

Uso de la nanopartícula de $\text{SiO}_2\text{-TiO}_2$ en el tratamiento de úlceras en pie diabético: comunicación preliminar

Tessy López Göerne^a, Citlali Ekaterina Rodríguez Pérez^b, Rafael Álvarez Cordero^c



Fotos: cortesía de los autores



Resumen

Una de las complicaciones más graves de la diabetes mellitus es el pie diabético, que resulta de la suma de factores como: macroangiopatía, microangiopatía y neuropatía que disminuyen el flujo vascular y causan pequeñas lesiones que rápidamente progresan a úlceras y pueden abarcar todos los tejidos; la clasificación de Wagner¹ señala cómo se puede progresar de una pequeña lesión superficial a una profunda, y que se extienda a los tejidos profundos: tendones, músculos y aún hueso, y dañar gravemente la salud, con inminencia de muerte por sepsis.

El tratamiento convencional tiene buenos resultados en general, pero requiere un cuidadoso programa de atención local, protección de mayores lesiones, antibióticos, etc., y si no hay resultado, puede terminar en amputación.

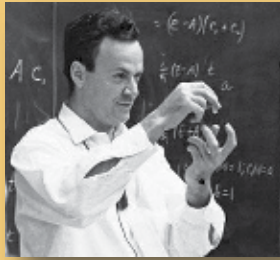
La utilización de nanopartículas de óxidos metálicos, que consisten de dióxido de silicio (SiO_2) y dióxido de titanio (TiO_2), preparadas mediante la técnica sol-gel, pueden ofrecer una alternativa viable en el tratamiento de la úlcera diabética, debido a un mecanismo que permite mantenerla seca y, al

^aFundadora y directora de los laboratorios de Nanomedicina y Nanotecnología. Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco e Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez"(INNN-MVS). México, DF.

^bInvestigadora en Ciencias Médicas. Laboratorio de Nanotecnología del INNN "MVS". México, DF.

^cTitular del Diplomado de Posgrado Manejo Multidisciplinario de Sobrepeso, Obesidad y Síndrome Metabólico. División de Posgrado. Facultad de Medicina. UNAM. México, DF.

Correspondencia: Dr. Rafael Álvarez Cordero
Correo electrónico: raalvare2009@hotmail.com



“¿Qué pasaría si nosotros pudiéramos arreglar los átomos?”
–Richard Feynman–

Arquitectura supramolecular
Acomodo de los átomos

El proceso sol-gel



Figura 1. Obtención de nanopartículas por el método sol-gel.

mismo tiempo, inhibe el crecimiento de bacterias mediante un efecto biocatalítico².

Para evaluar el uso de estas nanopartículas en el pie diabético, se realizó un protocolo de investigación en un grupo de pacientes que acuden al Centro Especializado en la Atención del Paciente Diabético “Dr. Manuel González Rivera”, dependiente de la Secretaría de Salud del Distrito Federal; este protocolo fue aprobado por la Dirección de Enseñanza e Investigación de la propia Secretaría, con el número de registro 101/100/014/13.

Se estudió a 62 pacientes con diversas formas de úlcera diabética y se aplicaron las nanopartículas haciendo una curación cada 48 horas, fueron evaluadas con fotografías seriadas y cultivos de la úlcera. Todos los pacientes que recibieron el tratamiento lograron la curación, con desaparición de las úlceras y cicatrización satisfactoria.

Conclusión: La aplicación tópica de las nanopartículas de

SiO₂ y TiO₂ parece ser de utilidad en el tratamiento de la úlcera diabética.

Palabras clave: Pie diabético, úlcera, nanopartículas de dióxido de silicio (SiO₂) y dióxido de titanio (TiO₂).

Using SiO₂- TiO₂ nanoparticle in the treatment of diabetic foot ulcers: preliminary communication
Abstract

One of the most severe complications of diabetes mellitus is the diabetic foot, which is the sum of macroangiopathy, microangiopathy and neuropathy, which leads to low vascular flow, and development of lesions which rapidly progress to ulcer and may attain all tissues; the Wagner classification¹ shows how a little superficial lesion may affect all tissues: tendons, muscles and even bones, to severely affect the general health and may end on death by sepsis.

The conventional treatment has good results, but requires a careful program of local attention, protection from larger lesions, antibiotics, etc., and if does not have good results, may ends on foot amputation.

The use of nanoparticles of metallic oxides, silicium dioxide and titanium dioxide, prepared by the sol-gel technique, may offer a viable alternative for diabetic ulcer treatment due a mechanism which allows to keep it dry and at the same time, inhibit bacterial growing through a biocatalytic effect².

To evaluate the use of these nanoparticles in diabetic foot, a research protocol was established in a group of diabetic patients who attend to the Center Specialized on Handling of the Diabetic Patient from Mexico City of Secretary of Health; this protocol was approved by the Educations and Research Direction of the Secretary of Health.

62 diabetic patient with diabetic ulcers of different degree were studied; the nanoparticles were applied every 48 hours and evaluated with photos and bacterial cultures. All patients who received the complete treatment healed their ulcers, with satisfactory healing.

Conclusion: The topical application of metallic oxides nanoparticles seems to be useful in the treatment of diabetic ulcers.

Key words: Diabetic foot, ulcer, SiO_2 - TiO_2 nanoparticle.

ANTECEDENTES

Uno de los problemas más graves que sufren los pacientes con diabetes mellitus es el pie diabético. Las alteraciones metabólicas que determinan macro y micro angiopatías en todo el organismo, unidas a la neuropatía que ocasiona insensibilidad en las extremidades inferiores, da lugar a lesiones por compresión en la planta del pie, orfejos, etc., que progresan a una pequeña úlcera, que de inmediato es colonizada por microorganismos; esta lesión se extiende rápidamente a los tejidos profundos: grasa subcutánea, tendones, músculos e incluso los huesos.

La clasificación de Wagner¹ habla de 5 etapas: úlcera superficial, úlcera profunda, úlcera profunda con abscesos y aún osteomielitis, gangrena limitada y gangrena extensa, que requiere amputación a riesgo de amenazar la vida del individuo por sepsis.

El tratamiento debe ser el control adecuado de la glucemia, hábitos saludables de cuidado de la



Fotos: cortesía de los autores

Figura 2. Limpieza y desbridación de la úlcera diabética.

El pie diabético es uno de los problemas más graves que sufren los pacientes con diabetes mellitus. Las alteraciones metabólicas que determinan macro y micro angiopatías en todo el organismo, unidas a la neuropatía que ocasiona insensibilidad en las extremidades inferiores, da lugar a lesiones por compresión en la planta del pie, orfejos, etc., que progresan a una pequeña úlcera, que de inmediato es colonizada por microorganismos; esta lesión se extiende rápidamente a los tejidos profundos: grasa subcutánea, tendones, músculos e incluso los huesos.

piel, en especial de los pies, y descubrimiento oportuno de pequeñas lesiones para que no progresen; desafortunadamente, muchos pacientes permiten que las lesiones ulcerosas del pie progresen y llegan a consulta con problemas verdaderamente graves;

el tratamiento con antibióticos y cuidados locales puede ser de utilidad.

En los laboratorios de Nanotecnología y Nanomedicina de la Universidad Autónoma Metropolitana, campus Xochimilco, y en el Instituto de Neurología y Neurocirugía “Dr. Manuel Velasco Suárez” de la Secretaría de Salud, se han realizado diversos estudios en materia de nanotecnología con el objetivo de desarrollar y caracterizar materiales a escala nano y, al mismo tiempo, evaluar sus efectos biológicos y farmacológicos así como sus aplicaciones médicas, estos materiales son las nanopartículas (unidad que corresponde a la millonésima parte de un milímetro o a la mil millonésima parte de un metro), ya que se sabe desde el siglo pasado que, cuando tienen esas dimensiones, los compuestos

tienen un comportamiento muy diferente a los compuestos originales, y su utilidad en medicina puede ser muy grande.

OBJETIVO

Evaluar la eficacia terapéutica de la aplicación de las nanopartículas de $\text{SiO}_2\text{-TiO}_2$ como tratamiento alternativo para el cierre de heridas de pacientes diabéticos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes que acuden al Centro Especializado en la Atención del Paciente Diabético “Dr. Manuel González Rivera” de la Secretaría de Salud del Distrito Federal, portadores de diversas formas de úlcera diabética.



Figura 3. Aplicación de las nanopartículas $\text{SiO}_2\text{-TiO}_2$.



Fotos: cortesía de los autores

Figura 4. Evolución progresiva hacia la cicatrización.

Criterios de inclusión: pacientes diabéticos, con un control aceptable de su diabetes (glucosa 100-180, hemoglobina glucosilada < 6.5), dispuestos a seguir el tratamiento, y que lo hayan autorizado con la firma del documento de Consentimiento Informado.

El procedimiento realizado fue: historia clínica completa, valoración bioquímica (biometría hemática, química sanguínea y hemoglobina glucosilada), evaluación de la lesión, toma de muestras para el cultivo de microorganismos, limpieza y debridación de la lesión, aplicación de las nanopartículas en forma directa sobre las lesiones, protección con gasa y vendaje, con repetición del procedimiento cada 48 horas; evaluación periódica, fotografías y evaluación final. Durante el tratamiento, los pacientes siguieron el control integral y tratamiento de su diabetes.

RESULTADOS

Para la realización de este trabajo, se estudiaron 62 pacientes: 47 era del sexo masculino y 15 del

sexo femenino, con una edad mínima de 21 años, y máxima de 83 años; tiempo de evolución era de 1 mes a 2 años. Todos los pacientes fueron evaluados dependiendo de su caso.

Cultivos: se encontraron microorganismos en la mayoría de los casos, y en muchos de ellos se presentaron 2 o 3 microorganismos: *Escherichia Coli*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus lentus*, *Staphylococcus lugdunensis*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Bacteroides fragilis*, *Buttiauxella agrestis*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomona aeurogenosa*, *Pseudomona fluorescens*, *Raoutella omithinolytica*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans*.

Un total de 55 pacientes terminaron y toleraron bien su tratamiento, en todos ellos la evolución fue favorable, no se observaron o se informaron efectos colaterales locales o generales por la aplicación de las nanopartículas.



Figura 5. Lesión extensa del dorso del pie.

Las primeras observaciones mostraron la herida seca o con menor secreción, desaparecieron las áreas necróticas, evidencia de tejido de granulación, la coloración de la zona mejoró, bajó el edema perilesional con la progresión hacia la cicatrización, los cultivos al terminar el tratamiento fueron negativos y la apariencia del pie diabético fue más sana; 7 pacientes no terminaron su tratamiento porque dejaron de asistir al Centro, uno de ellos debido a muerte por infarto del miocardio.

CONCLUSIÓN

La diabetes mellitus es una de las enfermedades más graves y generalizadas en México y en el mundo; se estima que cada año fallecen 371 millones de individuos por esta causa³, y que en el continente americano el problema sigue avanzando⁴. Se calcula que en México, de 10 a 11 millones de individuos padecen diabetes y que más del 50 por ciento no lo saben; además, de quienes sí saben que padecen la enfermedad, sólo del 28 al 39 por ciento toman las medidas necesarias para controlarla.

El pie diabético es una de las complicaciones más graves y representa el 17 por ciento de todas las complicaciones de la enfermedad; la combinación de neuropatía, micro y macroangiopatía, da por resultado la progresión de una pequeña lesión a lesiones más grandes que pueden terminar con la

gangrena del pie, tanto así que el 80 por ciento de todas las amputaciones de miembros inferiores se debe a complicaciones de la diabetes¹. Su tratamiento requiere de una atención constante, prevención de las lesiones, por pequeñas que sean, en el pie, y limpieza, debridación, tratamiento con antibiótico y protección de zonas de presión en el pie.

La nanotecnología nació en el siglo pasado gracias a muchos investigadores, entre los que destaca Richard Phillips Feynman, premio Nobel de Física 1965, no sólo por la forma como concibió y describió la composición de la materia, sino por la forma por demás didáctica que tenía para explicar las revolucionarias teorías⁵.

La nanotecnología es la manipulación de la materia a escala atómica, molecular y supramolecular; tiene por objeto manipular en forma precisa los átomos y moléculas para la fabricación de productos a nanoescala, lo que se llama nanotecnología molecular. Nano es un prefijo griego que indica una medida ($10^{-9} = 0,000\ 000\ 001$), la millonésima parte de un milímetro; de manera que la nanotecnología se caracteriza por ser un campo multidisciplinario cuyas actividades están relacionadas exclusivamente por la escala infinitamente pequeña de la materia con la que trabaja, y es hoy un campo muy amplio, que incluye diferentes disciplinas como la ciencia de superficies, la química orgánica, la biología mo-



Fotos: cortesía de los autores

Figura 6. Lesión con gran edema presional.

lecular, la física de los semiconductores, la micro-fabricación, hasta el autoensamblaje molecular, el desarrollo de nuevos materiales con dimensiones en nanoescala hasta llegar al control directo de la materia a escala atómica.

Esta es una comunicación preliminar de un amplio proyecto de investigación que forma parte del trabajo de los Laboratorios de Nanomedicina y Nanotecnología fundados por la Dra. Tessy López Göerne en la Universidad Autónoma Metropolitana, campus Xochimilco, y en el laboratorio del Instituto de Neurología y Neurocirugía “Dr. Manuel Velasco Suárez” de la Secretaría de Salud.

En dichos laboratorios se ha perfeccionado desde hace tiempo la técnica sol-gel⁶, que es un método para obtener micelas formadas por nanopartículas de óxidos de cualquier metal. El proceso sol-gel es la transferencia de una suspensión coloidal formada por partículas tan pequeñas como armstrongs, y du-

La nanotecnología es la manipulación de la materia a escala atómica, molecular y supramolecular; tiene por objeto manipular en forma precisa los átomos y moléculas para la fabricación de productos a nanoescala, lo que se llama nanotecnología molecular. Nano es un prefijo griego que indica una medida ($10^{-9} = 0,000\ 000\ 001$), la millonésima parte de un milímetro; de manera que la nanotecnología se caracteriza por ser un campo multidisciplinario cuyas actividades están relacionadas exclusivamente por la escala infinitamente pequeña de la materia con la que trabaja, y es hoy un campo muy amplio, que incluye diferentes disciplinas como la ciencia de superficies, la química orgánica, la biología molecular, la física de los semiconductores, la microfabricación, hasta el autoensamblaje molecular, el desarrollo de nuevos materiales con dimensiones en nanoescala hasta llegar al control directo de la materia a escala atómica.

rante el tiempo de gelación se aglomeran y forman un gel que al secarse al vacío tiene la forma de polvo, el cual es manipulable para diversos fines (**figura 1**).

La utilización de nanopartículas de óxidos metálicos preparadas mediante la técnica sol-gel, fue utilizada en esta serie de pacientes con complicaciones de pie diabético, y se pudo corroborar tanto la acción “deseccante” de las úlceras como la eliminación de los microorganismos que se encontraban en las lesiones^{7,8}.

Con esta comunicación preliminar se puede considerar que la utilización de estas nanopartículas parece ofrecer una alternativa viable, fácil y sin com-

plicaciones para tratar la úlcera diabética, evitar la amputación de los miembros afectados y dar una mejor calidad de vida al paciente diabético; sin embargo, es preciso insistir en que éste es un estudio inicial, ya que al parecer no hay publicaciones al respecto; evidentemente se requerirá: a) aumentar el número de pacientes atendidos, posiblemente clasificando las lesiones según la escala de Wagner, b) observar la evolución a largo plazo de los miembros con úlcera diabética tratados por este método, y c) hacer un estudio comparativo con los tratamientos convencionales para poder tener conclusiones con validez estadística.

Es preciso considerar que la nanomedicina es un campo muy nuevo y forma parte del desarrollo de la medicina del siglo XXI; es preciso seguir haciendo estudios muy detallados para entender los mecanismos de acción de las nanopartículas^{7,8}. ●

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wagner FW. Supplement: algorithms of foot Care. En: The Diabetic Foot. 3rd. Ed., 1983, 291-302.
2. Lopez T, Gómez J, Navarrete E, et al. Effect of sulfation methods to TiO₂-SiO₂ sol/gel catalysts. Applied Catalysis. 2000;17:219.
3. INEGI. Las estadísticas de diabetes en el Día Mundial de la Diabetes. Disponible en: www.fmdiabetes.org.
4. Organización Panamericana de la Salud. La diabetes muestra una tendencia creciente en las Américas. 10 septiembre, 2013. Disponible en: www.PAHO.org
5. Feynman RR. "Plenty of room at the bottom". Conferencia magistral realizada en la American Physical Society en 1959.
6. Hench LL, West JK. The sol-gel process. Chemical Reviews. 1990;90:33.
7. López Göerne TM. (2013). Nanomedicina catalítica: Ciencia y cáncer. Ed. Arkhé.
8. López Göerne TM. (2011). Nanotecnología y Nanomedicina: La ciencia del futuro... Hoy. Ed. Arkhé.



Figura 7. Lesión múltiple con abscesos plantares.