complicaciones de las mismas y fallas del procedimiento.

Dentro de las medidas a cuidar en los pacientes revascularizados, está el cuidado de la herida que previamente estaba en un estado isquémico y actualmente se encuentra en un proceso de reperfusión. Este lecho quirúrgico tiene características especiales ya que se enfrenta al proceso de reperfusión así como a los factores de inflamación que anteriormente no estaba sometido, es relevante para el médico y para el paciente el cuidado de la herida, con adecuados agentes tanto antisépticos como aquellos que favorezcan a la cicatrización.

## **MATERIAL Y METÓDOS**

Se realizó un estudio prospectivo, controlado aleatorizado, donde se tomó una muestra de 60 pacientes con antecedente de enfermedad arterial periférica en una escala de Rutherford V, donde recientemente a máximo tres meses atrás fueron revascularizados de manera exitosa a través de angioplastias, donde se determinó al azar el tipo de terapia tópica a utilizar en los pacientes. En el estudio se tomaron como criterios de inclusión a todos los pacientes con enfermedad arterial crónica revascularizados, que tengan lesiones isquémicas en resolución con angioplastias exitosas. En estadio de Rutherford V, con necesidad de curaciones de una lesión isquémica. Se tomó criterio de exclusión a aquellos que no aceptaron la aplicación de nanopartículas, pacientes en estado grave, en internamiento por deterioro de alguna enfermedad crónica importante, pacientes con angioplastia no exitosa, pacientes con infección activa. Con estadio de Rutherford VI. Se tomaron como criterios de eliminación aquellos pacientes que presentaron alguna comorbilidad que le llevara al internamiento por gravedad o defunción y pacientes con discontinuidad a tratamiento. Se tomaron como variables la edad, el género del paciente, la localización de las heridas, los diámetros y longitudes de la herida así como la profundidad de la misma, tomando reportes al inicio a los 20 días y a los 3 y 6 meses; se tomaron controles de cultivo al inicio de la investigación de tal manera que los pacientes que resultaron con colonización positiva, se otorgó el antibiótico específico, así mismo en aquellos que presentaron datos de infección franca en caso de no presentar mejoría clínica, se excluyó del trabajo.

## RESULTADOS

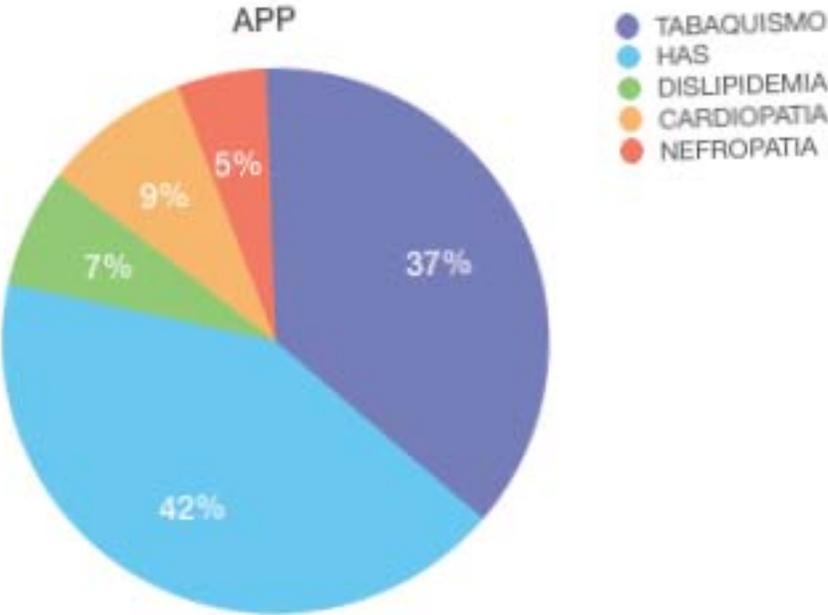
Se tomaron como variables la edad, el género del paciente, los antecedentes personales patológicos de importancia para la enfermedad arterial. Observando que se tuvo una prevalencia de pacientes con antecedente de hipertensión arterial periférica vs otras patologías. Así mismo encontramos prevalencia en el género masculino y predominio con antecedente de tabaquismo. Se encontró que la mayoría de los pacientes ya tenían procedimientos previos ya sea por úlcera previa o bien procedimiento de amputación.

La media en donde se observó que se realizó la angioplastia en los pacientes del grupo A como del grupo B fue a los 15 días previos al inicio del manejo y evaluación de las lesiones arteriales.

**TABLA 1. Características demográficas y de las afecciones por grupos comparados**

	<b>GRUPO A (n:30)</b>	<b>GRUPO B (n:30)</b>	<b>P</b>
<b>Edad</b>	57+-10	58+-7	0,94
<b>Masculino</b>	18(88)	22(75)	0,21
<b>Femenino</b>	12(12)	8(25)	0,21
<b>Antecedentes n(%)</b>			
<b>Tabaquismo</b>	21(55)	21(55)	1
<b>Hipertensión arterial</b>	4(20)	13(65)	0,01*
<b>Dislipidemia</b>	4(20)	4(20)	1
<b>Cardiopatía</b>	5(25)	5(25)	1
<b>Nefropatía</b>	2(10)	2(10)	1
<b>Retinopatía</b>	11(55)	9(45)	0,52
<b>EVP</b>	30(50)	30(50)	0,51
<b>ACV</b>	1(5)	0	0,31
<b>Amputación</b>	10(50)	9(45)	0,52
<b>Úlcera previa</b>	15(75)	14(70)	0,72
<b>Tiempo de la angioplastia días</b>	1-44	45-90	0,1
ACV: accidente vascular cerebral	EVP: enfermedad vascular periférica	*Diferencias significativas	

TABLA 1. Características demográficas y de las afecciones por grupos comparados







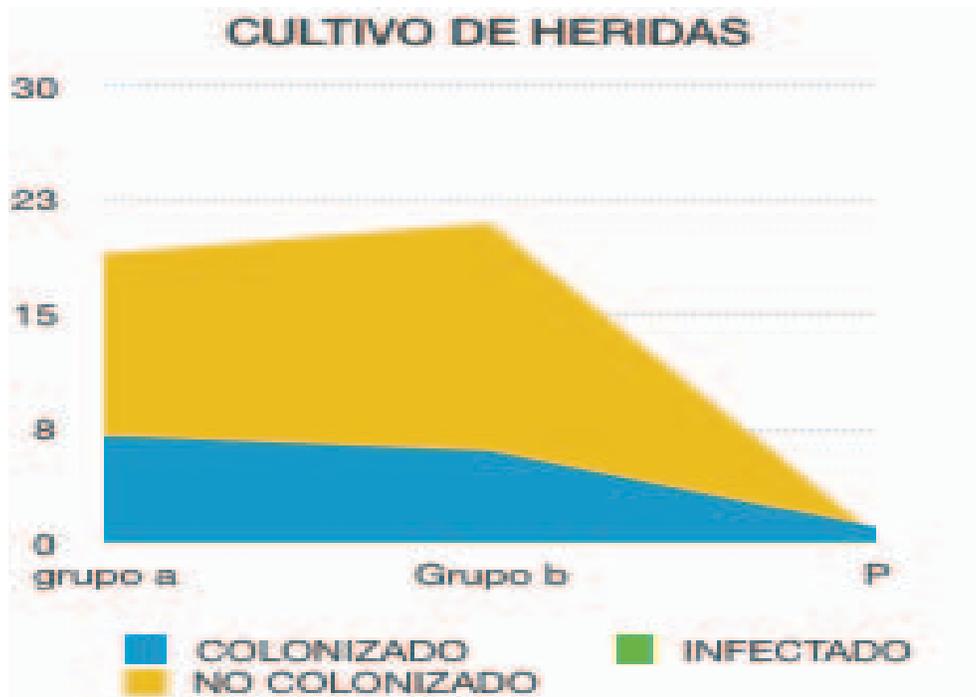


AbDvWTw b AéAwTéVp 1B3 b3a bñ-áé-á1N 3bjwA; jwA Téj ab3wA. bTW3bA-éWA ácpj j á Aán TwAéA-bñ3b10w 1béf éA. wAéWbDTW-wj wDvTwWAbj b3á é. b éNT1-éj á AN éñwV x b wf 3bW; éD áá áv Téj ab3wA j wDA2éj á A Tw3áá é bA éNf w3vWTw3 j 1éD3 Wj á abWA -V-éN abA-w3Tbj Rj w b0wDj á A b3-w3 Téj ab3wA q b0wWf D 3A bNf éWw éD-bVM áéWbD b3-1. áv3b wN; b A1b0w j 1DwbAj wA-V A. wé1A é3PzbW é3j wDA2é. é3bA D3 w3vWTw3

E - YRH ÓMFMPOI

	0- ZH J	0- ZH J	Z
- YRH RJ FROY			
MPOI THYJ POCOI			
MPOI RJ ÉMΓOCOI			
MPOI JH RJ ÉMΓOCOI			
- YRH TMB RJ OY			
Ó:OI F MPOI THYJ POCOI			
MPOI RJ ÉMΓOCOI			
MPOI JH RJ ÉMΓOCOI			

- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 
- 



- 
- 
- 
- 
- 
-

## ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

El análisis de los resultados obtenidos contrasta la hipótesis de que la utilización de nanopartículas es más efectiva que el hialuronato de zinc, no se observa diferencia significativa en el tiempo de cicatrización, así mismo tampoco se observó en los grupos diferencia en la colonización bacteriana, es decir se obtuvieron cultivos positivos al inicio y al término del estudio, arrojando así que las sustancias utilizadas muy probablemente no son bacteriostáticas.

Algo a considerar es que se perdieron pacientes en el transcurso del estudio por complicaciones de las enfermedades concomitantes que tenían los pacientes, así como por mala evolución de la lesión isquémica y presentaron infección de las mismas teniendo que abandonar el grupo.

El cuidado de las heridas por isquemia en pacientes revascularizados debe ser motivo de importancia y no dejarlo atrás ni por el médico ni por el paciente ya que es una condición que puede poner en peligro la extremidad aun ya estando revascularizada.

Gracias a este estudio podemos considerar el realizar un estudio de seguimiento al mismo donde se incluyan más pacientes y se verifique su estado de salud, considerando posibles sesgos como estado nutricional, tomando en cuenta parámetros de laboratorio, así mismo integrar si los pacientes con antecedentes de diabetes o de insuficiencia renal crónica presentan control metabólico o no, de tal manera que se considere al estado nutricional como un factor de sesgo importante.

Finalmente el presente estudio se realizó con fines de determinar si alguno de los agentes utilizados es más efectivo que otro, habría que considerar un estudio en el que se involucre un estudio control donde se maneje únicamente solución y jabón antiséptico, para valorar la cicatrización en tiempo y en recurrencias de infección.

## CONCLUSIONES

Se espera con este estudio comenzar a considerar la importancia de los cuidados de la herida en los pacientes revascularizados, ya que el proceso de infección genera el mayor índice de amputación a pesar de estar el lecho con adecuada perfusión. Esperamos de tal manera se concientice sobre la necesidad de realizar un estudio de seguimiento con mayor número de pacientes y se pueda realizar una continua evaluación, analizando las características específicas de cada substancia que ayuda a la cicatrización, y en un futuro poder determinar las características verídicas de los coadyuvantes para la cicatrización.

Al finalizar la semana 12 de seguimiento cicatrizaron un total de 17 pacientes de 22 pacientes del grupo A, de tratamiento con hialuronato de zinc, frente a 15 pacientes del grupo 2 ( $p < 0.001$ ). La media de tiempo de cicatrización fue de 34.4  $\pm$  12 días en el grupo A y de 51  $\pm$  10 días en el grupo 2 ( $p < 0.01$ ).

En conclusión consideramos necesario realizar un estudio donde se consideren los antecedentes personales patológicos de los pacientes para poder así tener un estudio con disminución de los sesgos, así mismo para que no exista pérdida de los pacientes durante el estudio por complicaciones de otras patologías.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Lozano Sánchez FS. La aterosclerosis: ¿una enfermedad reciente? *Angiología*. 2014. Elsevier España,
- 2.- Criqui MH, Fronek A, Barrett-Connor E, Klauber MR, Gabriel S, Goodman D. The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation*. 1985;71:510-51.
3. Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation*. 2004;110:738-43.
4. Norgren L, Hiatt W, Dormandy J, Nehler M, Harris K, Fowkes F. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33:S1-S75.
5. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 2003;290:898-904.
6. Greenland P, Knoll MD, Stamler J, et al. Major risk factors as antecedents of fatal and nonfatal coronary heart disease events. *JAMA*. 2003;290:891-7.
7. Hirsch AT, Treat-Jacobson D, Lando HA, Neaton JD, Dyer AR, Garside DB, et al. The role of tobacco cessation, antiplatelet and lipid-lowering therapies in the treatment of peripheral arterial disease. *Vasc Med*. 1997;2:243-51.
8. Jonason T, Bergstrom R. Cessation of smoking in patients with intermittent claudication. *Acta Med Scand*. 1987;221:253-60.
9. Aum C, Rpey CJ. Normal Cutaneous Wound Healing: Clinical Correlation with Cellular and Molecular Events. *Dermatol Surg*. 2005;31:674-86.
10. Robert L, Labat-Robert J, Robert A. Physiology of skin aging. *Clin Plast Surg*. 2012;39(1):1-8..
11. Falanga V. The chronic wound: impaired healing and solutions in the context of wound bed preparation. *Blood Cells Mol Dis*. 2004;32:88-94.
12. Chamorro J, Cerón E, Fernández F. Úlceras por presión. *Nutrición Clínica en Medicina*. 2008;2:65-84.
13. Assimacopoulos D. Wound healing promotion by the use of negative electric current. *Am Surg*. 1968;34(6):423-31.
14. Leyva Pereira L. Anatomía patológica de las heridas y tratamiento de ellas. *Rev. Fac. Med*. 1940;9(5):274-82
15. Graumlich J, Blough L, McLaughlin R et al. Healing pressure ulcers with collagen or hydrocolloid: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(2):147-54.
16. Ayello E, Cuddigan J. Debridement: controlling the necrotic/ cellular burden. *Adv Skin Wound Care*. 2004;17(2):66-75.
17. Palmier S, Trial C. Use of high-pressure waterjets in wound debridement. *Surgery in wounds*. 2004:72-6.
18. 2. Martínez de Jesús FR, Sosa-Cruz Andrés. Amputaciones secundarias por pie del diabético. Edad y lesión contra lateral. *Rev. Méd. IMSS* 2001; 39: 445-52.
19. Vázquez JR, Short B, Findlow AH, Nixon BP, Boulton JM, Armstrong DG. Outcomes of hyaluronan therapy in diabetic foot wounds. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 59: 123-7.
20. Programa Institucional para la prevención y control de la diabetes *mellitus*. Dirección de Prestaciones Médicas. IMSS 1999. Pág. 181-3.
21. Pecoraro RE, Reiber GE, Burgess EM. Pathways to diabetic limb amputations: basis for prevention. *Diabetes Care* 1990; 13: 513

22. Hakanson L, Hallgaren R, Venge P. Regulation of granulocyte function by hyaluronic acid (in vitro and in vivo effects on phagocytosis, locomotion and metabolism. *J Clin Invest* 1980; 66: 298-305
23. Abantagelo G, Martelli M, Vecchia P. Healing of hyaluronic acid-enriched wounds: histological observations. *J Surg Res* 1983; 35:
24. Turley EA, Torrance J. Localization of hyaluronate and hyaluronate-binding protein on motile and non-motile fibroblasts. *Exp Cell Res* 1984; 16: 17-28.
25. Brecht M, Mayer U, Schlosser E, Prehm P. Increased hyaluronase synthesis is required for fibroblast detachment and mitosis. *Biochem J* 1986; 239: 445-50.
26. Heldin P, Laurent Tc, Heldin CH. Effects of growth factors on hyaluronan synthesis in cultured human fibroblasts. *Biochem J* 1989; 258: 919-22
27. Hiro D, Ito A, Matsuta K, Mori Y. Hyaluronic acid is an endogenous inducer of interleukin-1 production by human monocytes and rabbit macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 1986; 140: 715-22.
28. Brecht M, Mayer U, Schlosser R, Prehm P. Increased hyaluronate synthesis is required for fibroblast detachment and mitosis. *Biochem J* 1986; 239: 445-50.
29. Prehm P. Inhibition of hyaluronate synthesis. *Biochem J* 1985; 225: 699-705.
30. Study of the formation of silicoaluminates by the sol-gel method by means IR, DTA and TGA. T. López, M. Asomoza, L. Razo, R. Gómez. *J. Non Cryst. Solids*, 108 (1989) 45.
31. Effect of hydrolysis catalyst and thermal treatment on titania synthesis via sol-gel. T. López, E. Sanchez. *React. Kinet and Catal. Lett.* 48 (1992) 295.
32. Hydrolysis catalyst effect on sol-gel silica structure. M. Asomoza, M. P. Dominguez, S. Solís, V. H. Lara, P. Bosch and T. Lopez. *Mat. Lett.* 36 (1998) 249.
33. Effect of sulfation methods on TiO<sub>2</sub>-SiO<sub>2</sub> sol-gel catalysts. T. Lopez, R. Gomez, J. Navarrete, E. Lopez-Salinas, F. Tzompantzi, M. E. Llanos. *Appl. Catal.* 197 (2000) 107.
34. E.coli genetically modified and encapsulated in sol-gel silica. G. Aguirre, T. López, P. Quintana, D. Aguilar, A. Ortega. *Kluwer Academic Publisher Book. EDITORS: T. López, D.Avnir, M.Aegerter. Published in (Eds.) 2003, 472p., Hardcover ISBN: 1-4020-7458-1*
35. Thermal Characterization of Agar Encapsulated in TiO<sub>2</sub> Sol-Gel. T. Lopez, M. Picquart, G. Aguirre, G. Arriola, Y. Freile, D. H. Aguilar, P. Quintana, J. J. Alvarado-Gil, and F. M. Vargas-Luna. *International Journal of Thermophysics.* 25 (2004) 5.
36. Thermal characterization during dehydration of nitrifying and denitrifying microbiological mud encapsulated in silica gel. G. Aguirre, G. Arriola, J. Gómez-Hernández, T. López, M. Picquart, D.H. Aguilar, P. Quintana, J.J. Alvarado-Gil *Thermochimica Acta*, 421 (2004) 211-215
37. Antibacterial activity of montmorillonites modified with silver. S.M. Magaña, P. Quintana, D.H. Aguilar, J.A. Toledo, Angeles-Chávez, M.A. Cortés, L. León, Y. Freile-Pelegrín, T. Lopez, R.M. Torres Sanchez. *J. Molecular Catalysis (En Prensa)*.
38. Precursor effect on hydrotalcites synthesized by the sol-gel method. T. López, P. Bosch, M. Asomoza, E. Ramos and R. Gómez. *Sol-gel Sci. and Tech. (ACS)* 55 (1995) 77.
39. Synthesis and characterization of TiO<sub>2</sub>-SiO<sub>2</sub> sol-gel: superficial acidity. T. López, J. Navarrete, R. Gómez. *Sol-gel Sci. and Tech. (ACS)* 55 (1995) 147.
40. Propiedades catalíticas de sólidos superácidos titania-silice sol-gel. T. López, F. Tzompantzi, M. Asomoza, R. Gómez, J. Navarrete. M. E. Llanos, E. López-Salinas. *Actas del XV Congreso Iberoamericano de Catálisis*, (1998) 431.
41. Catalizadores Au/TiO<sub>2</sub>-SiO<sub>2</sub> Sol-Gel; Estudio prospectivo. J. Navarrete, E. Ortiz-Islas, E. López-Salinas, T. López. *Proc. XVII Symp. Iberoamericano de Catal. J. M. Orfao, J. L. Faria, J. L. Figueiredo Eds. FEUP Ed. P 697 (2000)*.
42. E.coli atrapada en sílice sol-gel material con potenciales aplicaciones en biocatálisis. G. Aguirre, T. López, R. Gómez, P. Quintana, D. Aguilar y A. Ortega. *XVIII Simposio Iberoamericano de Catálisis. Proc. XVIII Symp. Iberoamericano de Catal. Ed. p. 1263 (2002)*
43. Krokowicz L, Tomczak H, Bobkiewicz A, Mackiewicz J, Marciniak R, Drews M, Banasiewicz T. In Vitro Studies of Antibacterial and Antifungal Wound Dressings Comprising H<sub>2</sub>TiO<sub>3</sub> and SiO<sub>2</sub> Nanoparticles. *Pol J Microbiol.* 2015;64(2):137