ISSN: 2448-8461

RECONSTRUYENDO HERIDAS CON PEQUEÑOS AYUDANTES DE LA NATURALEZA: LAS NANOESTRUCTURAS Y LOS EXTRACTOS VEGETALES COMO VENDAJES REVOLUCIONARIOS

Britania Janet Gutiérrez Rafael[1], Elizabeth Vargas Anaya[1], Jonathan Hillel De La Cruz San Juan[1], Omar Montes Narváez[2], Marcos García Juárez[3], Orlando Zaca Morán[1] y Valentín López Gayou[1]*

[1] Instituto Politécnico Nacional, Centro de Investigación en Biotecnología Aplicada, Carretera Estatal Santa Inés Tecuexcomac- Tepetitla, km 1.5, Tepetitla de Lardizábal, Tlaxcala, C.P. 90700, México.

[2] Doctorado en Ciencias Biológicas, Universidad Autónoma de Tlaxcala, Tlaxcala, 90000, México.

[3] Centro de Investigación en Reproducción Animal, Universidad Autónoma de Tlaxcala-CINVESTAV, Plaza Hidalgo S/N. San Nicolas Panotla, C.P. 90140, Tlaxcala, México.

*Autor de correspondencia: valgayou@hotmail.com

ISSN: 2448-8461

RESUMEN

La curación de heridas es un proceso complejo que puede verse comprometido por infecciones o un suministro sanguíneo inadecuado. Los apósitos tradicionales, aunque económicos, no promueven activamente la cicatrización y no ofrecen protección frente a la entrada de patógenos. Lo anterior genera la necesidad de tener apósitos que mantengan la humedad, que permitan el intercambio de gases, que promuevan la regeneración celular y prevengan infecciones para evitar las complicaciones de una herida crónica. Los productos naturales y metabolitos secundarios de plantas medicinales se han utilizado a lo largo de la historia para el tratamiento de heridas gracias a sus propiedades antimicrobianas, antioxidantes y cicatrizantes. La nanotecnología y la ingeniería de tejidos desarrollan estrategias para incorporar estos beneficios en una matriz polimérica que emule las condiciones de una matriz extracelular mediante técnicas como el electrohilado, que es una técnica común para producir nanofibras. El Laboratorio de Nanobiotecnología y Biosensores del CIBA-IPN Tlaxcala está desarrollando apósitos electrohilados que incorporan extractos de plantas medicinales, mostrando efectos favorables en modelos murinos. La combinación de nanotecnología y productos naturales es muy prometedora para mejorar el proceso de curación de heridas y la calidad de vida de los pacientes.

Palabras clave: Nanotecnología, productos naturales, cicatrización, electrohilado

ABSTRACT

Wound healing is a complex process that it can be compromised by infections or insufficient blood supply. Traditional dressings, while economical, do not actively promote healing and may allow bacterial entry. This requires dressings that maintain moisture, allow gas exchange, promote cell regeneration, and prevent infections to avoid the chronic wound complications. Natural products and secondary metabolites from medicinal plants have been used throughout history to treat wounds due to their antimicrobial, antioxidant, and healing properties. Nanotechnology and tissue engineering are developing strategies to incorporate these benefits into a polymeric matrix that emulates the conditions of an extracellular matrix using techniques such as electrospinning, a common technique for producing nanofibers. The Laboratory of Nanobiotechnology and Biosensors at CIBA-IPN Tlaxcala is developing electrospun dressings incorporating medicinal plant extracts, showing favorable effects in murine models. The combination of nanotechnology and natural products holds great promise for improving wound healing and patient quality of life.

1 Introducción

Una herida es una ruptura en la continuidad de la piel que puede ser causada por traumatismos como quemaduras, cortes, raspones, exposición a temperaturas extremas, daño químico y daño por radiación; todas estas son lesiones en la piel que activan un proceso natural de curación en nuestro cuerpo llamado cicatrización.

En las heridas provocadas por corte, este proceso se divide en 4 fases que se sobreponen en el tiempo: la hemostasia, inflamación, proliferación y remodelación. Dentro de los primeros 15 minutos se activa la hemostasia, en la que se detiene el sangrado mediante la contracción de los vasos sanguíneos y la formación de coágulos. Esta etapa es muy breve y suele considerarse como parte de la siguiente fase: la inflamación, en la cual las células inmunes llegan al sitio de la herida para limpiar los restos de tejido dañado y prevenir infecciones. Después sigue la fase de proliferación, en la que se regeneran los tejidos mediante la acción de células especializadas que producen colágeno tipo III y promueven la formación de nuevos vasos sanguíneos y tejido, al final de esta etapa la herida queda recubierta de una fina capa de nueva piel. Por último, ocurre la fase de remodelación, donde la herida termina de sanar y se recupera la estructura normal de la piel (Han, 2023) (Figura 1).

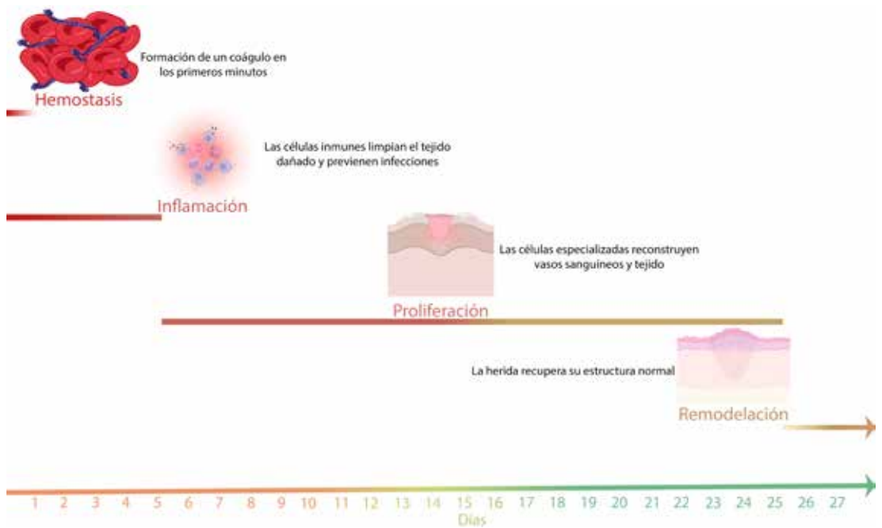

Figura 1. Etapas de la cicatrización

Normalmente, este proceso toma unas 4 semanas en completarse; sin embargo, si el proceso se complica y la herida se infecta o no recibe un adecuado suministro sanguíneo con nutrientes, el proceso se estanca y la herida se vuelve crónica; siendo los pacientes diabéticos, con problemas circulatorios o un sistema inmune debilitado los que tienen un mayor riesgo de desarrollar complicaciones. Las heridas crónicas son muy difíciles de tratar y representan un gran reto para los sistemas de salud a nivel mundial (Ongarora, 2022).

Para facilitar la curación de las heridas y prevenir complicaciones, se utilizan los apósitos, que son coberturas que se aplican directamente sobre la lesión. Los apósitos más comunes son las gasas y vendas de algodón, pero, aunque son económicos, en realidad no promueven activamente la cicatrización; al contrario, se pueden adherir a la herida y al removerlos se daña el tejido nuevo. Además, no evitan eficazmente la entrada de bacterias, especialmente en ambientes hospitalarios donde hay gérmenes resistentes a antibióticos (Mani, 2023).

Por eso, en los últimos años se han desarrollado apósitos avanzados (material de curación) con tecnología que imita las condiciones naturales de curación de la piel. Estos mantienen un ambiente húmedo en la herida, absorben el exceso de exudado, permiten el intercambio gaseoso, promueven la regeneración celular y forman una barrera contra infecciones. Algunos incluso liberan sustancias que aceleran la cicatrización. Aunque pueden ser más costosos, reducen el tiempo de curación y las complicaciones (Shi et al., 2020).

Ante el creciente problema de resistencia bacteriana y la necesidad de alternativas eficaces a las gasas tradicionales, los apósitos de nueva generación representan una prometedora solución para el tratamiento de heridas, además de ayudar a que mejore la calidad de vida de millones de pacientes en todo el mundo.

2 La farmacia de la naturaleza: productos naturales para la curación de heridas

Los productos naturales, así como los metabolitos secundarios extraídos de plantas medicinales han sido utilizados a lo largo de la historia en todo el mundo para el tratamiento de heridas. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que casi el 80% de la población mundial recurre a la medicina tradicional como tratamiento de enfermedades, de las cuales el 85% utiliza remedios a base de plantas. Los compuestos naturales derivados de extractos de plantas pueden proporcionar una solución para mejorar el proceso de cicatrización de heridas al reducir la formación de cicatrices. El empleo de compuestos naturales para el tratamiento de heridas es un área prometedora debido a sus propiedades antimicrobianas, antioxidantes y cicatrizantes que estimulan la coagulación sanguínea, combaten infecciones y aceleran la curación de heridas (Piriz et al., 2014).

Los productos naturales pueden participar en las cuatro etapas del proceso de cicatrización, teniendo como principales mecanismos de acción su actividad antioxidante, antiinflamatoria y antimicrobiana (Criollo-Mendoza et al., 2023; Ibrahim et al., 2018).

- Actividad antioxidant e: Las especies reactivas de oxígeno (ROS por sus siglas en inglés) son moléculas con una alta reactividad que se producen de manera natural en nuestro cuerpo como resultado de diversos procesos metabólicos, como la respiración celular. En cantidades moderadas son necesarias para la señalización celular y la defensa contra infecciones; sin embargo, un exceso puede contribuir al daño celular, lo que a su vez puede retrasar la respuesta normal de cicatrización. Los antioxidantes, como los polifenoles, pueden donar sus electrones a las ROS, ayudando a neutralizarlas y a mantener el equilibrio adecuado para promover una cicatrización óptima. Así, los productos naturales ricos en antioxidantes mantienen niveles no tóxicos de ROS en los tejidos de la herida, contribuyendo a mejorar el proceso de cicatrización.

- Actividad antiinflamatoria: Aunque la fase inflamatoria es esencial en la cicatrización, su exceso y prolongación puede estimular la fibrosis, que es la producción excesiva de tejido fibroso (principalmente colágeno), lo que genera cicatrices elevadas, gruesas y con una apariencia anormal, tendiendo a ser permanentes y con posibles problemas funcionales y estéticos. Todo esto además de prolongar el dolor, hinchazón y enrojecimiento que puede incomodar al paciente y afectar su calidad de vida. Diversos compuestos naturales han demostrado reducir la acumulación

de leucocitos y mediadores pro-inflamatorios, lo que ayuda a regular la respuesta inflamatoria y permitir una cicatrización óptima evitando complicaciones.

- Actividad antimicrobiana: Las infecciones de heridas pueden ir desde menores y superficiales hasta potencialmente mortales. Cuando el sistema inmune no puede eliminar al patógeno, la infección resultante deteriora el tejido de granulación recién formado, así como los factores de crecimiento y los componentes de la matriz extracelular asociados, interrumpiendo el proceso normal de cicatrización. Diversos extractos de plantas ricos en compuestos como polifenoles, flavonoides, taninos, terpenos y alcaloides han mostrado inhibir el crecimiento y la supervivencia de microorganismos, ya sea por interactuar con la membrana celular bacteria y alterar sus funciones, interferir con la síntesis de proteínas u otras enzimas clave en el metabolismo bacteriano o bien, por inhibir la formación de biopelículas, comunidades bacterianas que se adhieren a las superficies y son difíciles de erradicar al estar protegidas por su propio micro ambiente.

Con la finalidad de aprovechar el potencial terapéutico de los productos naturales, se han realizado diversos estudios para evaluar el potencial de diversos productos naturales como fuente de compuestos con propiedades cicatrizantes. Algunos productos naturales con amplias investigaciones son (Davis y Pérez, 2009; Medellín et al. 2019; Salazar y Alonso, 2022):

- *Aloe vera:* Diversas preparaciones de *Aloe vera* se han utilizado desde la antigüedad para aliviar dolencias, especialmente de la piel. Estudios han demostrado que las pencas de aloe poseen propiedades antiinflamatorias y antibacterianas gracias a su alta composición en antraquinonas y polisacáridos. Las antraquinonas, como la aloína, emodina y el ácido crisofánico, son compuestos que pueden interferir en la replicación del ADN (Ácido desoxirribonucléico) bacteriano y alterar la permeabilidad de la membrana celular, brindando protección a la herida frente a agentes patógenos; por otro lado, los polisacáridos como el acemanano puede estimular la respuesta inmune del huésped, promoviendo la actividad de células especializadas.

- Miel: La miel ha sido utilizada para tratar heridas y quemaduras durante siglos. Además de su actividad antibacteriana de amplio espectro, derivada de su alto contenido de enzima glucosa oxidasa, metilglioxal, además de una alta osmolaridad por su alto contenido en azúcares y un bajo pH, la miel puede ser beneficiosa para una herida en cicatrización al retener una cantidad adecuada de humedad, estimular la formación de nuevos vasos sanguíneos, ayudar en la formación de tejido de granulación y reepitelización, y tener propiedades antiinflamatorias.

- Cacao: La aplicación tópica de cacao se ha asociado con diversos beneficios, incluyendo aliviar quemaduras, desinfectar heridas en la piel y actuar como humectante. Estudios preliminares sugieren que su contenido en polifenoles inhibe la formación de biopelículas y altera la permeabilidad de la membrana bacteriana, disminuyendo las probabilidades de infección. Además, los polifenoles del cacao poseen efectos antioxidantes, lo que influye sinérgicamente en la cicatrización.

Si bien los productos naturales y los metabolitos secundarios obtenidos de diferentes fuentes vegetales se han utilizado durante siglos en todo el mundo para tratar heridas, es necesario diseñar formulaciones con dosis óptimas y una vía de administración adecuada para aprovechar al máximo sus propiedades.

3 Polímeros nanoestructurados para una curación óptima

Si bien existen en el mercado apósitos que brindan protección y que promueven el proceso de cicatrización, las complicaciones debidas al riesgo de infección en la herida comprometen el estado de recuperación de la misma, lo cuál se agrava en las heridas crónicas. Actualmente, la nanotecnología y la ingeniería de tejidos buscan desarrollar estrategias conjuntas para abordar la complejidad del proceso normal de cicatrización de heridas, promoviendo el cierre en un menor periodo de tiempo y que además brinden protección frente a organismos patógenos (Abrigo et al. 2014).

La nanoterapia propone el uso de materiales diseñados con al menos una dimensión dentro de la nanoescala (1-100 nm), teniendo como ventaja sobre sus contrapartes, la versatilidad y capacidad de ajuste de sus propiedades fisicoquímicas; además, de la alta relación superficie-volumen que les confiere características únicas.

Hay dos categorías principales de nanomateriales utilizados en la cicatrización de heridas: Los nanomateriales que ya cuentan con propiedades intrínsecas como antibacterianas, de cicatrización o antioxidantes por nombrar algunas y los nanomateriales inocuos o biocompatibles, a los que hay que agregarles elementos que les confieran estas propiedades. Por poner algunos ejemplos tenemos las nanopartículas de oro que son un elemento biocompatible y, que al ser biosintetizadas y conjugarse con extractos de plantas medicinales pueden funcionar como vehículos de entrega de agentes terapéuticos, lo cual aumenta su biodisponibilidad; es decir, le facilita a los compuestos medicinales cumplir su función terapéutica en su sitio de acción, lo que se traduce en una reducción en el tiempo de cierre de la herida. Dentro de la misma categoría también encontramos las nanopartículas poliméricas que proveen protección a los fármacos contra la degradación y permiten una liberación controlada, las nanofibras que imitan la estructura de la matriz extracelular y los nanohidrogeles que crean un ambiente húmedo beneficioso y pueden encapsular diversos fármacos. Por otra parte tenemos materiales que exhiben propiedades intrínsecas beneficiosas, como las nanopartículas de plata u óxido de zinc que poseen propiedades antimicrobianas, evitando que la herida se infecte y; por tanto, facilitando el cierre de la herida.

El electrohilado (electrospinning) es la técnica más utilizada para producir nanofibras, consiste en aplicar un alto voltaje entre una aguja inyectora y un colector, generando un flujo de polímero que se estira y adelgaza hasta formar fibras de diámetros nano o micrométricos. Por tanto, los componentes principales son una fuente de alto voltaje, un inyector o difusor unido a una jeringa que contiene el polímero a hilar y un colector (Figura 2).

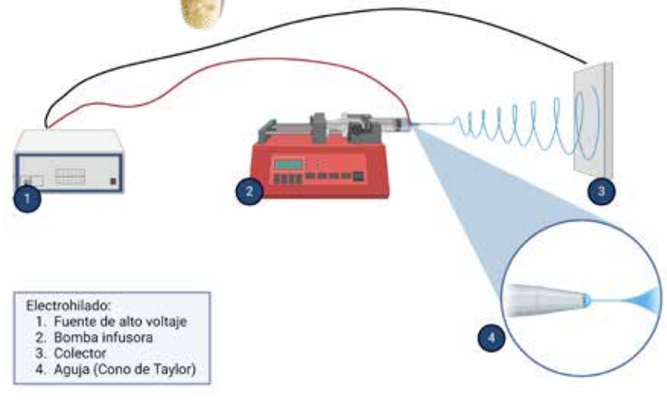

Figura 2. Equipo de electrohilado

Un primer paso en la elaboración de nanofibras es seleccionar el material base para el desarrollo del apósito, el cual suele ser un polímero (Nguyen et al. 2023). Se requiere que posea propiedades intrínsecas adecuadas así como las que pueda adoptar con los elementos (extractos de plantas, biomoléculas o fármacos) que se busquen incorporar. Se han implementado tanto polímeros naturales biocompatibles como polímeros sinteticos que brindan propiedades mecánicas versátiles a las estructuras (Figura 3) (Terzopoulou et al. 2022).

Cada polímero posee propiedades especiales que los vuelve aptos para su aplicación, sin embargo, también existen limitaciones por su naturaleza y en algunos casos se requiere de un mayor número de etapas en la fabricación de apósitos, así como el uso de reactivos tóxicos.

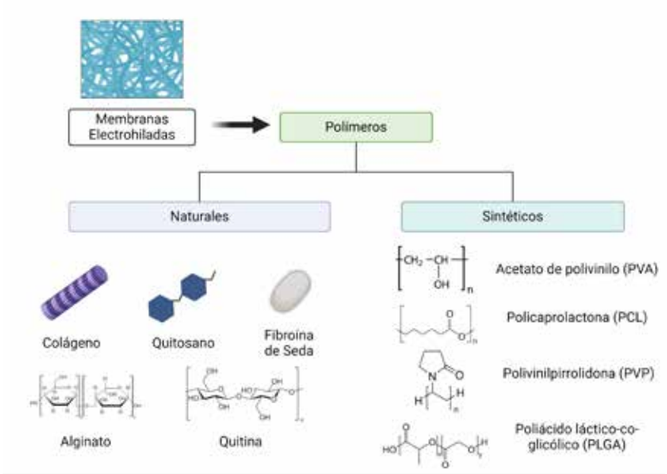

Figura 3. Polímeros aplicados al tratamiento de heridas

El tipo de nanoconstrucción que se forme con el polímero es crucial, ya que su arquitectura y las dimensiones en las que se diseñe permitirán el intercambio gaseoso, mantendrá la humedad y mejorará la interacción del polímero conjugado con los componentes bioactivos, proporcionando mayor contacto y adhesión hacia los elementos intra y extracelulares de la herida (Figura 4) (Mouro y Gouveia, 2023).

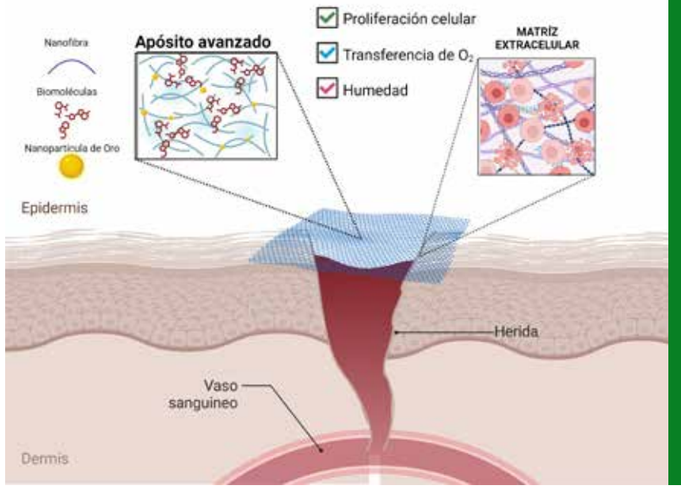

Figura 4. Interaciones de nanomateriales bioconjugados y la herida

ISSN: 2448-8461

4 Nanotecnología y productos naturales: una combinación ganadora para el tratamiento de heridas

Con la finalidad de conjuntar el potencial terapéutico de los productos naturales con las ventajas que ofrecen los materiales nanoestructurados, distintos grupos de investigación han realizado estudios para determinar las condiciones ideales para incorporar los extractos en matrices poliméricas, evaluando los parámetros operacionales y de preparación del polímero con el extracto vegetal, así como su actividad cicatrizante en modelo murino (modelo experimental animal) y la actividad antibacterial contra bacterias patógenas (Adamu et al. 2021). Entre estos estudios se ha observado biocompatibilidad y citocompatibilidad, aumentó la proliferación celular en fibroblastos y promovió la adhesión celular a nanofibras de poli (ε-caprolactona) (PCL), goma arábiga (GA) y *Caléndula officinalis* (Pedram et al. 2018). Por otra parte, la obtención de nanofibras electrohiladas de ácido quitosano-etilenodiaminatetraacético/alcohol polivinílico (CS-EDTA/PVA) con extracto de *Garcinia mangostana* al 3% peso y evaluadas en modelo murino, mostró por histología H&E que las nanofibras tuvieron un efecto positivo, ya que al día 11 se observó en la herida una completa reepitelización, además de sustituirse los tejidos de granulación por folículos pilosos, en comparación a los controles y a la herida tratada con gasa y un vendaje comercial (Charernsriwilaiwat et al. 2013). La actividad antibacterial se ha evaluado con nanofibras estables fabricadas a base de ácido hialurónico y curcumina contra bacterias patógenas multirresistentes del grupo *ESKAPE con formadas por Enterococcus faecium , Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa y Enterobacter* spp, presentando concentraciones inhibitorias míni-

mas (MIC) valores de aproximadamente 90 µg/ml (mediana de 90 µg/m para las bacterias Grampositivas, mientras que las de las bacterias Gramnegativas oscilaron entre 90 y 360 µg/ml (mediana de 360 µg/ml) (Snetkov et al. 2022).

Una de las áreas de investigación del laboratorio 2 de Nanobiotecnología y Biosensores del CIBA - IPN Tlaxcala, es el desarrollo de apósitos electrohilados. Partiendo del procesamiento y caracterización de la composición química de extractos vegetales, se evalúa la actividad biológica de plantas medicinales para la detección de candidatas con actividad antioxidante, actividad reductora de nanomateriales y actividad antimicrobiana frente a cepas resistentes a antibióticos, específicamente aquellas del grupo ESKAPE. Integrando el conocimiento generado, se ensayan las condiciones óptimas de electrohilado para la incorporación de extractos de *Aloe vera*, árnica, nopal, epazote, entre otras plantas, a nanoestructuras poliméricas y su posterior evaluación y caracterización mediante técnicas espectroscópicas y microscopía electrónica. Finalmente, en colaboración con el Centro de Investigación en Reproducción Animal (CIRA Tlaxcala), se realiza la evaluación clínica de los apósitos generados en modelo murino, observando efectos favorables en un menor tiempo en comparación con el tratamiento control, lo cual es una promesa alentadora para futuras aplicaciones para mejorar la calidad de vida de los pacientes de la región.

5 Conclusiones

La sinergia entre la nanotecnología y los productos naturales en el desarrollo de apósitos representa un enfoque innovador y prometedor para mejorar el tratamiento de heridas. Las nanofibras biofuncionalizadas que se obtienen de técnicas como el electrohilado son capaces de acelerar el proceso de cicatrización, además de prevenir infecciones y disminuir las complicaciones en el proceso de curación. Se espera que las futuras investigaciones permitan llevar estos avances a la práctica clínica, beneficiando a millones de pacientes.

6 Agradecimientos

Al Instituto Politécnico Nacional por el apoyo financiero a través del proyecto SIP-20240740 y SIP-20240719. Al Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCyT) por el apoyo de Ciencia de Frontera CF-2023-G-1080 y las Becas de Doctorado (958640 y 889063).

ISSN: 2448-8461

REFERENCIAS

Abrigo M, McArthur SL, Kingshott P (2014) Electrospun nanofibers as dressings for chronic wound care: advances, challenges, and future prospects. Macromol biosci, 14: 772–792.

Adamu B, Gao J, Jhatial AK, Kumelachew DM (2021) A review of medicinal plant-based bioactive electrospun nano fibrous wound dressings. Mater Design, 209: 109942.

Charernsriwilaiwat N, Rojanarata T, Ngawhirunpat T, Sukma M, Opanasopit P (2013) Electrospun chitosan-based nanofiber mats loaded with Garcinia mangostana extracts. Int J Pharm, 452: 333–343.

Criollo M S, Contreras LA, Leyva N, Gutiérrez EP, Jiménez LA, Heredia JB (2023) Wound Healing Properties of Natural Products: Mechanisms of Action. Molecules, 28.

Davis SC, Perez R (2009) Cosmeceuticals and natural products: wound healing. Clin Dermatol , 27: 502–506.

Han SK (2023) Innovations and Advances in Wound Healing. Springer. Singapur. 1-76 pp.

Ibrahim NI, Wong SK, Mohamed IN, Mohamed N, Chin KY, Ima S, Shuid AN (2018) Wound healing properties of selected natural products.Int J Env Res Pub He, 15.

Mani R (2023). Chronic Wound Management: The Significance of Evidence and Technology. Springer Cham. Suiza. 117-193 pp.

Medellín MF, Castañeda JE, Martínez VY, Cervantes AR (2019) Medicinal Plant Extracts and Their Use As Wound Closure Inducing Agents.J Med Food, 22: 435–443.

Mouro C, Gouveia IC (2024) Electrospun wound dressings with antibacterial function: a critical review of plant extract and essential oil incorporation. Crit Rev Biotechnol, 44: 641–659.

Nguyen HM, Ngoc Le TT, Nguyen AT, Thien Le HN, Pham TT (2023) Biomedical materials for wound dressing: recent advances and applications. RSC Adv, 13: 5509–5528.

Ongarora BG (2022) Recent technological advances in the management of chronic wounds: A literature review. Health Sci Rep, 5: 1–10.

Pedram Rad Z, Mokhtari J, Abbasi M (2018) Preparation and characterization of *Calendula officinalis*-loaded PCL/gum arabic nanocomposite scaffolds for wound healing applications. Iran Polym J, 28: 51-63.

Piriz MA, Lima CAB, Jardim VMR Mesquita MK, Souza ADZ, Heck RM (2014) Medicinal plants in the wound healing process: A literature review. Rev Bras Plant Med, 16: 628–636.

Salazar A, Alonso AJ (2022) Medicinal Plants from Latin America with Wound Healing Activity: Ethnomedicine, Phytochemistry, Preclinical and Clinical Studies—A Review. Pharmaceuticals. 15.

Shi C, Wang C, Liu H, Li Q, Li R, Zhang Y, Wang J (2020) Selection of Appropriate Wound Dressing for Various Wounds. Front Bioeng Biotechnol, 8: 1–17.

Snetkov P, Rogacheva E, Kremleva A, Morozkina S, Uspenskaya M, Kraeva L (2022) Actividad antibacteriana *in vitro* de nanofibras cargadas de curcumina a base de ácido hialurónico contra patógenos ESKAPE resistentes a múltiples medicamentos. Farmacia, 14: 1186.

Terzopoulou Z, Zamboulis A, Koumentakou I, Michailidou G, Noordam MJ, Bikiaris DN (2022) Biocompatible synthetic polymers for tissue engineering purposes. Biomacromolecules, 23: 1841-1863.