



Universidad Nacional Autónoma de México

Mundo Nano
Revista Interdisciplinaria en
Nanociencias y Nanotecnología

ISSN 2448-5491
Vol. 14, Núm. 27, julio-diciembre 2021

Las nanociencias y la nanotecnología ante la COVID-19



Mundo Nano Revista Interdisciplinaria en Nanociencias y Nanotecnología

Vol. 14, No. 27, julio-diciembre 2021

www.mundonano.unam.mx

DIRECTORIO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Enrique Graue Wiechers
Rector
Leonardo Lomelí Venegas
Secretario General

Guadalupe Valencia García
Coordinadora de Humanidades
William Henry Lee Alardín
Coordinador de la Investigación Científica
Jorge Vázquez Ramos
Coordinador de Vinculación y Transferencia
Tecnológica

Rodolfo Zanella Specia
Director ICAT
Mauricio Sánchez Menchero
Director CEIICH
Fernando Rojas Iñiguez
Director CNYN

Mundo Nano • <http://www.mundonano.unam.mx>

Editor en jefe

Rodolfo Zanella Specia • <https://orcid.org/0000-0002-2118-5898> • rodolfo.zanella@icat.unam.mx

Editores

Gian Carlo Delgado Ramos • <https://orcid.org/0000-0001-6851-9309> • giancarlo.deldelgado@unam.mx

Leonel Cota Araiza • leonel@cnyun.unam.mx

Editor asociado

Mario Rogelio López Torres • mrlt@unam.mx

Editores invitados

Juan Carlos Durán Álvarez • carlos.duran@icat.unam.mx / Rocío G. de la Torre S. • vinculacion@iim.unam.mx

COMITÉ CIENTÍFICO

María Elena Álvarez-Buyllá
<https://orcid.org/0000-0002-7938-6473>
• eabuylla@gmail.com
Universidad Nacional Autónoma de México.
México

Rodolfo Omar Arellano Aguilar
Universidad Nacional Autónoma de México.
México

Simone Arnaldi
• simonearnaldi@gmail.com
Universidad de Padova. Italia

Sergio Fuentes Moyado
• fuentes@cnyun.unam.mx
<https://orcid.org/0000-0002-9843-408X>
Universidad Nacional Autónoma de México.
México

Jesús González Hernández
• jesus.gonzalez@cidesi.edu.mx
<https://orcid.org/0000-0002-6906-5465>
Centro de Ingeniería y Desarrollo Industrial,
México

Emmanuel Haro Poniatowski
• haro@xanum.uam.mx
Universidad Autónoma Metropolitana. México

Isaac Hernández Calderón
<https://orcid.org/0000-0002-7606-4807>
• Isaac.Hernandez@fis.cinvestav.mx
Centro de Investigación y de Estudios
Avanzados. México

Catherine Louis
Sorbonne Université, UPMC Univ Paris 06.
Francia

Eugenio R. Méndez Méndez
<https://orcid.org/0000-0002-7042-8622>
• emendez@cicese.mx
Centro de Investigación Científica y de
Educación Superior de Ensenada. México

Luis Mochán Backal
<https://orcid.org/0000-0003-0418-5375>
• mochan@em.fis.unam.mx
Universidad Nacional Autónoma de México.
México

José Saniger Blesa
<https://orcid.org/0000-0001-8024-2541>
• jose.saniger@ccadet.unam.mx
Universidad Nacional Autónoma de México.
México

José Saniger Blesa
<https://orcid.org/0000-0001-8024-2541>
• jose.saniger@ccadet.unam.mx
Universidad Nacional Autónoma de México.
México

Pedro Serena Domingo
Consejo Superior de Investigaciones
Científicas. España

Roger Strand
<https://orcid.org/0000-0001-6159-1586>
• roger.strand@svt.uib.no
Universidad de Bergen. Noruega

Julia Tagüeña Parga
• jtp@ier.unam.mx
Universidad Nacional Autónoma de México.
México

Sergio Ulloa
<https://orcid.org/0000-0002-3091-4984>
• ulloa@ohio.edu
Universidad de Ohio. Estados Unidos

Fern Wickson
<https://orcid.org/0000-0002-2841-4155>
Genøk Center for Biosafety. Noruega

Miguel José Yacamán
<https://orcid.org/0000-0001-5124-7116>
• miguel.yacaman@utsa.edu
Universidad de Texas en Austin. Estados
Unidos

COMITÉ EDITORIAL

Norma Blazquez Graf
• blazquez@unam.mx
Universidad Nacional Autónoma de México.
México

Ricardo Castaño
Universidad Distrital Fransisco José de
Caldas, Colombia

Gabriela Alicia Díaz Guerrero
<https://orcid.org/0000-0003-2160-2732>
• diaz@fisica.unam.mx
Universidad Nacional Autónoma de México.
México

Roberto Escudero Derat
• escu@unam.mx
Universidad Nacional Autónoma de México.
México

Ruben J. Lazos Martínez
• rlazos@cenam.mx
Centro Nacional de Metrología. México

Louis Lemkow
• Louis.Lemkow@uab.es
Universidad Autónoma de Barcelona.
España

Sofía Liberman Shkolnikoff
Universidad Nacional Autónoma de México.
México

Paulo Martins
• marpaulo@ipt.br
Instituto de Pesquisas Tecnológicas do
Estado de São Paulo. Brasil

Aquiles Negrete Yankelevich
• aqny@unam.mx
Universidad Nacional Autónoma de México.
México

Gerko Oskam
Instituto Politécnico Nacional. México

Fernando Rojas Iñiguez
• frojas@cnyun.unam.mx
Universidad Nacional Autónoma de México.
México

Noboru Takeuchi Tan
• takeuchi@cnyun.unam.mx
Universidad Nacional Autónoma de México.
México

Joaquín Tutor Sánchez
Universidad Pontificia Comillas. España

Isauro Uribe Pineda • isauribe@unam.mx
Editor técnico

Concepción Alida Casale Núñez
Cuidado de la edición



Mundo Nano. Revista Interdisciplinaria en Nanociencias y Nanotecnología, Vol. 14, Núm. 27, julio-diciembre 2021, es una publicación semestral, en versión electrónica, editada por la Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, Coyoacán, 04510, Ciudad de México, México, a través del Instituto de Ciencias Aplicadas y Tecnología (ICAT), el Centro de Nanociencias y Nanotecnología (CNYN) y el Centro de Investigaciones Interdisciplinarias en Ciencias y Humanidades (CEIICH), Torre II de Humanidades 4º piso, Circuito Escolar, Ciudad Universitaria, Coyoacán, 04510, Ciudad de México, México. <http://www.mundonano.unam.mx>, mundonanounam@gmail.com. Editores responsables: Gian Carlo Delgado Ramos

y Mario Rogelio López Torres. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo Núm. 04-2015-062512122500-203, otorgado por el Instituto Nacional del Derecho del Autor, ISSN 2448-5691. Responsable de la última actualización de este número: Isauro Uribe Pineda, CEIICH-UNAM. Fecha de la última actualización: 30 de junio de 2021.

Servicios que indexan a Mundo Nano: DOAJ, Latindex, REDIB, Conacyt, Scielo-México.

Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura de los editores. Prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de la publicación sin la previa autorización por escrito de los editores responsables.



Atribución-NoComercial (CC BY-NC)
4.0 Internacional)

CONTENIDO / CONTENTS

Vol. 14, Núm. 27, julio-diciembre 2021

doi: <https://doi.org/10.22201/ceiich.24485691e.2021.27>

Las nanociencias y la nanotecnología ante la COVID-19

5 PRESENTACIÓN / PRESENTATION

Juan Carlos Durán Álvarez / Rocío G. de la Torre S.
Editores invitados

9 EDITORIAL / EDITORIAL

ARTÍCULOS DE REVISIÓN / REVIEW ARTICLES

- 13 El papel de la nanociencia y la nanotecnología en el marco de la pandemia de COVID-19
The role of nanoscience and nanotechnology in the strife against the COVID-19 pandemic

Juan Carlos Durán Álvarez, Carolina Martínez Avelar, Daniel Mejía Almaguer

- 43 Nanomateriales integrados para el desarrollo de equipo de prevención primaria ante la COVID-19
Integrated nanomaterials for the development of a primary prevention equipment facing COVID-19

Rocío G. de la Torre S., Israel Betancourt

- 61 El potencial de las nanopartículas de Ag y Cu para la fabricación de recubrimientos fotocatalíticos para mitigar la propagación de la COVID-19
The potential of Ag and Cu nanoparticles for the manufacture of photocatalytic coatings to mitigate the spread of COVID-19

Fabricio Espejel Ayala, Yolanda Reyes Vidal, Myriam Solís López

ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN / RESEARCH ARTICLES

- 73 Impacto de la pandemia COVID-19 en la investigación y docencia en las nanociencias y la nanotecnología en México
Impact of the COVID-19 pandemic on research and teaching in nanosciences and nanotechnology in Mexico

Gian Carlo Delgado Ramos, Rodolfo Zanella, Leonel Cota Araiza, Rogelio López Torres

- 93 Biosynthesis of gold nanoparticles (AuNPs) and the reducing agents in the process
Biosíntesis de nanopartículas de oro (AuNPs) y los agentes reductores implicados en el proceso

Blanca Estela Chávez Sandoval, Nallely Flores-Mendoza, Auraamellaly Chávez-Recio, José Abraham Balderas-López, Francisco García-Franco

- 105 **Biosíntesis de nanopartículas de oro (AuNPs) y los agentes reductores implicados en el proceso**
Biosynthesis of gold nanoparticles (AuNPs) and the reducing agents in the process
Blanca Estela Chávez Sandoval, Nallely Flores-Mendoza, Auraamellaly Chávez-Recio, José Abraham Balderas-López, Francisco García-Franco

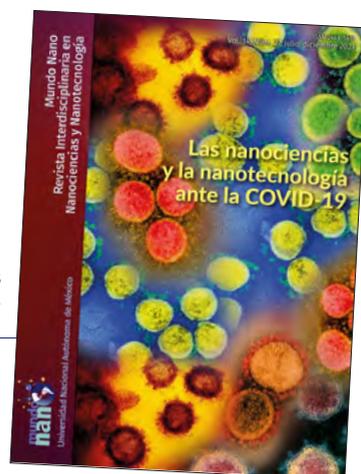
SECCIÓN ESPECIAL — NANO-BIO / NANO-BIO — SPECIAL SECTION

- 117 **Respuestas celulares de macrófagos a nanopartículas de óxidos metálicos**
Macrophage cellular responses to metal oxide nanoparticles
Melissa Isabel Gutiérrez-Araujo, Rafael Vázquez-Duhalt, Karla Oyuky Juárez-Moreno
- 133 **Biocompatibilidad y actividad microbiana de sulfuro de plata nanoestructurado para aplicación en biomateriales: revisión sistemática**
Biocompatibility and microbial activity of silver sulfide nanostructured for application in biomaterials: a systematic review
Aimee Marlene Mendoza Avilés, Mercedes Guadalupe Mendoza Ornelas, Lilia Michelle Andrade Martínez, Héctor Javier Miranda Fernández, Sayra Susana Mares Muñoz, Edna Pamela Vilchis Valadez, Jesús Enrique Castañeda Cisneros, Ma. Concepción Arenas-Aroccena

147 POLÍTICA EDITORIAL / EDITORIAL POLICY

Diseño de portada: Martha Laura Martínez Cuevas
Imágenes del virus SARS-CoV-2 tomadas a través de microscopía electrónica de transmisión, disponibles en Getty Images.

Correspondencia: Revista *Mundo Nano*,
Centro de Investigaciones Interdisciplinarias en Ciencias y Humanidades,
Torre II de Humanidades 5º piso, Circuito Escolar, Ciudad Universitaria,
Coyoacán, 04510, Ciudad de México, México.
Correo-e: mundonano@unam.mx



Presentación

Presentation

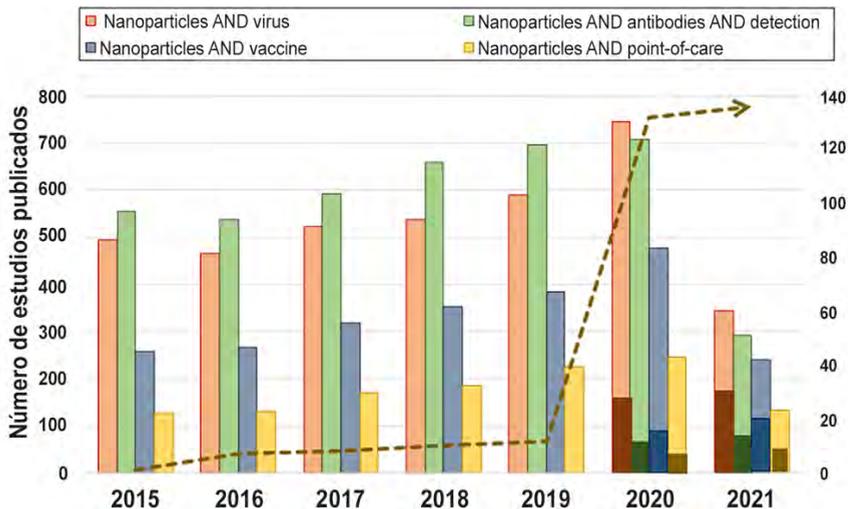
A finales de 2019 surge la enfermedad causada por coronavirus, conocida como COVID-19, cuyo agente etiológico es una variante del virus asociado con el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV), mismo que azotó el sureste asiático en 2003. El SARS-CoV-2 presenta una mayor capacidad infectiva, lo que ocasionó una acelerada propagación mundial que dio origen a la declaración por la Organización Mundial de la Salud del estado de pandemia a causa de la COVID-19 el 11 de marzo de 2020. En respuesta, las autoridades sanitarias de cada país iniciaron estrategias de confinamiento —con diferentes grados de rigurosidad— para proteger a la población y evitar la saturación de los sistemas hospitalarios, dada la gravedad de la enfermedad que puede desarrollar cada paciente. A lo largo de 2020, la lucha contra la COVID-19 y sus efectos asociados pusieron de manifiesto el papel fundamental que tienen: la ciencia, como método para comprender los fenómenos naturales, y, el desarrollo tecnológico en la solución de este apremiante problema, tanto en economías centrales como periféricas. Al momento de la publicación de este documento (julio de 2021), no se cuenta con un método científicamente avalado para dar tratamiento a la COVID-19, pero sí se tiene claro lo siguiente: a) que la vacunación de toda la población es la vía más efectiva y segura para terminar el confinamiento sin la ocurrencia de picos importantes en el número de contagios; b) que las medidas de protección, como el uso de mascarillas y la continua desinfección de espacios, continuarán hasta que la mayoría de la población se encuentre efectivamente inmunizada, y, c) que las pruebas de detección del agente SARS-CoV-2 serán rutinarias, por lo que se debe aumentar la sensibilidad, precisión y exactitud de las mismas, al tiempo que se reduzcan sus costos con miras al desarrollo de pruebas portables de alta confiabilidad.

En este escenario, las nanociencias y la nanotecnología tienen mucho que aportar a la consecución de los puntos citados. Este número especial de *Mundo Nano. Revista Interdisciplinaria en Nanociencias y Nanotecnología* presenta artículos de revisión bibliográfica que tratan de establecer el estado del conocimiento sobre el desarrollo de materiales nanométricos para la detección del SARS-CoV-2 en muestras fisiológicas, la inactivación del agente infeccioso en diferentes superficies y el desarrollo de vacunas sobre la plataforma del ARN mensajero. El objetivo es que, a partir de esta línea base, los académicos y los estudiantes de posgrado interesados en el tema puedan trazar líneas de investigación *ad hoc* que abonen a la solución de la crisis sanitaria y al retorno seguro a las actividades productivas en México, como en América Latina y el Caribe en tanto países de residencia del grueso de lectores de *Mundo Nano*.

Diversos grupos de investigación nacionales e internacionales han trabajado incesantemente a pesar de las condiciones de confinamiento, lo cual ha potenciado el número de publicaciones científicas en las áreas de nanociencias y nanotecnología relacionadas con el desarrollo de nanomateriales que ayuden a detectar, inactivar o inmunizar en contra del SARS-CoV-2. Con base en una búsqueda realizada a través de los motores de búsqueda de *Scopus* y *PubMed*, y empleando los términos *nanoparticles* y *coronavirus* en el periodo de 2015 a 2021 fue posible constatar un súbito crecimiento en el número de artículos de investigación publicados desde el inicio de la pandemia en 2020 (línea punteada en la figura). Por otra parte, al utilizar palabras clave que relacionan los nanomateriales con la detección del virus SARS-CoV-2 y el desarrollo de vacunas basadas en nanopartículas se notó un abordaje inmediato del tema en 2020, con un incremento en el número de publicaciones al comparar el número total de trabajos publicados en 2020 contra lo encontrado para el primer semestre de 2021 (véase el gráfico de barras en la figura).

La capacidad de ciertas nanopartículas metálicas para inactivar bacterias y virus es ampliamente conocida, por lo que la integración de estos materiales en el equipo de protección personal y como agentes desinfectantes ha sido uno de los primeros desarrollos tecnológicos implementados para incrementar el nivel de protección de los profesionales de la salud de primera

Figura. Número de estudios científicos publicados entre 2015 y 2021 con enfoque en el desarrollo de nanomateriales para la detección de virus y el uso de vacunas basadas en nanopartículas lipídicas.



Nota: Las barras de colores oscuros observadas en 2020 y 2021 corresponden al número de estudios enfocados exclusivamente en el virus SARS-CoV-2.

Fuente: La búsqueda de las publicaciones se realizó a través de los motores de búsqueda *Scopus* y *PubMed*, empleando como palabras clave *nanoparticles* y *coronavirus* (línea punteada en el eje y secundario) y otros términos relacionados (gráfico de barras en el eje y primario).

línea. Por otra parte, existe un auge en la producción de nanopartículas metálicas que permitan, a través de efectos plasmónicos y termoplasmónicos, el mejoramiento de las pruebas moleculares (esto es, RT-PCR y RT-LAMP) comúnmente usadas para la detección del SARS-CoV-2 en muestras fisiológicas. También existe un marcado interés en el desarrollo de pruebas rápidas de detección con alta sensibilidad y bajo costo, que sean más accesibles para la población en general y lograr así un diagnóstico rápido.

Sin duda, la pandemia ha transformado nuestras vidas en diferentes maneras; pero también ha sido una oportunidad para aplicar el conocimiento generado a nivel mundial en beneficio de la población. En el área de las nanociencias y la nanotecnología, se utilizan por primera vez nanopartículas para el desarrollo de una plataforma de vacuna distribuida a nivel global. Este hito es, en buena medida, un triunfo del trabajo científico llevado a cabo por la doctora Katalin Karikó desde la década de los años noventa del siglo XX, quien se sobrepuso a la falta de apoyo y logró, junto con su grupo de investigación, encapsular ARN mensajero dentro de nanopartículas lipídicas y tras ello desarrollar las actuales vacunas de los laboratorios Moderna y Pfizer–BioNTech.

La tenacidad de la doctora Karikó, es un exhorto a que la comunidad científica, no solo en los campos de las nanociencias y la nanotecnología, sino en todas las áreas del conocimiento, estemos a la altura de los tiempos que vivimos, y continuemos esforzándonos, para que nuestros desarrollos trasciendan fronteras y logren un beneficio para la sociedad y el planeta. Aun, a pesar del escaso apoyo que los gobiernos en Latinoamérica destinan a la investigación científica y al desarrollo tecnológico.

Por último, los editores de este número especial queremos agradecer la excelente disposición de los autores y el valioso tiempo de los revisores, pues gracias a ellos se ha cristalizado un número, que sin duda será de gran valor para los académicos enfocados en el tema y para los estudiantes y público en general que deseen tener una perspectiva informada sobre el papel de las nanociencias y la nanotecnología en la lucha contra la COVID-19, así como de los retos que enfrenta en especial la comunidad de NyN en México.

Juan Carlos Durán Álvarez y Rocío G. de la Torre S.
Editores invitados

Editorial

Editorial

Mundo Nano dedica este número a las aportaciones de la nanociencia y la nanotecnología ante el gran desafío que planteó la pandemia por el virus asociado con el SARS-CoV-2, causante de la enfermedad COVID-19. En mayor o menor medida todos vimos afectada nuestra cotidianeidad y nos enfrentamos a la incertidumbre de una enfermedad nueva, para la que prácticamente ninguna nación estaba preparada y que implicó desinformación, falta de personal capacitado, de espacio en los hospitales, de insumos para la protección del personal médico, de insumos para la realización de pruebas en la cantidad requerida, de insumos de limpieza y desinfección, así como la incertidumbre sobre la posibilidad de contar con vacunas eficaces y el tiempo que esto tomaría, el desarrollo de fármacos para controlar los efectos de la enfermedad, entre muchos otros.

La academia y la investigación se volcaron a tratar de comprender y dar soluciones a los grandes retos que trajo consigo la pandemia, pero también vieron fuertemente trastocadas sus actividades, tanto por la migración de la enseñanza a la modalidad virtual, como por el cierre de múltiples laboratorios de investigación y desarrollo, lo que sin duda afecta y seguirá afectando el proceso de enseñanza-aprendizaje y el de generación de nuevo conocimiento y su aplicación.

Ante este panorama, en abril de 2020, *Mundo Nano* decidió dedicar el presente número al papel potencial de la nanociencia y la nanotecnología (NyN) para aportar soluciones a la crisis causada por el nuevo coronavirus, descubierto en la ciudad de Wuhan en China a finales de 2019.

En la primera aportación, Durán Álvarez y colaboradores describen los aportes de la NyN, y múltiples investigaciones en desarrollo, con miras a proveer soluciones para el seguimiento y contención de la pandemia. Además, describen detalladamente los antecedentes y las características del virus y de la enfermedad. Este artículo, recibido en mayo de 2020, hace una extraordinaria descripción sobre cómo se ha aprovechado la resonancia del plasmón de superficie y otras propiedades físicas o fisicoquímicas para mejorar la medición, detección y el seguimiento del virus y de la enfermedad que este causa, así como sobre el potencial, en ese entonces, del desarrollo de una vacuna basada en nanomateriales (nanopartículas de lípidos) y el ARN mensajero, la que sabemos se convirtió en realidad, posicionándose como una de las más efectivas contra el coronavirus asociado con el SARS-CoV-2.

Por su parte, De la Torre y Betancourt presentan una revisión sobre el impacto del COVID-19 a nivel mundial, el posible origen de la transmisión del virus a los humanos y las áreas potenciales de aplicación de la nanotecnología

para el diagnóstico, tratamiento y prevención de la enfermedad causada por el nuevo coronavirus. Además, presentan un resumen sobre el uso de nanomateriales para la elaboración de equipos de protección personal, así como de filtros basados en nanopartículas que pueden inactivar organismos patógenos, entre ellos los virus.

Por otro lado, Espejel y colaboradores muestran una revisión sobre el potencial de varios nanomateriales con propiedades antimicrobianas y fotocatalíticas —entre los que se incluyen plata, cobre, óxido de titanio y óxido de zinc— como recubrimientos con potencial para su uso en la mitigación de la propagación del SARS-CoV-2 y de otros agentes patógenos como bacterias y otros microorganismos. Se propone que esos recubrimientos pudieran aplicarse en áreas comunes de hospitales, pisos, escaleras, barandales y en muchas otras superficies, lo cual les permitiría autolimpiarse.

Por su parte, la contribución de Chávez Sandoval y colaboradores se enfoca a la síntesis de nanopartículas de oro utilizando extractos de plantas como agentes reductores. Los autores describen sus potenciales aplicaciones para el tratamiento de afecciones relacionadas con el SARS-CoV-2 como la neumonía y otras enfermedades nosocomiales, además, en su contribución presentan algunas propuestas sobre el proceso de reducción y agentes involucrados en este.

Para concluir la sección de artículos relacionados con la pandemia por COVID-19 se presenta un estudio con base en una encuesta realizada a profesores e investigadores del país que trabajan en áreas de NyN, para evaluar las afectaciones que tuvieron en sus condiciones de trabajo y vida cotidiana durante el confinamiento. Se hace énfasis en la valoración de los impactos a su productividad académica, en el desarrollo de proyectos de investigación, acceso a fondos de investigación y gestión de financiamiento, apoyo que recibieron por parte de sus instituciones, así como sobre las afectaciones en la titulación de profesionistas altamente capacitados y en docencia. Los resultados de este estudio son muy reveladores y prevén que las afectaciones debidas al confinamiento se extenderán durante los próximos 2 o 3 años.

Adicionalmente, en este número se incluye una sección especial relacionada con nano-biomateriales, en la que se presentan dos artículos muy interesantes. El primero, cuya autoría es de Gutiérrez-Araujo y colaboradores, analiza las respuestas celulares de los macrófagos a nanopartículas de óxidos metálicos, abordando desde ahí algunos aspectos de la nanotoxicología. El segundo, de Mendoza-Avilés y colaboradores, se relaciona con una revisión bibliográfica sistemática sobre la biocompatibilidad y actividad microbiana del sulfuro de plata nanoestructurado para la aplicación en biomateriales.

Como podrán constatar nuestros lectores, el presente número de *Mundo Nano* contiene información de gran actualidad, por lo cual los invitamos a disfrutar de su lectura.

Antes de concluir, queremos agradecer a los editores invitados, Juan Carlos Durán Álvarez y Rocío G. de la Torre, por su labor comprometida y por

la coordinación de los trabajos relacionados con las aportaciones de la NyN ante la pandemia COVID-19.

En los próximos números de *Mundo Nano*, con el apoyo de Laura Saldívar y Mónica Anzaldo como editoras invitadas, abordaremos el tema de la gobernanza, políticas públicas y regulación de las NyN; mientras que el aporte de los cálculos teóricos a las NyN será abordado con el apoyo de Mario Daniel Glossman Mitnik, Alfredo Tlahuice Flores y Ana Elizabeth Torres Hernández. Finalmente, se encuentra en preparación un nuevo número relacionado con la nanotecnología agrícola y ambiental, con la colaboración de Fabián Fernández-Luqueño, Sandra Loera Serna e Ileana Vera Reyes. De tal modo, invitamos a los colegas que trabajen en estas disciplinas a someter contribuciones sobre estos interesantes tópicos u otros relacionados con las NyN.

El papel de la nanociencia y la nanotecnología en el marco de la pandemia de Covid-19

The role of nanoscience and nanotechnology in the strife against the Covid-19 pandemic

Juan Carlos Durán Álvarez,*[†] Carolina Martínez Avelar,* Daniel Mejía Almaguer*

ABSTRACT: In December 2019, the coronavirus type 2 causing severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2) emerged in China, and with it the coronavirus disease Covid-19. This virus was more contagious than its predecessors, sparking a pandemic after four months of the first reported case. In view of this, priority is given to the development of a treatment and a vaccine, as well as the improvement of current diagnostic methods. This review article explores the contributions that nanoscience has made, what is in development and what it can provide for the monitoring and containment of the pandemic. It is shown how surface plasmon resonance (RPS) has been used to improve and miniaturize measurement systems. Likewise, details are presented on the development of a potential vaccine based on nanomaterials and messenger RNA, explaining the synthesis methods, formulation and mechanism of action. Based on available information, it is possible that this vaccine will achieve efficient immunization against SARS-CoV-2, which would be one of the greatest milestones in the fields of nanoscience and nanotechnology.

KEYWORDS: diagnosis, nanoparticles, surface plasmon resonance, SARS-CoV-2, vaccine.

RESUMEN: En diciembre de 2019, surge en China el virus coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) y con ello la enfermedad por coronavirus Covid-19. Este virus resultó más contagioso que sus predecesores, lo cual desató una pandemia tras cuatro meses del primer caso reportado. De cara a ello, se prioriza el desarrollo de un tratamiento y una vacuna, así como la mejora de los actuales métodos de diagnóstico. Este artículo de revisión explora los aportes que la nanociencia ha hecho, lo que se encuentra en desarrollo y qué puede proveer para el seguimiento y contención de la pandemia. Se muestra cómo se ha aprovechado la resonancia del plasmón de superficie (RPS) para mejorar y miniaturizar los sistemas de medición. Asimismo, se presentan detalles sobre el desarrollo de una potencial vacuna basada en nanomateriales y ARN mensajero, explicando los métodos de síntesis, la formulación y el mecanismo de acción. De acuerdo con la información disponible, es posible que esta vacuna logre una inmunización eficiente contra el SARS-CoV-2, lo cual sería uno de los mayores hitos en los campos de la nanociencia y la nanotecnología.

PALABRAS CLAVE: diagnóstico, nanopartículas, resonancia del plasmón de superficie, SARS-CoV-2, vacuna.

Recibido: 22 de mayo de 2020.

Aceptado: 2 de junio de 2020.

* Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto de Ciencias Aplicadas y Tecnología. Circuito Exterior S/N, Ciudad Universitaria, Universidad Nacional Autónoma de México, Coyoacán, 04510, Ciudad de México, México.

[†] Autor de correspondencia: carlos.duran@icat.unam.mx

Antecedentes

En diciembre de 2019, una escalada en los casos de infecciones respiratorias se registró en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China (Huang, Chaolin *et al.*, 2020). Esta neumonía atípica rememora las infecciones respiratorias emergentes de 2002 y 2012, conocidas como SARS (*severe acute respiratory syndrome*) y MERS (*Middle East respiratory syndrome*), respectivamente (Cascaella *et al.*, 2020). Para el 31 de diciembre de 2019, el gobierno chino reportó el brote a la Organización Mundial de la Salud (OMS), señalando como agente etiológico un virus, el cual fue nombrado por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus como síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (WHO, 2020a). En febrero de 2020, la OMS denomina al síndrome respiratorio como enfermedad por coronavirus de 2019 (Covid-19, por su abreviatura en inglés) (WHO, 2020a). El inicio del brote fue rastreado hasta un mercado de productos frescos y animales vivos en Wuhan, lo que aportó información para clasificar la infección como zoonótica y de alta transmisibilidad entre humanos; ello con base en sólida evidencia genética y epidemiológica (Andersen *et al.*, 2020). El número de reproducción básica (R_0), un indicador de transmisibilidad del virus, ha sido estimado tanto por la OMS como por diversos estudios académicos independientes, encontrando un valor promedio de 3.28, con una mediana de 2.79 (Liu *et al.*, 2020; He *et al.*, 2020). Este valor es mayor a aquellos observados para la influenza H1N1 (1.14-1.36) (Glass *et al.*, 2012) y el SARS (2.2-3.6) (Lipsitch *et al.*, 2003), y es indicativo de que, en un entorno sin medidas de contención, un individuo infectado es capaz de contagiar a más de dos personas en un periodo de tres a cuatro días (Liu *et al.*, 2020; He *et al.*, 2020). No obstante, el valor de R_0 es dinámico y puede aumentar o descender en función de las medidas gubernamentales de contención social, seguimiento epidemiológico y tratamiento de los enfermos (Fang *et al.*, 2020). El 11 de marzo de 2020, la OMS declara a Covid-19 como una pandemia (WHO, 2020a), lo que lleva el reto a cotas globales, obligando a los gobiernos a replantearse sus relaciones con el mundo y a encarar uno de los aspectos más negativos de la sociedad globalizada, la rápida diseminación de las enfermedades emergentes. Al respecto, se prevé que Covid-19 llegue a convertirse en una enfermedad endémica en todo el mundo, para lo cual el Centro de Control de Enfermedades de los Estados Unidos ha usado el neologismo «híper endémico». Para mediados de mayo de 2020, la OMS reportó más de 4.5 millones de casos de Covid-19 confirmados a nivel mundial, incluyendo 307,337 defunciones (WHO, 2020b). En comparación, los coronavirus causantes de SARS y MERS produjeron cerca de 10,000 infectados, con tasas de mortalidad del 10 y 37%, respectivamente (Peeri *et al.*, 2020). Hasta el momento de la publicación de este trabajo, los casos de Covid-19 han superado en 450 veces a las infecciones emergentes previas, mientras que la mortalidad se mantiene en alrededor del 7% (WHO, 2020b).

Los objetivos de este artículo de revisión son los siguientes:

- Proporcionar al lector una visión general de la enfermedad Covid-19 y su agente etiológico, el virus SARS-CoV-2.
- Dar a conocer las aportaciones de la nanociencia en la construcción del actual cuerpo de información que se tiene sobre la naturaleza del virus, su interacción con el cuerpo humano y los métodos de detección y cuantificación actualmente disponibles para corroborar el diagnóstico de los pacientes y dar seguimiento a la epidemia con información fidedigna.
- Presentar algunos casos en los que la nanociencia y la nanotecnología han provisto de mejoras a los actuales métodos de medición del SARS-CoV-2 en ensayos moleculares varios que pueden garantizar la detección temprana y certera de la infección.
- Divulgar las potencialidades de la nanotecnología para encarar y/o dar soluciones a los grandes retos que trae consigo esta pandemia, siendo uno de ellos la formulación de una vacuna eficaz para inmunizar a la población global.

Sobre el virus y la enfermedad

El SARS-CoV-2 es un virus perteneciente al género β -coronavirus, cuyo material genético es una cadena de ácido ribonucleico (ARN). El material genético del virus (aproximadamente 30 kb) se halla protegido del medio por cuatro proteínas estructurales principales (ver figura 1), las cuales se describen a continuación (Bar-On *et al.*, 2020).

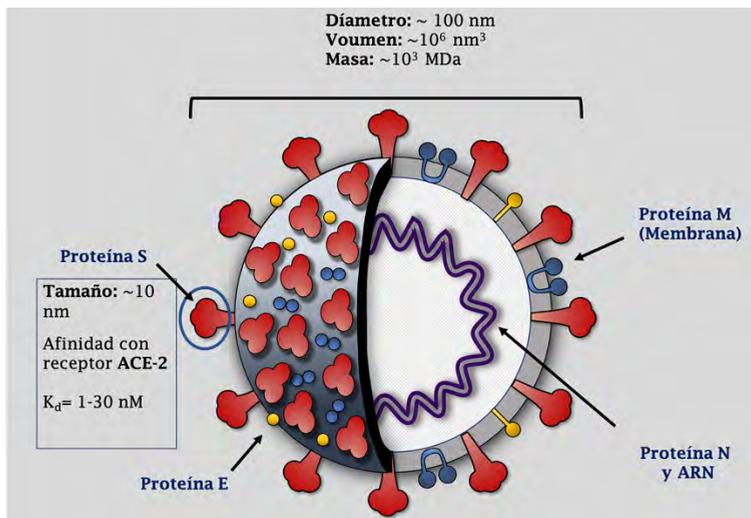
La proteína E (envoltorio) es un componente transmembrana del virus, el cual está involucrado en el intercambio de iones entre el interior de la partícula viral y el entorno. También interviene en el proceso de ingreso del virus a la célula hospedera mediante interacciones con las proteínas de la membrana celular.

La proteína M (membrana) es una glicoproteína que funge como membrana de la partícula viral y da soporte a la proteína E. La proteína M es la más abundante en las partículas virales, y consiste de tres dominios transmembrana. Esta proteína es crucial en el ensamblaje de las partículas virales, pues provee el andamiaje que da la forma y estructura al virus.

La proteína S (espiga) es una glicoproteína transmembrana que sobresale de la partícula viral, poseyendo un ectodominio mayor a los 10 nm. Esta proteína está formada hasta por 300 monómeros, cuyas subunidades S1 y S2 son las que llevan al anclaje del virus en los receptores de las células hospederas.

La proteína N (nucleocápsula) está unida al material genético del virus, formando la «nucleocápside», la cual protege al ARN del medio, y es fundamental para la liberación del ARN en el citoplasma de la célula infectada.

Figura 1. Representación esquemática del virus SARS-CoV-2.



Nota: Se muestra el material genético ARN y las cuatro proteínas estructurales más importantes: membrana (M), envoltorio (E), nucleopéptido (N) y espiga (S). También se provee información estructural del virus y su principal dominio de enlace con las células hospederas.
Fuente: Elaboración de los autores.

El virus cuenta también con 10 a 14 proteínas no estructurales o funcionales, conocidas como ORF (*open reading frame*), cuyas funciones permanecen aún poco conocidas (Bar-On *et al.*, 2020). La identidad genética del virus mantiene un 97% de similitud con uno de los β -coronavirus que infecta a los murciélagos, mientras que se guarda una menor compatibilidad genética con los virus SARS-CoV (75-80%) y MERS-CoV (50%) (Zheng, 2020; Bar-On *et al.*, 2020).

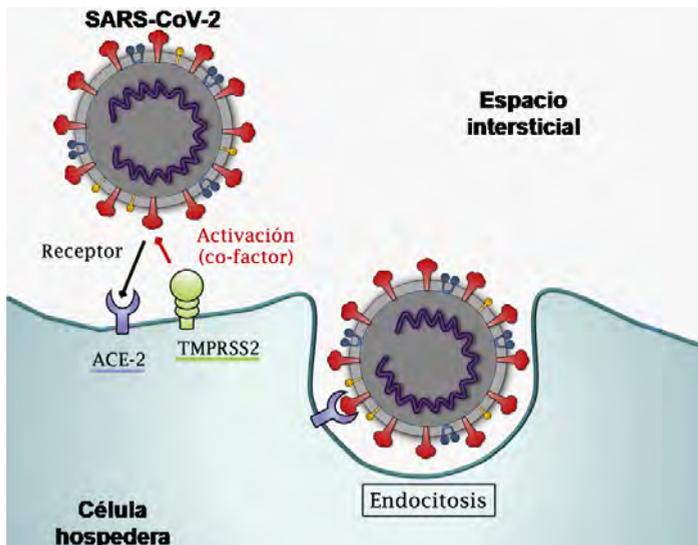
Normalmente, los β -coronavirus infectan a animales silvestres como los murciélagos, los camellos o los pangolines. No obstante, desde la década de los 60 del siglo XX, se tiene conocimiento de mutaciones que hacen a los virus infecciosos para los seres humanos, siendo conocidos como «coronavirus humanos» (HCoV) (Hamre y Procknow, 1966). Los primeros cuatro HCoV reportados en humanos (HKU1, OC43, NL63 y 229E) son causantes de síntomas respiratorios y gastrointestinales leves a moderados (Corman *et al.*, 2018). No obstante, a partir del siglo XXI, los nuevos HCoVs son capaces de desencadenar complejos cuadros de síndromes respiratorios severos, iniciando en 2002 con el SARS-CoV, después en 2012 con el MERS-CoV y en 2019 con el SARS-CoV-2 (Bar-On *et al.*, 2020).

Los estudios genéticos hasta ahora realizados relacionan la patogenicidad de los coronavirus hacia los humanos con una mutación en los dominios de unión con el receptor (DUR) que se hallan en la glicoproteína S (Tang *et al.*,

2020; Wrapp *et al.*, 2020). De este modo, la fisiopatología del virus inicia con el enlace entre el dominio de unión de la proteína S con los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) (Lan *et al.*, 2020), los cuales son abundantes en las células neumocito tipo II de los alveolos (Kuba *et al.*, 2005). Esta unión se ve facilitada por la proteína TMPRSS2, misma que actúa como co-factor al separar a dos de los monómeros de la proteína S para incrementar la eficiencia de fusión entre la proteína S y el receptor ECA2, como se muestra en la figura 2 (Hoffmann *et al.*, 2020). Cabe mencionar que los receptores ECA2 están presentes en células del corazón, riñón, intestino delgado, bazo, colon e hígado, resultando en padecimientos concomitantes relacionados con estos órganos durante la infección (Hamming *et al.*, 2004). Por esta razón, algunos casos de Covid-19 cursan con diarrea; además, el daño a nivel celular en otros órganos puede generar disrupción a nivel tisular, acompañado de una respuesta exacerbada del sistema inmune innato, resultando en una tormenta de citosinas, como se ha observado en algunos pacientes en etapas avanzadas de la infección. Aunque la principal entrada del virus al cuerpo es la vía aérea, este puede alcanzar otros órganos migrando al torrente sanguíneo tras cruzar la barrera hemato alveolar (Ziegler *et al.*, 2020).

El virus penetra en la célula hospedera por endocitosis, rodeándose por la membrana celular para crear un endosoma ácido, el cual se transporta por

Figura 2. Entrada del SARS-CoV-2 a la célula hospedera.



Nota: El dominio de unión al receptor de la proteína S en la superficie del virus queda expuesto por la interacción de la proteína TMPRSS2, la cual expone a la proteína S1 y facilita el contacto con el receptor ECA2. Posteriormente, ocurre la endocitosis del virus, fracturando la membrana celular.

Fuente: Elaboración de los autores.

el citosol para posteriormente desensamblarse y liberar al material genético viral (ARN) en el citoplasma. Con ayuda de los ribosomas de la célula hospedera, el ARN viral se traduce para generar poliproteínas no estructurales, mismas que son transformadas por proteasas en la enzima ARN polimerasa dependiente del ARN, la cual replica al material genético y a las proteínas estructurales del virus, como partes separadas en el citosol (Yuki *et al.*, 2020). Las partes del virus son llevadas a los organelos celulares, como el aparato de Golgi o el retículo endoplasmático, para ensamblar a una partícula viral activa. Los virus ensamblados salen de la célula, llevando consigo parte de la membrana celular, lo que causa estrés celular (Fu *et al.*, 2020). Esto genera una respuesta por parte de las células dañadas, marcada por la generación de interleucinas, llevando en algunos casos a una respuesta exacerbada del sistema inmune innato, la cual puede terminar en una tormenta de citoquinas con potencial de llevar a la muerte (Fu *et al.*, 2020; Yuki *et al.*, 2020).

Aportes de la nanociencia y la nanotecnología para el seguimiento y control de Covid-19

El inicio de este milenio ha dejado en claro a la humanidad que las enfermedades emergentes son un agente disruptor del *statu quo*. Este asunto prioritario ha sido sistemáticamente dejado de lado por las instituciones gubernamentales solo para retornar con mayor fuerza. En 2002, inician los brotes de SARS en el sureste asiático; tras contener el brote epidémico, la inversión para la investigación del agente infeccioso se redujo sustancialmente sin que se llegara a desarrollar una vacuna. Posteriormente, llegaron las olas de influenza aviar (H5N1) y porcina (H1N1), para en 2012 dar paso al MERS en Medio Oriente, epidemia que fue vista como un problema desvinculado de occidente. En los inicios de la tercera década del siglo aparece el Covid-19, con una sorprendentemente alta tasa de transmisión, generando un síndrome respiratorio agudo y en ocasiones una exacerbada respuesta del sistema inmune innato. De cara a este panorama, pareciera que los virus están afinando sus mecanismos de propagación para lograr una propagación global.

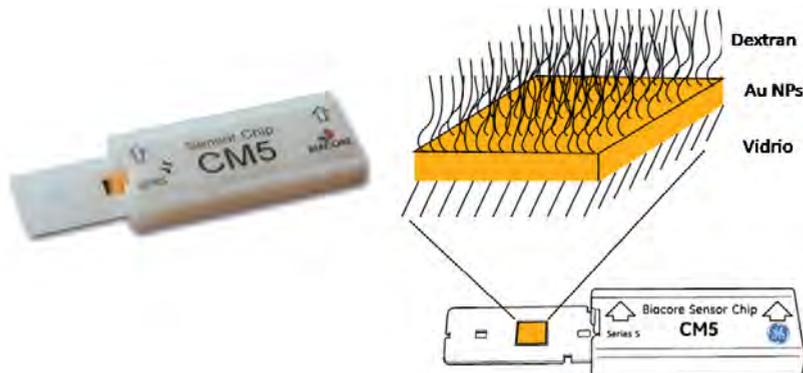
Por su parte, la especie humana también ha alcanzado un alto grado de sofisticación, manipulando, tanto en el laboratorio como en ensayos *in vitro* e *in vivo*, nanopartículas más pequeñas que los propios virus. Estos nanomateriales proveen a la medicina de un enorme arsenal para: a) caracterizar y cuantificar virus; b) alcanzar estándares adecuados de sanitización; c) mejorar los tratamientos contra algunas enfermedades, y, d) lograr inmunizar de manera eficaz contra algunas enfermedades infecciosas.

Aun cuando la pandemia lleva menos de seis meses, una importante cantidad de trabajos se han realizado para abordar estos rubros desde la nanociencia y la nanotecnología. Estas investigaciones parten de estudios previos realizados para otros HCoV. Por ejemplo, Warnes *et al.* (2015) encontraron un 70% de inactivación del virus 229E en superficies recubiertas con

nanopartículas de cobre y de aleaciones de cobre, lo cual se atribuyó a la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) por parte de los iones Cu^{2+} en la superficie de las nanopartículas. En abril de 2020, la empresa Nanotech Surface llevó a cabo la sanitización en edificios y calles de Milán empleando una suspensión de TiO_2 y nanopartículas de plata. Los promotores de esta solución aseguran que las superficies tratadas pueden inactivar al virus SARS-CoV-2 hasta por 2 años (Nanotech Surface, 2020). Las propiedades desinfectantes del TiO_2 como fotocatalizador (Zan *et al.*, 2007) y agente sanitizante en espacios no iluminados es ampliamente conocida (Mazurkova *et al.*, 2010), y se basa tanto en la producción de ROS como en las interacciones iónicas del semiconductor con las proteínas estructurales de los virus. En el caso del desarrollo empleado por la compañía Nanotech Surface, no se ofrece mayor información sobre el funcionamiento del producto a largo plazo. Los autores especulan que se puede tratar de una pintura que contiene TiO_2 y nanopartículas de plata de liberación prolongada, lo cual mantendría a la superficie en un continuo proceso de esterilización. Esto no necesariamente es garantía de la inactivación del SARS-CoV-2 en superficies por un periodo tan prolongado, por lo que estudios a largo plazo son necesarios.

Las propiedades únicas que presentan las nanopartículas metálicas, como la resonancia del plasmón superficial (RPS), han sido aprovechadas para la identificación de biomoléculas y sus interacciones con otras macromoléculas. Existen en el mercado dispositivos espectrométricos para el seguimiento de las fluctuaciones de la señal plasmónica emitida por nanopartículas metálicas tras ser funcionalizadas con moléculas orgánicas e interactuar con biomoléculas en muestras acuosas. Ejemplos de estos dispositivos son el sensor «chip CM5» y el sistema «P4SPR», los cuales cuentan con recubrimientos de nanopartículas de oro. Estos dispositivos han sido empleados

Figura 3. Sensor chip CM5.



Fuente: Cortesía de Biophysics Core Instruments. (Biacore, 2011).

para la determinación de interacciones de la proteína S del SARS-CoV-2 con los receptores moleculares en las membranas de las células hospederas.

En las primeras semanas de la epidemia, se determinó la afinidad de la proteína S del SARS-CoV-2 al receptor ECA2, mostrando una cinética de unión de 10 a 20 veces más alta que lo observado en su momento para el virus SARS-CoV (Wrapp *et al.*, 2020), explicando la alta virulencia del segundo. En un estudio más reciente, enfocado en el tratamiento de la infección, Mycroft-West *et al.*, (2020) observaron una interacción química entre el DUR de la proteína S del SARS-CoV-2 con el anticoagulante heparina, usando un equipo P4SPR, lo cual puede dar sustento bioquímico a una alternativa de tratamiento de la infección empleando heparina de bajo peso molecular (Yin *et al.*, 2020). Este protocolo de tratamiento ya se ha comenzado a implementar en hospitales de China, Europa y América, con el fin de disminuir el riesgo de coagulemia, al mismo tiempo que se saca provecho del efecto antiinflamatorio de la heparina. Es posible que el uso de este anticoagulante en etapas tempranas del virus disminuya la magnitud de la infección.

Mejora en las técnicas de diagnóstico para Covid-19. Estado del conocimiento

La eficiencia en el diagnóstico ha sido sustancial para promover la prevención, el seguimiento y la contención de brotes epidémicos. Este paso es crucial para obtener información que permita tomar las medidas sanitarias necesarias para que el sistema de salud provea atención adecuada a los infectados sin llegar a colapsar. Así, es posible asegurar atención a los pacientes en diferentes etapas de la enfermedad, sobre todo cuando no existe tratamiento o vacuna, como es el caso de Covid-19.

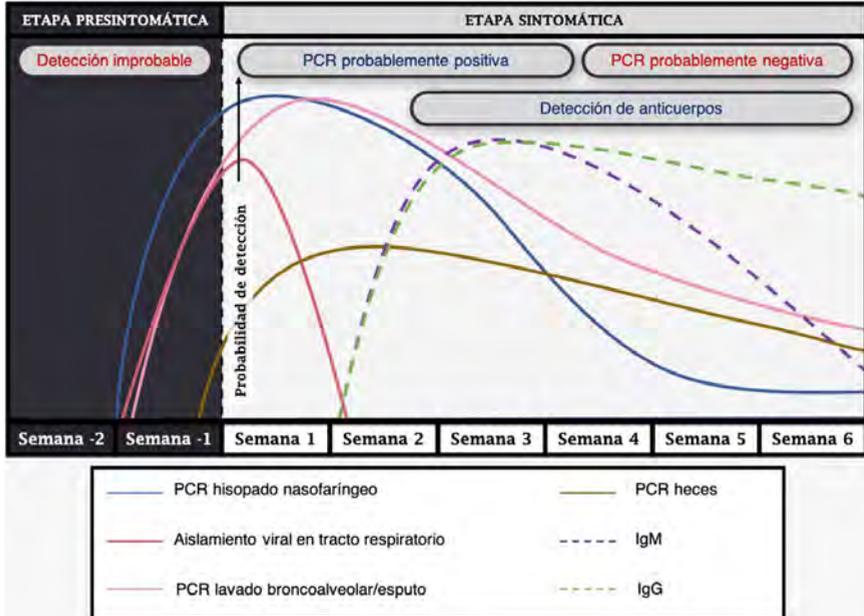
El protocolo aprobado por la OMS para la detección del SARS-CoV-2 en muestras de mucosas de vías respiratorias humanas es conocido como «Protocolo Berlín», el cual se basa en la detección y cuantificación del virus mediante el método de la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR, por sus siglas en inglés) (Corman *et al.*, 2020). El procedimiento inicia con la extracción del material genético del virus, removiendo las proteínas estructurales y recuperando secuencias específicas de ARN. Posteriormente se promueve la transcripción reversa del ARN, para formar una molécula de ADN, seguido por la reacción en cadena de la proteína polimerasa que amplifica esta secuencia a lo largo de ciclos alternados de calentamiento: a 55 °C para la transcripción inversa del ARN, y a 95 y 58 °C en la replicación del ADN. Para lograr resultados cuantitativos se adiciona el agente *primer* FAM (6-carboxifluoresceína) unido a un oligonucleótido para producir fluorescencia durante la apertura de la doble cadena en la replicación del ADN. Para SARS-CoV-2, las secuencias objetivo usadas en esta prueba suelen ser la de la RNA polimerasa dependiente del RNA (RdRp), la proteína estructural E, y en ocasiones la proteína N o la secuencia ORF1ab.

En un análisis cuantitativo de PT-PCR en tiempo real, la sensibilidad suele ser alta, con valores tan bajos como 3.7 copias para detectar la secuencia RdRp (Chan *et al.*, 2020). No obstante, estudios recientes de los mismos desarrolladores del Protocolo Berlín advierten de posibles errores en la detección y cuantificación del método al emplear la secuencia RdRp, abogando más por el uso de la secuencia de proteínas estructurales E y N (Corman y Drosten, 2020). Una alternativa al RT-PCR es la técnica conocida como RT-LAMP (*reverse transcription loop-mediated isothermal amplification*), en la cual las cadenas de ADN son amplificadas a una temperatura constante entre 60 a 65 °C. Un notable incremento en la replicación de las cadenas de ADN se obtiene por la adición de *loop-primers* durante la replicación. Al igual que para RT-PCR, la cuantificación se realiza por espectrofotometría y otras técnicas ópticas.

Los métodos moleculares de detección del virus tienen desventajas, como la necesidad de personal calificado e instalaciones especiales para la realización de las pruebas, por lo que en la mayoría de los casos no se cuenta con unidades móviles en los centros de salud o en comunidades remotas, lo cual lleva a un importante retraso en la realización en serie de las pruebas y en el manejo de los resultados. Por esta razón, las pruebas de detección del SARS-CoV-2 se mantienen como confirmatorias, y se aplican solamente después de un diagnóstico de Covid-19 por una valoración clínica. Asimismo, cabe la posibilidad de obtener falsos negativos. En un estudio de 205 pacientes clínicamente diagnosticados para Covid-19, la prueba confirmatoria por RT-PCR fue mayor en muestras de lavado broncoalveolar (93%), seguido de muestras de esputo (72%), muestras tomadas con hisopo nasal (63%) y el más bajo fue para las muestras tomadas solamente con hisopo faríngeo (32%). Los resultados falsos negativos aparecen cuando las muestras son recolectadas al inicio de la enfermedad y la deficiencia en la técnica de muestreo, especialmente de hisopados nasofaríngeos (Wang *et al.*, 2020).

Junto con los ensayos genéticos para la detección del SARS-CoV-2, existen pruebas serológicas que evalúan la aparición de los anticuerpos generados por las células linfocíticas en virtud de la exposición a los antígenos generados por las subunidades virales. En el caso del SARS-CoV-2 los anticuerpos son generados para los antígenos de las proteínas N y S (Long *et al.*, 2020). Estos ensayos miden principalmente las inmunoglobulinas M y G, las cuales aparecen en diferentes estadios de la enfermedad y tras la recuperación del paciente, a través de ensayos inmunológicos (e.g. ELISA). Las pruebas serológicas son mucho menos precisas que las genéticas, especialmente porque las inmunoglobulinas comienzan a aparecer 7 días después del contagio; aunque este lapso puede variar en función de la severidad de la infección. En contraste, los métodos RT-PCR y RT-LAMP pueden medir el agente patógeno desde los primeros días de la infección y en muestras variadas, como mucosas, esputo o heces (figura 4).

Figura 4. Cinética de la respuesta a SARS-CoV-2 mediante ensayos moleculares de tipo RT-PCR y serológicos para la determinación de inmunoglobulinas.



Fuente: Elaboración de los autores con información de: Nalla *et al.* (2020), Zheng *et al.* (2020), Wölfel *et al.* (2020), Wang *et al.* (2020), Guo *et al.* (2020), To *et al.* (2020) y Pan *et al.* (2020).

El uso de materiales nanométricos puede incrementar la eficiencia de las pruebas convencionales para la detección de SARS-CoV-2

Previo a los ensayos moleculares para la detección del virus, se requiere la extracción cuantitativa del ARN viral a partir de muestras de mucosas. El método convencional de extracción y purificación de ARN emplea una columna giratoria de sílice, iniciando con la lisis de las partículas virales, seguido por varios ciclos de centrifugación, lavado y elución de la columna. Una baja eficiencia de extracción conlleva a obtener señales pobres durante la amplificación y con ello a falsos negativos. Además, la presencia de impurezas de la muestra puede incrementar la concentración de inhibidores de la polimerasa, ocasionando lecturas poco confiables. Como alternativa, se presentan los métodos de extracción del material genético empleando nanopartículas magnéticas, lo que elimina los pasos de centrifugación en la extracción del material genético. Después del lisado, las moléculas de ARN se adsorben específicamente sobre las nanopartículas funcionalizadas con grupos polares. Entonces, en presencia de un campo magnético, los ácidos nucleicos se separan rá-

pidamente de la mayoría de las impurezas, y se lleva a cabo un paso rápido de lavado utilizando una solución iónica para liberar los ácidos nucleicos purificados. Al respecto, Zhao *et al.* (2020) proponen un método de extracción de ARN de SARS-CoV-2 utilizando nanopartículas magnéticas de hierro (MNP) funcionalizadas con grupos carboxilo (PC), sobre las cuales realiza la lisis y extracción en un solo paso. Además, eliminando el paso de elución, al permitir que el complejo PC-MNP-ARN se introduzca directamente en el proceso RT-PCR. Esto reduce drásticamente el tiempo de análisis, de 3 horas a aproximadamente 30 minutos. Los complejos obtenidos son compatibles con otros métodos de amplificación isotérmica, como RPA y LAMP, por lo que podrían utilizarse en el desarrollo de dispositivos portátiles.

Ensayos colorimétricos

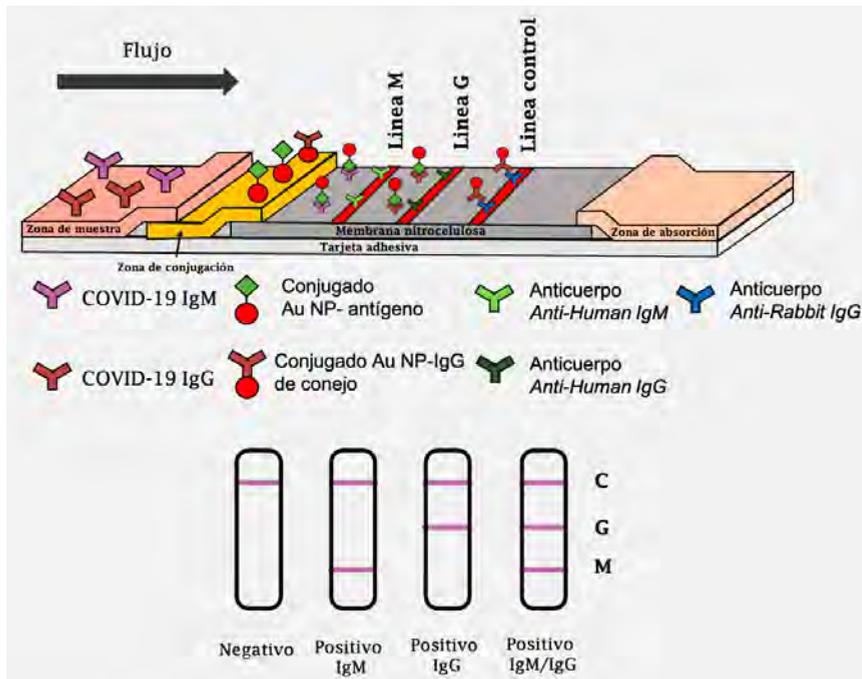
Los materiales nanométricos ayudan a incrementar la sensibilidad de las técnicas de diagnóstico existentes, al incrementar los efectos ópticos y electrónicos que proveen la señal usada para la cuantificación de material genético o de anticuerpos (inmunoglobulinas). Por ejemplo, a través del fenómeno de resonancia del plasmón de superficie (RPS), la señal de fluorescencia puede incrementar en los procesos cuantitativos de RT-PCR y RT-LAMP. Asimismo, las propiedades conductoras y semiconductoras de los nanomateriales proveen un campo para la fabricación de sensores eléctricos o colorimétricos. Esto es de gran importancia, pues estos sensores tienden a miniaturizar el proceso de análisis, requiriendo menos espacio y una menor cantidad de muestra para realizar el diagnóstico. Del mismo modo, no se precisa de personal altamente calificado para realizar las pruebas, por lo que estas se pueden llevar a cabo en domicilios, en consultorios médicos y en espacios designados por las autoridades sanitarias. Existe un nutrido cuerpo de literatura acerca de los principios y la incursión de la nanotecnología en las técnicas moleculares de identificación de diferentes virus (Draz y Shafiee, 2018; Lee *et al.*, 2017; Mokhtarzadeh *et al.*, 2017). Concretamente, en la detección y cuantificación de coronavirus, la historia inicia en 2004 con el desarrollo de métodos colorimétricos de diagnóstico. En estos métodos se empleaban suspensiones coloidales de nanopartículas de oro, en cuya superficie se depositaban secuencias de ARN de SARS-CoV. Más adelante, se adicionaba la cadena complementaria para obtener ADN, mismo que se desorbía, provocando la desestabilización de cargas y con ello la aglomeración de las nanopartículas de oro. El cambio de color, de rojo a morado equivalía a un diagnóstico positivo (Li y Rothberg, 2004).

Después de casi dos décadas, estas pruebas diagnóstico han ido ganando sofisticación hasta llegar a los dispositivos de flujo lateral (figura 5), los cuales son una manera rápida de obtener un diagnóstico, ya sea midiendo anticuerpos o material genético viral. En estos dispositivos, de dimensiones milimétricas, se coloca una pequeña cantidad de muestra clínica (del orden de los microlitros), junto con una solución *buffer* de fosfatos enriquecida con albú-

mina de suero bovino. La mezcla comienza entonces a avanzar lateralmente hacia la zona de conjugación, en donde se encuentra un conjugado de antígeno de SARS-CoV-2 (generalmente de proteína S), funcionalizado con nanopartículas de oro. Este conjugado se elabora antes de cada ensayo, empleando tanto antígeno humano como antígeno de otro mamífero, como ratón o conejo. En caso de que la muestra sea positiva para Covid-19, los anticuerpos IgM y/o IgG interactuarán químicamente con los antígenos funcionalizados. La muestra llega entonces a la zona reactiva, la cual consiste de una membrana de nitrocelulosa que presenta tres ranuras paralelas, en las que se encuentran las contrapartes de los anticuerpos IgM e IgG, así como para la inmunoglobulina del mamífero. La unión anticuerpo-Au-antígeno-anticuerpo lleva a la expresión de la RPS, haciendo que las líneas en donde se presenten estas uniones químicas adquieran un color rojo a rosado.

Como se muestra en la figura 5, la ranura control siempre debe mostrar color, caso contrario la prueba se considera defectuosa y por lo tanto inválida. De acuerdo con lo reportado por Li *et al.* (2020), esta prueba puede ser em-

Figura 5. Sistema de diagnóstico de flujo lateral.



Nota: En este ejemplo se ha colocado una muestra positiva para Covid-19, por lo que tiene a los anticuerpos IgM e IgG. En la parte de abajo se muestran las representaciones de los posibles resultados de la prueba.

Fuente: Elaboración de los autores, adaptado de Li *et al.* (2020).

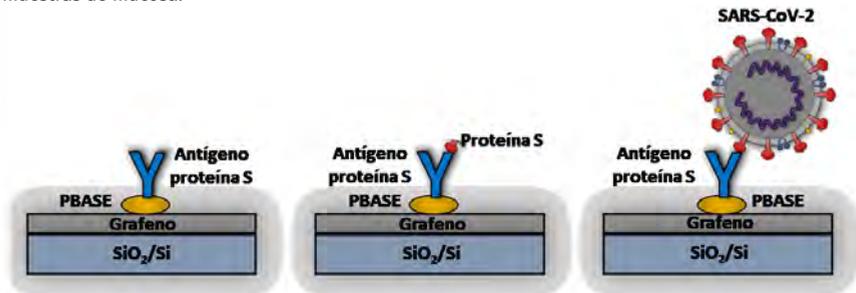
pleada para analizar muestras de sangre extraída por punción en el dedo pulgar. Con un tiempo de ensayo de aproximadamente 15 minutos, este ensayo ha mostrado un 88.67% de sensibilidad entre pacientes con Covid-19 confirmado e individuos sanos, así como un 91% de especificidad (Li *et al.*, 2020). Por su parte, Huang, Chao *et al.* (2020) encontraron un valor de sensibilidad de 100% y una especificidad ligeramente inferior al 95%. El ensayo mostró una notable selectividad en la detección de IgM de SARS-CoV-2 sin interferencias por otros virus. Algunos autores están probando nanopartículas diferentes a las de oro para evaluar la presencia de las inmunoglobulinas que se presentan durante la enfermedad (IgG). En el estudio más reciente se emplean nanopartículas de poliestireno dopadas con lantano (Chen *et al.*, 2020).

Zhu *et al.* (2020) llevaron la técnica colorimétrica más allá, al acoplarla a RT-LAMP. Los autores iniciaron con la extracción y amplificación de los plásmidos F1ab y de la proteína N del SARS-CoV-2 mediante la técnica LAMP. Posteriormente, los productos de la reacción en cadena de la polimerasa pasaron al módulo de flujo lateral para unirse a antígenos conjugados con nanopartículas poliméricas funcionalizadas con estreptavidina. Con este ensayo clínico se logró un 100% de selectividad y especificidad para SARS-CoV-2, aunque el tiempo de la prueba incrementó hasta 1 hora, lo cual sigue siendo menor que el tiempo tomado por RT-PCR, de aproximadamente 3 horas (Zhu *et al.*, 2020).

Biosensores

Los biosensores son también un método rápido que aprovecha las propiedades conductoras y semiconductoras de los nanomateriales para determinar la presencia y la concentración de material genético, proteínas o partículas virales en muestras complejas. Para el diagnóstico de SARS-CoV-2 se ha propuesto el uso de biosensores de transistor de efecto de campo (Bio-FET, por sus siglas en inglés), los cuales funcionan por el acoplamiento de un transistor con una biomolécula que sirve como receptor selectivo del analito, en una dinámica similar a la unión antígeno-anticuerpo. En estos arreglos, el transistor de efecto de campo es un material semiconductor, el cual se halla separado del receptor del analito por una capa de material aislante. Toda vez que el analito se une con el agente receptor, el potencial electrostático del semiconductor cambia, lo cual puede ser medido por dos electrodos que se hallan a cada lado de la celda de medición. Estos cambios en la conductancia se relacionan con la presencia y concentración del analito medido, ya sea el anticuerpo de la proteína S del SARS-CoV-2, una parte de la secuencia genética del virus, una partícula viral o una proteína del virus (Dutta *et al.*, 2017). Un ejemplo de esta clase de dispositivos lo reportan Seo *et al.* (2020), quienes soportaron una película delgada de grafeno ($10,000 \mu\text{m}^2$ y 1-1.5 nm de grosor) sobre un soporte de SiO_2 . Después, la superficie del semiconductor fue funcionalizada con 1-pirenobutanoato de succinimidilo (PBASE, por sus siglas en inglés), el cual sirvió para, luego, inmovilizar al antígeno de la proteína S del SARS-CoV-2 (figura 6).

Figura 6. Ejemplo de biosensor de transistor de efecto de campo (Bio-FET), usando grafeno para la detección de SARS-CoV-2. Izquierda: semiconductor funcionalizado. Centro: celda midiendo proteína S de SARS-CoV-2 en solución salina. Derecha: electrodo midiendo partículas virales de SARS-CoV-2 en muestras de mucosa.



Fuente: Elaboración de los autores, adaptado de Seo *et al.* (2020).

Después, se midieron los cambios en la conductancia debido a la funcionalización, la adición del antígeno de la proteína S y, finalmente, la respuesta del sensor al ligarse el antígeno con la proteína S. El sensor mostró un límite de detección de 1 fg/ml para la proteína S, usando una solución *buffer* como matriz, mientras que, en muestras de exudado nasofaríngeo, este valor aumentó hasta 100 fg/ml. El sensor mostró alta selectividad al mezclar muestras de proteína S de SARS-CoV-2 y MERS-CoV. Por último, al medir partículas virales completas en muestras de pacientes con diagnóstico positivo a Covid-19 se encontró un límite de detección de 242 copias/ml (Seo *et al.*, 2020).

Debido a sus propiedades conductoras, las nanopartículas metálicas de oro y el grafeno son ideales para la construcción de electrodos selectivos para componentes virales de SARS-CoV-2. Mahari *et al.* (2020) construyeron un electrodo, usando FTO para soportar nanopartículas esféricas de oro, las cuales fueron funcionalizadas con el antígeno de la proteína S1 de SARS-CoV-2. El electrodo mostró una respuesta de 10 a 30 segundos, con un límite de detección de 90 a 120 fM en muestras de *buffer* de fosfato y saliva, respectivamente. Hasta ahora, las pruebas de detección de antígenos y anticuerpos en saliva son escasos para SARS-CoV-2, la mayoría de estos estudios son limitados debido al bajo número de participantes, los cuales transitan por diferentes etapas de la enfermedad, y en virtud de ello la carga viral es variable (Azzi *et al.*, 2020; To *et al.*, 2020). Debido a ello, es aún imposible hacer una comparación de estos resultados con lo que se puede encontrar en una muestra de saliva en un paciente infectado con Covid-19.

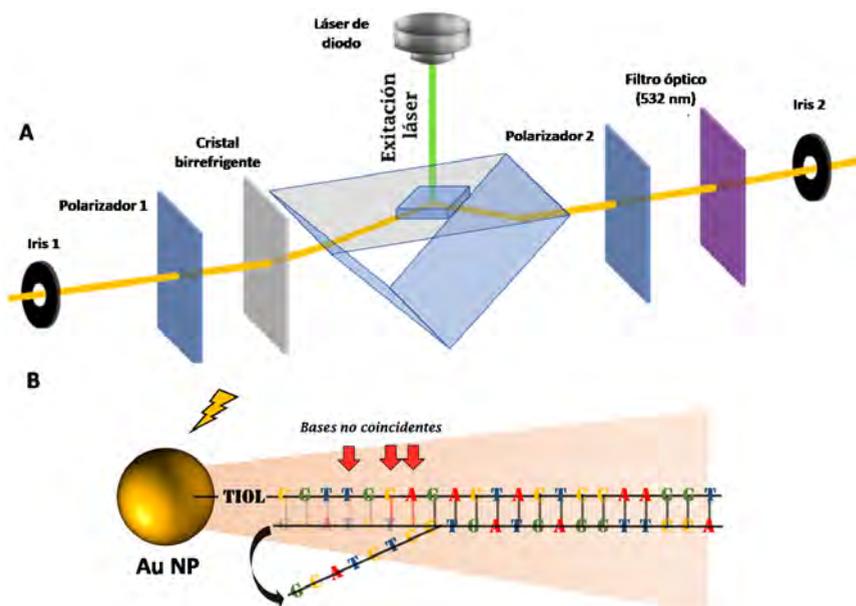
Biosensores plasmónicos fototérmicos

Qiu *et al.* (2020) han desarrollado un biosensor con nanopartículas de oro, el cual aprovecha las propiedades de RPS y lo complementa con el efecto foto-

térmico que ocurre en las nanopartículas de metales nobles en virtud de la expresión de la resonancia localizada del plasmón de superficie (RLPS). El arreglo experimental propuesto se muestra en la figura 7a, el cual cuenta con una fuente de luz blanca para inducir el efecto de la resonancia localizada del plasmón de superficie en las nanopartículas de oro soportadas en un chip. Algo parecido a lo mostrado previamente en la figura 3 para el chip CM5. Posteriormente, las nanopartículas de oro fueron funcionalizadas con un tiol y una secuencia específica del material genético del SARS-CoV-2 (proteína E y proteína funcional ORF1ab, figura 7b), produciendo un incremento en la intensidad de la banda plasmónica. Una solución *buffer* con la secuencia complementaria del ARN funcionalizado fue adicionada en la superficie del chip. Al complementarse las cadenas de oligonucleótidos, la intensidad de la RLPS incrementó ligeramente. Cuando la secuencia de ARN adicionada no es complementaria a la cadena funcionalizada se produce una rápida separación, y por ello la señal plasmónica se mantiene sin cambios.

El equipo de sensado cuenta con un láser de diodo (532 nm y 40 mW), colocado en la parte superior del chip, con una inclinación de 72° (figura 7a). Este láser fue empleado para generar la respuesta termoplasmónica en las

Figura 7. a) Dispositivo del biosensor empleado para medir RLPS y el efecto termoplasmónico en un chip recubierto con nanopartículas de oro funcionalizadas con un tiol y una secuencia de ARN; b) nanopartícula esférica de oro funcionalizada con un tiol y una secuencia de ARN que codifica para una proteína de SARS-CoV-2.



Fuente: Elaboración de los autores.

nanopartículas de oro. El incremento de temperatura llegó hasta los 41 °C, aumentando la velocidad de ensamble de las cadenas de oligonucleótidos; del mismo modo, aceleró su repulsión en caso de no ser secuencias complementarias. Mediante el fenómeno de incremento de la señal plasmónica, tras la complementación de la cadena de ARN soportada en la nanopartícula de oro, fue posible identificar la presencia del SARS-CoV-2 en 82 pacientes previamente diagnosticados con Covid-19. El límite de detección del método fue establecido en 2.26×10^4 copias de secuencias de RNA, mientras que un paciente en las primeras etapas de la enfermedad llega a presentar hasta 1×10^6 copias/ml. Por último, el método de diagnóstico mostró ser poco proclive a reaccionar con secuencias espurias (falsos positivos). Este método resultó ser tan sensible, selectivo y eficiente como los ensayos RT-PCR y ELISA (Qiu *et al.*, 2020).

Desarrollo de una vacuna para Covid-19. Estado del conocimiento

Hasta mediados del mes de mayo de 2020 han sido presentados ante la OMS 118 candidatos para lograr una vacuna eficaz que logre inmunizar a humanos contra el SARS-CoV-2. Estos esfuerzos de investigación son realizados, tanto por universidades como por compañías farmacéuticas en los cinco continentes, sobre las bases de los conocimientos adquiridos a partir de los brotes de SARS y MERS. De estas propuestas, 110 se encuentran en ensayos preclínicos, en tanto que ocho se hallan en una etapa de mayor avance, como en fase de evaluación clínica a nivel $\frac{1}{2}$, 1 o 2. Las plataformas propuestas para la vacuna varían, poniendo sobre la mesa los siguientes enfoques: a) exposición directa a partículas virales inactivas o atenuadas; b) administración de un vector viral no replicante; c) exposición de células linfocíticas a subunidades virales (principalmente a la proteína S), y, d) administración de secuencias de material genético (ADN o ARN) que codifica para antígenos que serán «presentados» a las células del sistema inmune para la generación de anticuerpos contra el virus (WHO, 2020c).

Las vacunas basadas en la administración de partículas virales inactivas o atenuadas son las más eficientes para generar inmunidad tanto extracelular (humoral) como intracelular, siendo las más comúnmente empleadas para inmunizar contra diferentes tipos de influenza. Dado que el genoma del SARS-CoV-2 ha sido secuenciado desde enero de 2020 (No. MN908947.3 en GenBank) (Khailany *et al.*, 2020), es posible llevar a cabo cultivos en masa del virus, para posteriormente inactivarlo mediante irradiación con luz UV o reacción con formaldehído (Jiang *et al.*, 2005). No obstante, en algunos casos el patógeno atenuado puede reactivarse en el cuerpo humano, trayendo consigo algunos de los síntomas de la enfermedad, por lo que los individuos con algún tipo de inmunosupresión podrían ser vacunados usando solamente cargas de virus inactivo. En el caso de Covid-19, cuya fisiopato-

logía sigue en proceso de ser descifrada, padecer la enfermedad por una inmunización inadecuada es un riesgo que no se debería correr. Por otra parte, la preparación de esta clase de vacunas precisa de laboratorios con condiciones de bioseguridad tipo 3, por lo que su producción en masa, aunque posible, llega a ser costosa y centralizada (Saif, 2020).

Otras aproximaciones optan por el desarrollo de inmunidad a través de la exposición de las células del sistema inmune a las proteínas estructurales del virus, logrando la producción de anticuerpos por los linfocitos T CD4⁺/CD8⁺ (Shang *et al.*, 2020). Estimular la generación de anticuerpos por exposición a la proteína S del virus ha mostrado ser la estrategia de inmunidad adecuada contra otros HCoV en ensayos clínicos. Por ejemplo, Bukreyev y colaboradores reportaron inmunización eficaz en monos de la especie *Chlorocebus sabaeus* tras el suministro de la proteína S del virus SARS-CoV (Bukreyev *et al.*, 2004). No obstante, las vacunas basadas en subunidades de virus generan solamente inmunidad humoral, la cual puede no ser suficiente para el agente SARS-CoV-2.

Por último, las vacunas basadas en material genético, como el ARN mensajero (ARNm) conjuntan las ventajas de las vacunas mencionadas, sin los riesgos asociados de inmunización inadecuada o el riesgo inherente de trabajar con el agente infeccioso, aun en laboratorios de alto nivel de bioseguridad.

En las últimas décadas, las vacunas de ARNm se han erigido como una opción para complementar (y en algunos casos reemplazar) a las vacunas tradicionales. La síntesis de ARNm es sencilla, rápida, de bajo costo, por lo que es posible alcanzar niveles de producción que satisfagan las demandas globales (Saif, 2020). Para lograr una inmunización eficaz, el ARNm debe mantenerse intacto mientras viaja a través del espacio intersticial y alcanza a las células objetivo para lograr la transfección. Una vez en el citosol, el material genético codifica para generar antígenos, moduladores y señaladores celulares, los cuales se transfieren hacia la membrana celular o permanecen en el citosol, desarrollando tanto inmunidad intracelular como humoral (Reichmuth *et al.*, 2016).

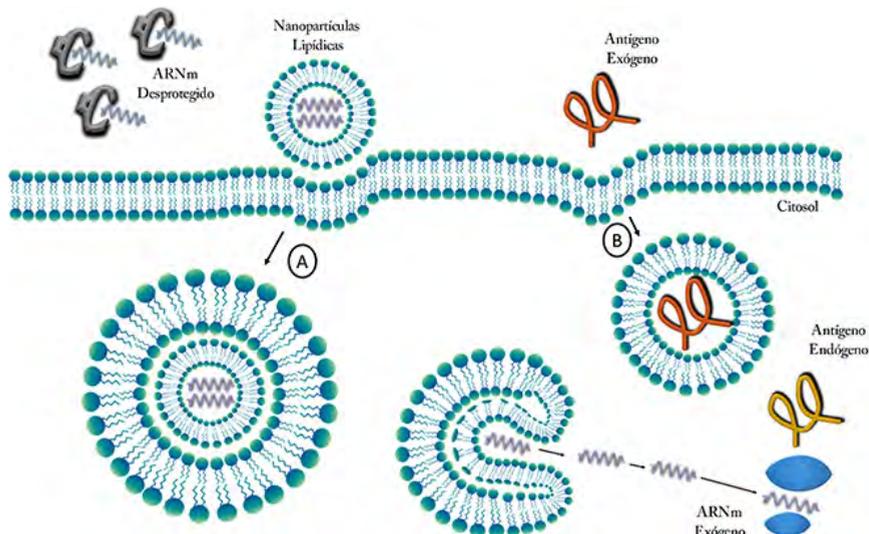
La vacuna para SARS-CoV-2 puede estar formulada con nanopartículas

El principal reto de las vacunas de ARNm es la facilidad con la que el material genético puede hidrolizarse dentro y fuera de la célula, por lo que es necesario encapsularlo en una bio-cáscara resistente a las condiciones fisiológicas, sea capaz de penetrar la doble capa lipídica de las células y desensamblarse en el citoplasma; algo similar al proceso de infección viral. Una estrategia ampliamente aceptada es el desarrollo de nanopartículas de lípidos, las cuales son capaces de unirse con el ARNm, condensando al material genético en un volumen de unos cuantos nm³. Estas nanopartículas transportan al ARNm a través de las mucosas, la sangre y el espacio intersticial, dirigiéndose hacia las células objetivo con

ayuda de una biomolécula (normalmente una proteína) que funciona como antena en la superficie de la nanopartícula. Esta molécula ayuda a la localización del dominio de unión con el receptor en la membrana celular para posteriormente ingresar por endocitosis; algo similar al proceso de entrada de un virus a la célula. Una vez que el endosoma se encuentra en el espacio citoplasmático, la nanopartícula lipídica sufre un cambio estructural que favorece su desensamble para liberar al material genético (figura 8). Las principales células objetivo de estas nanopartículas son las células presentadoras de antígenos, como las células endoteliales, los linfocitos B, los macrófagos o las células dendríticas, siendo estas últimas las más relevantes (Reichmuth *et al.*, 2016). Dentro del citoplasma, el ARNm es expresado, y el antígeno generado es procesado por el proteosoma, generando determinantes antigénicos (epítomos), los cuales son cargados en los complejos de histocompatibilidad y llevados a la cara exterior de la doble membrana lipídica de la célula. Este proceso convierte a la célula transductada en una célula presentadora de antígeno, la cual interactúa con un linfocito T para generar anticuerpos específicos para el antígeno (Saif, 2020).

Las nanopartículas de lípidos son micelas que cuentan con un centro acuoso rodeado por una bicapa lipídica que funciona como coraza (Li y Szoka, 2007). La mayor parte de las formulaciones hasta ahora reportadas emplean lípidos catiónicos, pues presentan afinidad con el RNAm de carga negativa; no

Figura 8. Las nanopartículas lipídicas protegen al ARNm y coadyuvan a su inserción en las células objetivo en forma de endosomas, los cuales son desensamblados en el citosol, dejando libre al ARNm para codificar antígenos endógenos. A) Los antígenos exógenos pueden también endocitar, formando endosomas de los cuales no necesita emerger. B) Nótese cómo el ARNm que no está asociado con nanopartículas lipídicas no es capaz de penetrar la membrana celular.



Fuente: Elaboración de los autores, adaptado de Reichmuth *et al.* (2016).

obstante, en algunos casos se emplean lípidos neutros o negativamente cargados. En algunos casos se emplean lipídicos con grupos amino para mantener una carga eléctrica variable. Dentro del citoplasma, los endosomas son estructuralmente modificados debido al cambio de pH entre el líquido intersticial y el citosol, lo cual lleva a la desestabilización de las bicapas lipídicas, llevando a la liberación del ARNm (Reichmuth *et al.*, 2016). Además de los lípidos ionizables, estas nanopartículas se componen de fosfolípidos, colesterol y polietilenglicol. Los primeros tienen una función estructural, ayudando con la formación de la bicapa lipídica y la eventual disociación del endosoma en el citoplasma. Asimismo, el fosfato contenido en los fosfolípidos, junto con las aminas, ayudan a mantener la carga de la nanopartícula lipídica. El colesterol tiene una función de estabilización estructural y juega un papel crucial en la transfección de las células. El colesterol ayuda a la transición de la fase laminar de la nanopartícula hacia la fase hexagonal, lo cual es clave para la liberación del ARNm en el citoplasma. El polietilenglicol modificado con lípidos se deposita en la superficie de la nanopartícula como una barrera que aporta estabilidad a la nanopartícula lipídica y evita que se una a proteínas, tanto en el espacio intersticial como el citoplasma (Li y Szoka, 2007). Las cargas de colesterol y polietilenglicol deben ser optimizadas, pues ello impacta en la estabilidad de la nanopartícula lipídica, en su capacidad de transfección y en el potencial de liberación del ARNm. Por ejemplo, al incrementar la carga de colesterol se facilita la transición de fase laminar a hexagonal en la nanopartícula, con el respectivo impacto en la liberación del ARN mensajero. Por otra parte, incrementar la carga de polietilenglicol lleva a un mayor tiempo de circulación de la nanopartícula en sangre, lo cual reduce la capacidad de la misma para ser asimilada por las células objetivo (Reichmuth *et al.*, 2016).

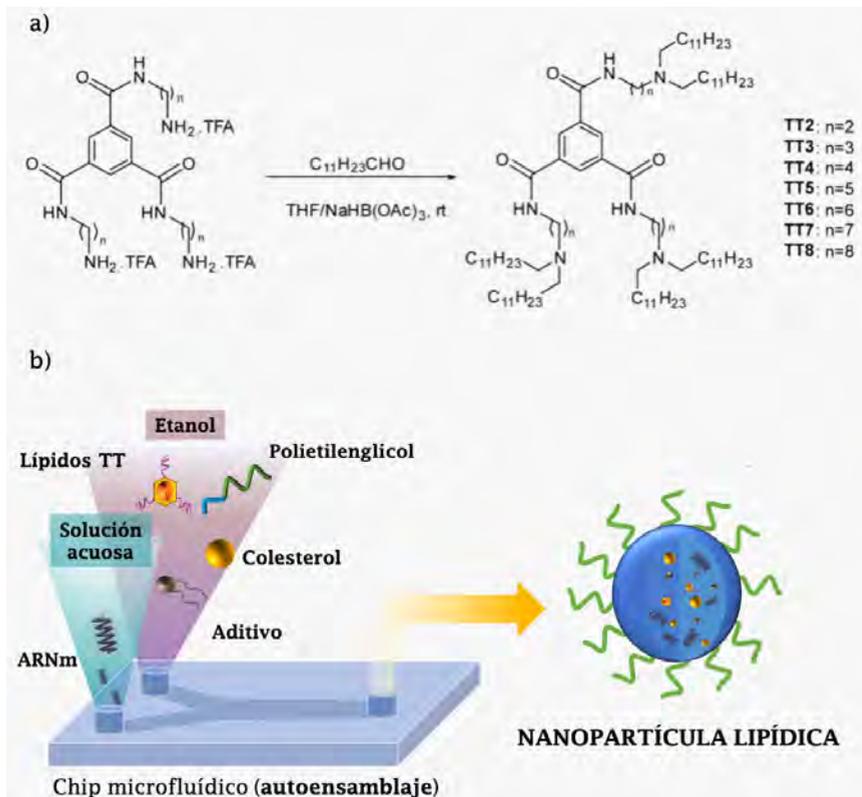
Las nanopartículas lipídicas son sintetizadas mediante el proceso de formación de micelas, al mezclar lentamente una solución acuosa con etanol. El ARNm está presente en la fase acuosa, mientras que los lípidos se hallan disueltos en la fase alcohólica. Conforme se agrega el agua a la solución de etanol se forman vesículas circulares, las cuales van creciendo por el proceso de fusión micelar, hasta formar partículas estables en donde se encuentra encapsulado el ARNm. Los factores que más impactan en el tamaño y estructura de la nanopartícula del lípido son: i) la velocidad de mezclado de las soluciones acuosa y alcohólica; ii) el volumen de cada una de las soluciones, y, iii) la composición de lípidos en la fase alcohólica (Reichmuth *et al.*, 2016). Las técnicas más avanzadas para generar estas nanopartículas echan mano de microfluidica para desarrollar reactores de rejilla que favorecen las condiciones hidrodinámicas para obtener un mezclado rápido que genera nanopartículas uniformes con un tamaño promedio de 50 a 70 nm, y una baja distribución de tamaño (Stroocky McGraw, 2004).

Desde la década pasada, el grupo de investigación de Dong, en la Universidad de Ohio, ha desarrollado y optimizado un método de síntesis de nanopartículas de lípidos, las cuales han llamado TT3. Estas nanopartículas han funcio-

nado exitosamente como acarreadores de ARNm en ensayos *in vivo* (Li *et al.*, 2015; Luo *et al.*, 2017). Las nanopartículas esféricas de N₁, N₃, N₅-tris(2-aminoetil)benceno-1,3,5-tricarboxiamida (TT3) están compuestas por un anillo bencénico central sustituido por tres cadenas aminolípídicas (ver figura 9).

La formulación de las nanopartículas TT3, compuestas por 2-dioleoil-sn-glicero-3-fosfoetanolamina (DOPE), colesterol y 1,2-dimiristoil-sn-glycerol, metoxipoli(etilenglicol) (DMG-PEG₂₀₀₀), en una proporción molar TT3/DOPE/colesterol/DMG-PEG₂₀₀₀ = 20/30/40/0.75, se encuentran en fase clínica para la aplicación y entrega de ARNm que codifica para la generación de anticuerpos para proteínas S y ORF1ab del SARS-CoV-2. En estas pruebas se emplean células linfocíticas de ratón, mostrando resultados prometedores (Zeng *et al.*, 2020), con una entrega del ARNm 70 veces mayor a lo obtenido para otras nanopartículas lipídicas. Más aún, el ARNm encapsulado en las nanopartículas TT3 puede ser preservado hasta por tres meses en congelación con nitrógeno líquido, adicionando 5% (p/v) de sucrosa o trehalosa (Zhao *et al.*, 2020).

Figura 9. Proceso de síntesis de las nanopartículas lipídicas TT3.



Fuente: Elaboración de los autores, modificado de Li *et al.* (2015).

A la fecha de publicación de este artículo, existen dos prospectos de vacuna basados en ARNm encapsulado en nanopartículas lipídicas, los cuales se hallan en fase de ensayos clínicos. La aproximación de la compañía Moderna ha concluido la fase 1 (NCT04283461) y se mueve éxitosamente hacia la fase 2. Por su parte, el desarrollo a cargo del consorcio BioNTech/Fosun/Pharma/Pfizer se encuentra en fase clínica ½ (2020-001038-36 NCT04368728) (WHO, 2020c). En enero de 2020, Moderna recibió el código genético del virus SARS-CoV-2, a partir del cual desarrolló el ARNm-1273, una pieza sintética de material genético que codifica para la proteína S. La síntesis del ARNm y la formulación de las nanopartículas lipídicas se realizó en tan solo 130 días (Cohen, 2020). La vacuna se suministra mediante una inyección intramuscular en el brazo, y las nanopartículas lipídicas son químicamente dirigidas hacia los ganglios linfáticos más próximos, mediante la funcionalización de la nanopartícula con señaldadores químicos. Las nanopartículas, con un tamaño menor a los 100 nm pasan a través del espacio intersticial hasta alcanzar las células dendríticas, en donde son asimiladas por endocitosis (Tu *et al.*, 2020). En abril de 2020, se llevó a cabo el primer ensayo de la vacuna en una población humana reducida (52 individuos). Si el ensayo es exitoso, para el otoño de 2020 se estarían haciendo pruebas con 5,000 voluntarios. La vacuna puede tomar de 12 a 18 meses para estar lista, pues se tienen que optimizar la dosis, la vía de administración y ponderar los efectos secundarios. En los primeros ensayos se ha visto que, con dosis de 1 microgramo se alcanza la tan ansiada inmunidad, en ensayos *in vivo*, por lo que 1 gramo puede inmunizar hasta a 1 millón de personas (Cohen, 2020). Otras propuestas de vacunas basadas en el uso de nanopartículas son realizados por instituciones públicas y privadas en todo el mundo, como Pharma, BIOCAD, Novavax, Curevac las Universidades de Fundan y Shangai en China y de Tokio; no obstante, estas se encuentran en una etapa menos avanzada de desarrollo (Amanat y Krammer, 2020). Es probable que tras la pandemia de Covid-19, la humanidad inicie una etapa de vacunas basadas en nanopartículas, dando un paso adelante en el desarrollo de la nanomedicina. Lo único seguro es que nadie sabe cuál o cuáles vacunas funcionarán eficazmente.

Perspectivas

Ante el reto que plantea la pandemia de Covid-19, consideramos que los desarrollos en nanociencia y nanotecnología deben enfocarse en cuatro ejes principales.

Mejora en los métodos de diagnóstico. La nanotecnología puede ayudar a mejorar las técnicas moleculares empleadas en la detección y cuantificación del virus, o de los anticuerpos en suero. Las propiedades conductoras y ópticas de las nanopartículas metálicas proveerán menores límites de detección, alta selectividad, y en general una mayor confiabilidad en el diagnóstico. Las nanopartículas de oro y otros conductores pueden ser empleados para la fabricación de biosensores. Por otro lado,

el efecto de RSP mostrado por las nanopartículas metálicas puede ser aprovechado para incrementar la señal de fluorescencia en los ensayos RT-PCR o utilizarse para evaluar las interacciones de los componentes del virus con diversas biomoléculas, lo cual puede ser útil incluso para probar la efectividad de un medicamento para neutralizar al virus. La nanotecnología puede también miniaturizar los dispositivos de prueba para llevarlos a las zonas urbanas marginales y las áreas rurales. Sitios a donde el virus inevitablemente llegará en el futuro próximo.

Desarrollo de equipo de protección personal. Los actuales equipos de protección personal, como caretas, mascarillas N95, trajes de aislamiento y guantes, son una barrera adecuada para proteger al personal de salud que trata con los enfermos más graves, así como para las familias que comparten espacio con infectados. Las nanopartículas inorgánicas de metales de transición y óxidos metálicos han mostrado una notable capacidad para la inactivación de agentes patógenos, incluyendo virus (Galdiero *et al.*, 2011; Joe *et al.*, 2016). La disponibilidad de mascarillas con capacidad autolimpiadora es atractiva desde la perspectiva económica y práctica. En una exploración rápida en el motor de búsqueda Google Patents se encontraron alrededor de 7,780 patentes relacionadas con materiales nanoparticulados para la limpieza de equipo de protección personal, 25% de las cuales abordan la funcionalización de mascarillas con nanopartículas de plata para la inactivación de patógenos que atacan las vías respiratorias.

Tratamiento. Hasta el momento de redacción de este trabajo, diferentes medicamentos han sido probados para el tratamiento de Covid-19. Sustancias como mesilato de camostat, azitromicina, hidroxicloquina, lopinavir ivermectina, remdesivir, tocilizumab y sarilumab han sido propuestas para bloquear la fusión del virus con las células hospederas, la replicación viral y la infección en general. En este sentido, las nanopartículas inorgánicas funcionalizadas pueden entregar a los medicamentos de manera eficiente, al ser dirigidos a las células afectadas por el SARS-CoV-2, principalmente los neumocitos tipo II.

Desarrollo de vacunas. Hasta el 15 de mayo de 2020, más de un centenar de alternativas de vacuna se están desarrollando en todo el mundo, ocho de ellas en la etapa de ensayos clínicos (WHO, 2020c). Las nanopartículas de biomoléculas, como proteínas y lípidos, pueden sustituir a las vacunas que usan al virus inactivado o atenuado, lo cual sería una garantía de bioseguridad.

Conclusiones

Indudablemente, la nanociencia y la nanotecnología tienen un papel importante en la caracterización del SARS-CoV-2, las interacciones que tiene con las células del cuerpo y la fisiopatología de la enfermedad que produce. Aunque ha pasado poco tiempo desde el inicio del brote, mucho se ha avanzado en el desarrollo de técnicas analíticas robustas, confiables y portátiles. En ese sentido, la nanociencia y su persistente enfoque en miniaturizar los sen-

sores es una ventaja para el desarrollo de sistemas de diagnóstico portátil, que puedan ser comercializados y que cada individuo pueda hacer el test en casa. Asimismo, uno de los campos en los que se lleva un mayor avance es en el desarrollo de vacunas. Esta podría ser la primera vez que una vacuna esté formulada con nanopartículas, lo cual representaría uno de los mayores hitos en la historia de la nanociencia y la nanotecnología. No obstante, aún existen áreas del conocimiento inexploradas para SARS-CoV-2, por ejemplo, el desarrollo de equipo de protección personal eficiente para salvaguardar la salud de los profesionales de la salud que están en la primera línea de cuidado de los enfermos más graves. Paralelamente, se debe explorar la nanocatálisis como una alternativa para remover al virus del aire en espacios cerrados, como aviones, oficinas, subterráneos o asilos de ancianos.

La pandemia por Covid-19 ha puesto a la humanidad en una encrucijada, en la que se tienen que ponderar los pros y contras de una sociedad hiperglobalizada. Al mismo tiempo, los dirigentes, los tomadores de decisiones e incluso los medios de comunicación tienen que voltear la mirada hacia la comunidad científica, pues son los únicos que pueden dar una solución al problema. En menos de cinco meses de emergencia sanitaria, la comunidad científica ha descifrado el genoma del virus, rastreado su origen, propuesto una serie de medidas para el tratamiento de Covid-19 y avanzado a pasos agigantados para la elaboración no de una sino de 118 propuestas de vacuna. Como científicos, debemos apropiarnos de estos logros y no permitir que se nos invisibilice una vez controlado el problema y hasta que llegue la siguiente pandemia o los embates más crudos del cambio climático. Este es el momento de mostrar a la sociedad, a los altos funcionarios y a los medios de comunicación el papel tan importante que tienen la ciencia y la tecnología en la vida de prácticamente todos los seres humanos que habitan el planeta, e incluso de los que están en órbita.

Referencias

- Amanat, Fatima y Florian Krammer. (2020). SARS-CoV-2 vaccines: status report. *Immunity*, 52: 583-89. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.03.007>
- Andersen, Kristian G., Andrew Rambaut, W. Ian Lipkin, Edward C. Holmes y Robert F. Garry. (2020). The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine*, 26: 450-52. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>
- Azzi, Lorenzo, Giulio Carcano, Francesco Gianfagna, Paolo Grossi, Daniela Dalla Gasperina, Angelo Genoni, Mauro Fasano, *et al.* (2020). Saliva is a reliable tool to detect SARS-CoV-2. *Journal of Infection*, 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.005>
- Bar-on, Yinon M., Avi Flamholz, Rob Phillips y Ron Milo. (2020). "SARS-CoV-2 (Covid-19) by the numbers. *eLife*. <https://elifesciences.org/articles/57309>
- Biacore. 2011. Sensor Chip CM5.
- Bukreyev, Alexander, Elaine W. Lamirande, Ursula J. Buchholz, Leatrice N. Vogel,

- William R. Elkins, Marisa St Claire, Brian R. Murphy, Kanta Subbarao y Peter L. Collins. (2004). Mucosal immunisation of African green monkeys (*Cercopithecus aethiops*) with an attenuated parainfluenza virus expressing the SARS coronavirus spike protein for the prevention of SARS. *Lancet*, 363: 2122-27. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)16501-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)16501-X)
- Cascaella, M., M. Rajnik, A. Cuomo, S. C. Dulebohn y R. Di Napoli. (2020). Features, evaluation and treatment coronavirus (Covid-19)." *StatPearls*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
- Chan, J. F. W., C. C. Y. Yip, K. K. W. To, T. H. C. Tang, S. C. Y. Wong, K. H. Leung, A. Y. F. Fung *et al.* (2020). Improved molecular diagnosis of Covid-19 by the novel, highly sensitive and specific Covid-19-RdRp/Hel real-time reverse transcription-PCR assay validated *in vitro* and with clinical specimens. *Journal of Clinical Microbiology*, 1-10.
- Chen, Zhenhua, Zhigao Zhang, Xiangming Zhai, Yongyin Li, Li Lin, Hui Zhao, Lun Bian *et al.* (2020). Rapid and sensitive detection of anti-SARS-CoV-2 IgG using lanthanide-doped nanoparticles-based lateral flow immunoassay. *Analytical Chemistry*. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.0c00784>
- Cohen, Jon. (2020). Vaccine designers take first shots at Covid-19. *Science*, 368: 14-16. <https://doi.org/10.1126/science.368.6486.14>
- Corman, Victor M., Olfert Landt, Marco Kaiser, Richard Molenkamp, Adam Meijer, Daniel K.W. Chu, Tobias Bleicker *et al.* (2020). Detection of 2019 novel coronavirus (2019-NCoV) by real-time RT-PCR. *Eurosurveillance*, 25: 1-8. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045>
- Corman, Victor M., Doreen Muth, Daniela Niemeyer y Christian Drosten. (2018). Hosts and sources of endemic human coronaviruses. En M. Kielian, T. C. Mettenleiter y M. J. Roossinck (eds.), *Advances in Virus Research*, 100: 163-88. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/bs.aivir.2018.01.001>
- Corman, Victor M. y Christian Drosten. (2020). Authors' response : SARS-CoV-2 detection by real-time. *Euro Surveill*, 25. <https://doi.org/https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.21.2001035>
- Draz, Mohamed Shehata y Hadi Shafiee. (2018). Applications of gold nanoparticles in virus detection. *Theranostics*, 8: 1985-2017. <https://doi.org/10.7150/thno.23856>
- Dutta, Jiten Chandra, Purnima Kumari Sharma y Hiranya Ranjan Thakur. (2017). Forty years of BioFETology: A Research Review. En S. Bhatia, K. Mishra, S. Tiwari y V. Singh, *Advances in Intelligent Systems and Computing*, 553: 68797. Springer. https://doi.org/10.1007/978-981-10-3770-2_65
- Fang, Yaqing, Yiting Nie y Marshare Penny. (2020). Transmission dynamics of the Covid-19 outbreak and effectiveness of government interventions: A data-driven analysis. *Journal of Medical Virology*, 645-69. <https://doi.org/10.1002/jmv.25750>
- Fu, Yajing, Yuanxiong Cheng y Yuntao Wu. (2020). Understanding SARS-CoV-2-mediated inflammatory responses: From mechanisms to potential therapeutic tools. *Virologica Sinica*, 12250: 1-6. <https://doi.org/10.1007/s12250-020-00207-4>

- Galdiero, Stefania, Annarita Falanga, Mariateresa Vitiello, Marco Cantisani, Veronica Marra y Massimiliano Galdiero. (2011). Silver nanoparticles as potential antiviral agents. *Molecules* 16: 8894-8918. <https://doi.org/10.3390/molecules16108894>
- Glass, Kathryn, Heath Kelly y Geoffry Norman Mercer. (2012). Pandemic influenza H1N1: Reconciling serosurvey data with estimates of the reproduction number. *Epidemiology* 23: 86-94. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e31823a44a5>
- Guo, Li, Lili Ren, Siyuan Yang, Meng Xiao, De Chang, Fan Yang, Charles S. de la Cruz *et al.*, (2020). Profiling early humoral response to diagnose novel coronavirus disease (Covid-19). *Clinical Infectious Diseases an Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 1-8. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa310>
- Hamming, I., W. Timens, M. L. C. Bulthuis, A. T. Lely, G. J. Navis y H. van Goor. (2004). Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *Journal of Pathology* 203: 631-37. <https://doi.org/10.1002/path.1570>
- Hamre, D. y J. J. Procknow. (1966). A new virus isolated from the human respiratory tract. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 12: 190-93.
- He, Xi, Eric H. Y. Lau, Peng Wu, Xilong Deng, Jian Wang, Xinxin Hao, Yiu Chung Lau *et al.* (2020). Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of Covid-19. *Nature Medicine*, 26: 672-76. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0869-5>
- Hoffmann, Markus, Hannah Kleine-Weber, Simon Schroeder, Nadine Krüger, Tanja Herrler, Sandra Erichsen, Tobias S. Schiergens *et al.* (2020). SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*, 181: 271-280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Huang, Chao, Tian Wen, Feng-juan Shi, Xiao-yan Zeng y Yong-jun Jiao. (2020a). Rapid detection of IgM antibodies against the SARS-CoV-2 virus via colloidal gold nanoparticle-based lateral-flow assay. *ACS OMEGA*, 1-7. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c01554>
- Huang, Chaolin, Yeming Wang, Xingwang Li, Lili Ren, Jianping Zhao, Yi Hu, Li Zhang, *et al.* (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395: 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Jiang, S., Y. He y S. Liu. (2005). SARS vaccine development. *Emerging Infectious Diseases*, 11: 1016-20. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
- Joe, Yun Haeng, Dae Hoon Park y Jung-ho Hwang. (2016). Evaluation of Ag nanoparticle coated air filter against aerosolized virus : anti-viral efficiency with dust loading. *Journal of Hazardous Materials*, 301: 547-53. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2015.09.017>
- Khailany, Rozhgar A., Muhamad Safdar y Mehmet Ozaslan. (2020). Genomic characterization of a novel SARS-CoV-2. *Gene Reports*, 19: 100682
- Kuba, Keiji, Yumiko Imai, Shuan Rao, Hong Gao, Feng Guo, Bin Guan, Yi Huan *et al.* (2005). A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nature Medicine*, 11 (8): 875-79. <https://doi.org/10.1038/nm1267>

- Lan, Jun, Jiwan Ge, Jinfang Yu, Sisi Shan, Huan Zhou, Shilong Fan, Qi Zhang *et al.* (2020). Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*, 581: 215-20. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2180-5>
- Lee, Jaewook, Kenshin Takemura y Enoch Y. Park. (2017). Plasmonic nanomaterial-based optical biosensing platforms for virus detection. *Sensors (Switzerland)*, 17: 1-12. <https://doi.org/10.3390/s17102332>
- Li, Bin, Xiao Luo, Binbin Deng, Junfeng Wang, David W. McComb, Yimin Shi, Karin M.L. Gaensler *et al.* (2015). An orthogonal array optimization of lipid-like nanoparticles for mRNA delivery *in vivo*. *Nano Letters*, 15: 8099-8107. <https://doi.org/10.1021/acs.nanolett.5b03528>
- Li, Huixiang y Lewis Rothberg. (2004). Colorimetric detection of DNA sequences based on electrostatic interactions with unmodified gold nanoparticles. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101: 14036-39. <https://doi.org/10.1073/pnas.0406115101>
- Li, Weijun y Francis C. Szoka. (2007). Lipid-based nanoparticles for nucleic acid delivery. *Pharmaceutical Research*, 24: 438-49. <https://doi.org/10.1007/s11095-006-9180-5>
- Li, Zhengtu, Yongxiang Yi, Xiaomei Luo, Nian Xiong, Yang Liu, Shaoqiang Li, Ruilin Sun *et al.* (2020). Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *Journal of Medical Virology*, 1-7. <https://doi.org/10.1002/jmv.25727>
- Lipsitch, Marc, Ted Cohen, Ben Cooper, James M. Robins, Stefan Ma, Lyn James, Gowri Gopalakrishna *et al.* (2003). Transmission dynamics and control of severe acute respiratory syndrome. *Science*, 300: 1966-70. <https://doi.org/10.1126/science.1086616>
- Liu, Ying, Albert A. Gayle, Annelies Wilder-Smith y Joacim Rocklöv. (2020). The reproductive number of Covid-19 is higher compared to SARS Coronavirus. *Journal of Travel Medicine*, 27: 1-4. <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa021>
- Long, Quan Xin, Bai Zhong Liu, Hai Jun Deng, Gui Cheng Wu, Kun Deng, Yao Kai Chen, Pu Liao *et al.* (2020). Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with Covid-19. *Nature, Medicine*, 1-15. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0897-1>
- Luo, X., B. Li, X. Zhang, W. Zhao, A. Bratasz, B. Deng, D. W. McComb y Y. Dong. (2017). Dual-functional lipid-like nanoparticles for delivery of mRNA and MRI contrast agents. *Nanoscale*, 9: 1575-79.
- Mahari, Subhasis, Akanksha Roberts, Deepshikha Shahdeo y Sonu Gandhi. (2020). ECovSens-ultrasensitive novel in-house built printed circuit board based electrochemical device for rapid detection of NCovid-19. *BioRxiv*, 2020.04.24. 059204. <https://doi.org/10.1101/2020.04.24.059204>
- Mazurkova, N. A., Yu E. Spitsyna, N. V. Shikina, Z. R. Ismagilov, S. N. Zagrebel'nyi y E. I. Ryabchikova. (2010). Interaction of titanium dioxide nanoparticles with influenza virus. *Nanotechnologies in Russia*, 5: 417-20. <https://doi.org/10.1134/S1995078010050174>

- Mokhtarzadeh, Ahad, Reza Eivazzadeh-Keihan, Paria Pashazadeh, Maryam Hejazi, Nasrin Gharaatifar, Mohammad Hasanzadeh, Behzad Baradaran y Miguel de la Guardia. (2017). Nanomaterial-based biosensors for detection of pathogenic virus. *TrAC – Trends in Analytical Chemistry*, 97: 445-57. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2017.10.005>
- Mycroft-West, Courtney J., Dunhao Su, Stefano Elli, Scott E Guimond, Gavin J Miller, Jeremy E Turnbull, Edwin A Yates, *et al.*, (2020). The 2019 coronavirus (SARS-CoV-2) surface protein (spike) S1 receptor binding domain undergoes conformational change upon heparin binding. *BioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.02.29.971093>
- Nalla, Arun K., Amanda M. Casto, Meei Li W. Huang, Garrett A. Perchetti, Reigran Sampoleo, Lasata Shrestha, Yulun Wei, Haiying Zhu, Keith R. Jerome y Alexander L. Greninger. (2020). Comparative performance of SARS-CoV-2 detection assays using seven different primer/probe sets and one assay kit. *Journal of Clinical Microbiology*, 58: 1-6. <https://doi.org/10.1128/JCM.00557-20>
- Nanotech Surface. (2020). Coronavirus: nanotech surface sanitizes milan with nanomaterials remaining self-sterilized for years. (2020). <https://statnano.com//news/67531/Coronavirus-Nanotech-Surface-Sanitizes-Milan-with-Nanomaterials-Remaining-Self-sterilized-for-Years>
- Pan, Y., D. Zhang, P. Yang, L. L. M. Poon y Q. Wang. (2020). Viral Load of SARS-CoV-2 in clinical samples. *The Lancet Infectious Diseases*, 20: 411-12. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30113-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30113-4)
- Peeri, Noah C., Nistha Shrestha, Md Siddikur Rahman, Rafdzah Zaki, Zhengqi Tan, Saana Bibi, Mahdi Baghbanzadeh, Nasrin Aghamohammadi, Wenyi Zhang y Ubydul Haque. (2020). The SARS, MERS and novel coronavirus (Covid-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: what lessons have we learned? *International Journal of Epidemiology*, 1-10. <https://doi.org/10.1093/ije/dyaa033>
- Qiu, Guangyu, Zhibo Gai, Yile Tao, Jean Schmitt, Gerd A. Kullak-Ublick y Jing Wang. (2020). Dual-functional plasmonic photothermal biosensors for highly accurate severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 detection. *ACS Nano*, 1-10. <https://doi.org/10.1021/acsnano.0c02439>
- Reichmuth, Andreas M., Matthias A. Oberli, Ana Jeklenec, Robert Langer y Daniel Blankschtein. (2016). mRNA vaccine delivery using lipid nanoparticles. *Therapeutic Delivery*, 7: 319-34. <https://doi.org/10.4155/tde-2016-0006>
- Saif, Linda J. (2020). Vaccines for Covid-19: perspectives, prospects, and challenges based on candidate SARS, MERS, and animal coronavirus vaccines. *European Medical Journal*. <https://doi.org/10.33590/emj/200324>
- Seo, Giwan, Geonhee Lee, Mi Jeong Kim, Seung-Hwa Baek, Minsuk Choi, Keun Bon Ku, Chang-Seop Lee *et al.* (2020). Rapid detection of Covid-19 causative virus (SARS-CoV-2) in human nasopharyngeal swab specimens using field-effect transistor-based biosensor. *ACS Nano*. <https://doi.org/10.1021/acsnano.0c02823>
- Shang, Weilong, Yi Yang, Yifan Rao y Xiancai Rao. (2020). The outbreak of SARS-CoV-2 pneumonia calls for viral vaccines. *Npj Vaccines*, 5: 2-4. <https://doi.org/10.1038/s41541-020-0000-0>

[org/10.1038/s41541-020-0170-0](https://doi.org/10.1038/s41541-020-0170-0)

- Stroock, A. D. y G. J. McGraw. (2004). Investigation of the staggered herringbone mixer with a simple analytical model. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series A*, 362: 971-86.
- Tang, Xiaolu, Changcheng Wu, Xiang Li, Yuhe Song, Xinmin Yao, Xinkai Wu, Yuange Duan *et al.* (2020). On the origin and continuing evolution of SARS-CoV-2. *National Science Review*, 1-12. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa036>
- To, Kelvin Kai Wang, Owen Tak Yin Tsang, Wai Shing Leung, Anthony Raymond Tam, Tak Chiu Wu, David Christopher Lung, Cyril Chik Yan Yip *et al.* (2020). Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: An observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, 20: 565-74. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30196-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30196-1)
- Tu, Yung Fang, Chian Shiu Chien, Aliaksandr A. Yarmishyn, Yi Ying Lin, Yung Hung Luo, Yi Tsung Lin, Wei Yi Lai *et al.* (2020). A review of SARS-CoV-2 and the ongoing clinical trials. *International Journal of Molecular Sciences*, 22: 1-19. <https://doi.org/10.3390/ijms21072657>
- Wang, Dawei, Bo Hu, Chang Hu, Fangfang Zhu, Xing Liu, Jing Zhang, Binbin Wang *et al.* (2020). Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA – Journal of the American Medical Association*, 323: 1061-69. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- Warnes, Sarah L., Zoë R. Little y C. William Keevil. (2015). Human coronavirus 229E remains infectious on common touch surface materials. *MBio*, 6: 1-10. <https://doi.org/10.1128/mBio.01697-15>
- Wölfel, Roman, Victor M. Corman, Wolfgang Guggemos, Michael Seilmaier, Sabine Zange, Marcel A. Müller, Daniela Niemeyer *et al.* (2020). Virological assessment of hospitalized patients with Covid-2019. *Nature*, 581: 465-69. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>
- World Health Organization. (2020a). WHO timeline – Covid-19. 2020. <https://www.who.int/news-room/detail/27-04-2020-who-timeline-covid-19>
- World Health Organization. (2020b). WHO coronavirus disease (Covid-19) dashboard. 2020. <https://covid19.who.int/>
- World Health Organization. (2020c). DRAFT landscape of Covid-19 candidate vaccines. 2020. <https://www.who.int/who-documents-detail/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
- Wrapp, Daniel, Nianshuang Wang, Kizzmekia S. Corbett, Jory A. Goldsmith, Ching Lin Hsieh, Olubukola Abiona, Barney S. Graham y Jason S. McLellan. (2020). Cryo-EM structure of the 2019-NCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 367: 1260-63. <https://doi.org/10.1126/science.aax0902>
- Yin, Shiyu, Ming Huang, Dengju Li y Ning Tang. (2020). Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and Non-SARS-CoV2. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 3-6. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02105-8>
- Yuki, Koichi, Miho Fujiogi y Sophia Koutsogiannaki. (2020). Covid-19 pathophysiol-

- ogy: A review. *Clinical Immunology*, 215: 108427. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108427>
- Zan, Ling, Wenjun Fa, Tianyou Peng y Zhen kui Gong. (2007). Photocatalysis effect of nanometer TiO₂ and TiO₂-coated ceramic plate on hepatitis B virus. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 86: 165-69. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2006.09.002>
- Zeng, Chunxi, Xucheng Hou, Jingyue Yan, Chengxiang Zhang, Wenqing Li, Weiyu Zhao, Shi Du y Yizhou Dong. (2020). Leveraging MRNAs sequences to express SARS-CoV-2 antigens *in vivo*. *BioRxiv*, 1-16. <https://doi.org/10.1101/2020.04.01.019877>
- Zhao, Pengxuan, Xucheng Hou, Jingyue Yan, Shi Du, Yonger Xue, Wenqing Li, Guangya Xiang y Yizhou Dong. (2020). Long-term storage of lipid-like nanoparticles for mRNA delivery. *Bioactive Materials*, 5: 358-63. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.03.001>
- Zhao, Zhen, Haodong Cui, Wenxing Song, Xiaoling Ru, Wenhua Zhou y Xuefeng Yu. (2020). A simple magnetic nanoparticles-based viral RNA extraction method for efficient detection of SARS-CoV-2. *BioRxiv*, 518055. <https://doi.org/10.1101/2020.02.22.961268>
- Zheng, Jun. (2020). SARS-CoV-2: An emerging coronavirus that causes a global threat. *International Journal of Biological Sciences*, 16: 1678-85. <https://doi.org/10.7150/ijbs.45053>
- Zheng, Shufa, Jian Fan, Fei Yu, Baihuan Feng, Bin Lou, Qianda Zou, Guoliang Xie *et al.* (2020). Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang Province, China, January-March 2020: Retrospective cohort study. *The BMJ*, 369: 1-8. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1443>
- Zhu, X., X. Wang, L. Han, T. Chen, L. Wang, H. Li, S. Li *et al.* (2020). Reverse transcription loop-mediated isothermal amplification combined with nanoparticles-based biosensor for diagnosis of Covid-19. *MedRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037796>
- Ziegler, Carly G. K., Samuel J. Allon, Sarah K. Nyquist, Ian M. Mbano, Vincent N. Miao, Constantine N. Tzouanas, Yuming Cao *et al.* (2020). SARS-CoV-2 Receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell*, 1016-35. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.035>

Nanomateriales integrados para el desarrollo de equipo de prevención primaria ante la COVID-19

Integrated nanomaterials for the development of a primary prevention equipment facing COVID-19

Rocío G. de la Torre S.*[†] Israel Betancourt*

ABSTRACT: The interest of this review arises from the impact that COVID-19 has had worldwide. Information related to the general description of viruses is provided, up to SARS-CoV-2. These include the possible origin of the pandemic, the recommendations issued by the World Health Organization (WHO), and finally the alternatives currently available to combat SARS-CoV-2 based on the experience obtained with other viruses and bacteria. Within these options, some possible areas of application of nanotechnology are presented, as a diagnostic, treatment and/or prevention tool. Finally, the review focuses on mentioning some of the developments that have been carried out in different countries for the development of personal protective equipment (PPE) and filter material in general, as a primary prevention mechanism against viral infections.

KEYWORDS: COVID-19, primary prevention, nanomaterials.

RESUMEN: El interés de esta revisión surge del impacto que ha tenido la COVID-19 a nivel mundial. Se proporcionan antecedentes relacionados con la descripción general de los virus, hasta llegar al SARS-CoV-2. Dentro de estos se menciona el posible origen de la pandemia, las recomendaciones emitidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), y, finalmente, las alternativas que se tienen actualmente para combatir al SARS-CoV-2 a partir de la experiencia obtenida ante otros virus y bacterias. Dentro de estas opciones, se dan a conocer algunas posibles áreas de aplicación de la nanotecnología, como herramienta de diagnóstico, tratamiento y/o prevención. Finalmente, la revisión se enfoca en mencionar algunos de los desarrollos realizados en diferentes países para la elaboración de equipo de protección personal (EPP) y material filtrante en general, como mecanismo de prevención primaria ante infecciones virales.

PALABRAS CLAVE: COVID-19, prevención primaria, nanomateriales.

Antecedentes

Los virus, como agente infeccioso, están conformados por ácido ribonucleico (ARN) o ácido desoxirribonucleico (ADN), encapsulado en una vesícula proteica en forma de cápside, y que para su reproducción requieren de las células vivas de otros organismos. Los virus infectan a las células y usan sus componentes para autorreplicarse y, de este modo, poder invadir a más células (Carroll *et al.*, 2016).

Recibido: 19 de mayo de 2020.

Aceptado: 29 de mayo de 2020.

* Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto de Investigaciones en Materiales, Ciudad Universitaria, Ciudad de México, México.

[†] Autora responsable del texto y autora de correspondencia: vinculacion@iim.unam.mx

Enfermedades virales

Los virus pueden afectar o destruir a la célula huésped en el proceso de multiplicación. Debido a que los virus no tienen la misma biología que las bacterias, estos no pueden ser combatidos con antibióticos; solo las vacunas y/o medicamentos antivirales (Tse *et al.*, 2020) pueden eliminar o reducir la severidad de las enfermedades que causan.

En EcoHealth Alliance, una organización dedicada a la investigación y divulgación sobre salud global, conservación y desarrollo internacional, dirigida por el Dr. Peter Daszak, se ha dedicado a identificar y predecir los orígenes y el impacto de las enfermedades emergentes en todo el mundo, entre los que se encuentra identificar cómo los murciélagos son el vector de la transmisión zoonótica (de un animal a un humano) del agente etiológico (virus del SARS-CoV) causante de la enfermedad conocida como SARS (síndrome respiratorio agudo severo). El Dr. Daszak considera que los brotes de enfermedades no solo son predecibles, sino que también se pueden prevenir, y cree que hay millón y medio de virus en la vida silvestre que aún no conocemos.¹

Coronavirus

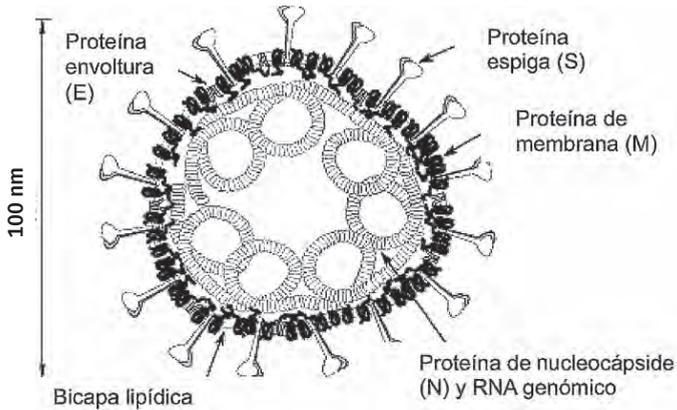
Los coronavirus (CoV) pertenecen a la familia *Coronaviridae*. Su genoma es de aproximadamente 30 kD, el genoma más grande entre los virus de ARN, es monocatenario en sentido positivo. Tiene un diámetro entre 80 y 60 nm, con proyecciones superficiales (espigas) de 12 a 24 nm, que en conjunto le dan la apariencia de corona, como se esquematiza en la figura 1. Su genoma codifica cuatro o cinco proteínas estructurales: (espiga (S), de envoltura pequeña (E), de membrana (M), de nucleocápside (N); y a veces una proteína hemaglutinina-esterasa (HE), un número variable de marcos de lectura abiertos dispersos entre los genes estructurales y una poliproteína que se procesa en múltiples proteínas no estructurales. Estas proteínas no estructurales son las que participan en la replicación del virus. El género Coronavirus se puede subdividir en grupos en función de sus propiedades genéticas y serológicas: alfa, beta, gamma y deltacoronavirus. Se han identificado 7 especies que infectan a humanos (Messel *et al.*, 2012; Weiss y Leibowitz, 2011), denominados CoV humanos (HCoV). El 229E y NL63 pertenecen al género alfacoronavirus o grupo 1; OC43, HKU1, MERS-CoV, SARS-CoV y SARS-CoV-2 pertenecen al género betacoronavirus o grupo 2 (MacLachlan y Dubovi 2011; Stephen *et al.*, 2012).

Posible origen del virus SARS-CoV-2

Los virus se clasifican de bajo a alto riesgo en función de su similitud con los que ya han infectado a humanos. En 2013, Biao He *et al.* describieron un virus que, aunque se habían identificado muchos coronavirus similares a los

¹ <https://www.ecohealthalliance.org/personnel/dr-peter-daszak>

Figura 1. Representación de la estructura del coronavirus.



Fuente: Tomada y adaptada de Masters (2006).

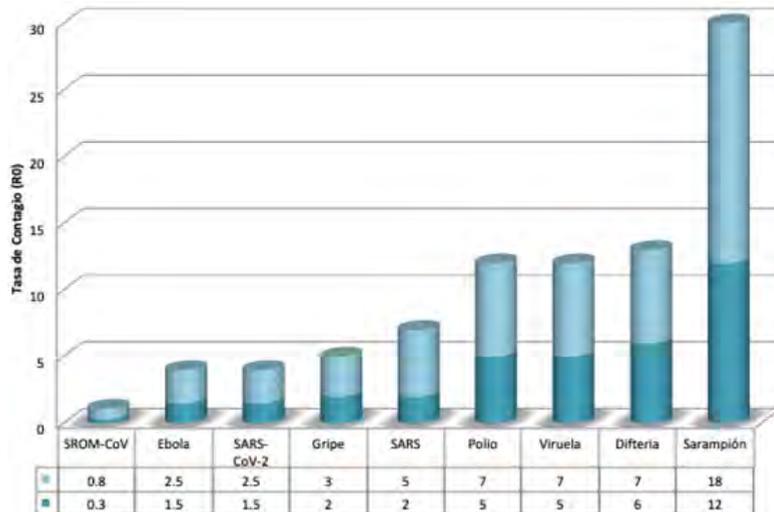
causantes de SARS en China, Europa y África, la mayoría tenían una organización genética significativamente distinta, resultó en su incapacidad para causar infecciones en humanos (bajo riesgo). Sin embargo, mencionan que Yunnan, China, es una región con una alta presencia de murciélagos portadores de diversos coronavirus que podrían dar origen a la recombinación entre diferentes cepas, lo cual podría tener graves implicaciones para la salud pública. Los coronavirus causantes del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y el síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) detonaron una nueva era en la transmisión de enfermedades respiratorias graves en especies cruzadas, y debido a la globalización se propaga rápidamente por todo el mundo (Menachery *et. al.*, 2015).

Se han presentado muchas hipótesis que implican recombinación, convergencia y adaptación para sugerir una probable vía evolutiva para el SARS-CoV-2, pero ninguna está respaldada con evidencia directa. Este pudo haber mutado en otro murciélago, o saltó a otra especie antes de saltar al humano, como el pangolín, o una serpiente o un pescado. Como fue el caso del H1N1, resultado de la combinación del virus proveniente de un pollo y un virus proveniente de humano que mutó en un cerdo. En un momento se propuso a algunos tipos de serpientes como posibles portadores del SARS-CoV-2 (Ji, Wang, Zhao, Zai y Li, 2020). Pero esta hipótesis ha sido ampliamente criticada al no haber evidencia de que las serpientes puedan ser infectadas y/o servir de huésped para este virus, de hecho, no hay evidencia de la infección de coronavirus a células de huéspedes que no sean mamíferos y/o aves (Callaway y Cyranoski, 2020; Cui, Li y Shi, 2019). Días previos a los primeros contagios en Wuhan, China, a finales del mes de octubre del 2019, se reportó la presencia de un virus tipo SARS en dos pangolines malayos, los cuales habrían muerto por fibrosis pulmonar (Liu, Chen y Chen, 2019). Este virus

Pangolín-CoV (Tsan-Yuk *et al.*, 2020) presenta un 91.02% de identidad genómica con el SARS-CoV-2, pero es menor que el RaTG13 de los murciélagos con similitud de 96%, clasificado previamente con criterio de bajo riesgo (T. Zhang, Wu y Zhang, 2020). Por lo tanto, el murciélago parece ser el principal portador de los coronavirus SARS-CoV, MERS y SARS-CoV-2. La identificación del animal portador que transmitió el coronavirus a humanos es de suma importancia para la toma de decisiones en materia de salud pública.

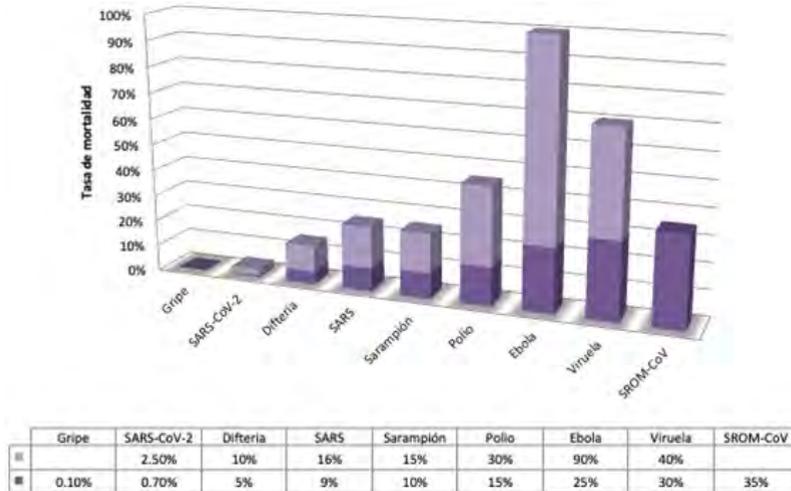
En ese sentido, las tasas de contagio y mortalidad son indicadores epidemiológicos básicos para evaluar una pandemia. La tasa de mortalidad se define como la proporción de defunciones por una causa concreta en un periodo determinado en una población específica (número de muertes/1000 personas). Por otra parte, la tasa de letalidad es la proporción de defunciones entre los afectados por una enfermedad (número de muertes/número de casos diagnosticados) x 100. Y, la proporción de contagio es el número esperado de casos secundarios que un infectado puede generar durante su periodo de infección en una población susceptible antes de que el enfermo se recupere o fallezca. Para ejemplificar lo anterior, la pandemia de influenza entre 1918 y 1919 infectó a una de cada tres personas en el planeta; muriendo entre el 3 y el 20% de los infectados (Humphreys, 2018). En cambio, el virus del ébola ocasiona efectos más severos en las personas contagiadas y genera una mayor tasa de mortalidad, pero una menor tasa de contagio. En las gráficas 1 y 2 se presentan las tasas de contagio y de mortalidad de diversos virus, incluyendo al SARS-CoV-2 causante de la enfermedad COVID-

Gráfica 1. Tasa de contagio (R0) de diferentes virus. Número de personas sanas a las que un paciente infectado puede transmitir el patógeno.



Fuente: Tomada y adaptada de Pulido (2020).

Gráfica 2. Tasa de mortalidad (%) de diferentes virus.



Fuente: Tomada y adaptada de Organización Mundial de la Salud y Centros para la Prevención y el control de las Enfermedades (2020).

19. Los coronavirus han causado dos pandemias a gran escala en las últimas dos décadas, el SARS entre 2002 y 2003; y el síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS) en 2012.

Origen de la pandemia actual 2019-2020

Uno de los datos para identificar el origen del SARS-CoV-2, el *South China Morning Post* (Ma, 2020), reportó que el primer caso confirmado de COVID-19 ocurrió el 17 de noviembre del 2019 en la provincia de Hubei en Wuhan, China. El mercado Huanan, en Wuhan, es uno de los principales lugares considerados como tal, y donde se encontraban los murciélagos portadores del coronavirus (Andersen *et al.*, 2020; Wu *et al.*, 2020; Zhou *et al.*, 2020). Es importante mencionar que en este mercado no se vendían murciélagos (Wu *et al.*, 2020). Adicionalmente, de acuerdo con la revista científica *The Lancet*, en diciembre de 2019, un paciente con COVID-19 fue hospitalizado y parece no haber tenido ningún tipo de contacto con el mercado (Huang *et al.*, 2020).

El 31 de diciembre de 2019, se informó a la Oficina de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en China de varios casos de neumonía de etiología desconocida detectados en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei (China). El 9 de enero de 2020, las autoridades chinas reportaron que la causa de esta neumonía viral fue generada por un nuevo tipo de HCoV. El 11 de marzo de 2020, la OMS informó de la existencia de más de 118,000 casos de personas con COVID-19 en 114 países, y que 4,291 personas habían perdido la vida. Declarando entonces a la COVID-19 como una pandemia.

Recomendaciones de la OMS ante la amenaza de las infecciones virales

La OMS emitió en 2005 el Reglamento Sanitario Internacional (International Health Regulations, IHR),² relacionado con la respuesta de salud pública que se espera tener ante una crisis como la que actualmente atravesamos este año de 2020. En el artículo 5 del Título II, se establece que los países deberían desarrollar la capacidad de detectar brotes. Por otro lado, en la publicación *El mundo en riesgo, del Informe anual sobre preparación global para emergencias sanitarias*, de septiembre de 2019, de la Junta de Monitoreo de Preparación (Global Preparedness Monitoring Board, GPMB, 2019) de la OMS, se menciona que entre 2011 y 2018, la OMS identificó 1,483 eventos epidémicos en 172 países. En el capítulo “Preparándose para lo peor”, dentro del apartado “Progreso, desafíos y acciones”, se menciona lo siguiente:

Una pandemia de rápida propagación debido a una enfermedad respiratoria letal causada por un patógeno (ya sea naturalmente emergente o accidentalmente o liberado deliberadamente) requiere una preparación adicional. Teniendo como retos u obstáculos a vencer lo siguiente: No hay suficiente inversión en I + D y planificación innovadora en el desarrollo y fabricación de vacunas, antivirales de amplio espectro, intervenciones no farmacéuticas apropiadas, terapéutica dirigida (incluyendo anticuerpos monoclonales), sistemas para compartir secuencias de cualquier nuevo patógeno y medios para compartir equitativamente contramedidas médicas limitadas en todos los países. Además, tal pandemia requiere planificación anticipada en múltiples sectores (financiero, seguridad, transporte, logística, comunicaciones globales e industria), para el refuerzo social cohesión y para la comunicación de riesgos.

En términos generales, la mejor manera de vencer un virus es a través de la inmunidad. Cuando los virus se propagan por una población, algunas de las personas infectadas fallecen, pero otros sobreviven. Sus sistemas inmunológicos han aprendido a reconocer el virus y a combatirlo. Cuando esto sucede en suficientes personas, es más difícil que el virus se propague. Esto se llama inmunidad de grupo. La tasa de infección se ralentiza y el virus desaparece (Regalado, 2020). La creación de la vacuna es crucial, pero conseguirla puede tardar entre 1 y 1.5 años. Mientras tanto, lo más seguro es la cuarentena o el distanciamiento social para evitar que el virus tenga más posibilidades de propagarse. Si partimos de estos antecedentes, ¿qué alternativas tenemos antes las enfermedades infectocontagiosas?, ¿el tratamiento o la prevención?

² <https://www.who.int/ihr/publications/9789241580496/en/>

Aplicación de la nanotecnología para diagnóstico, tratamiento y prevención

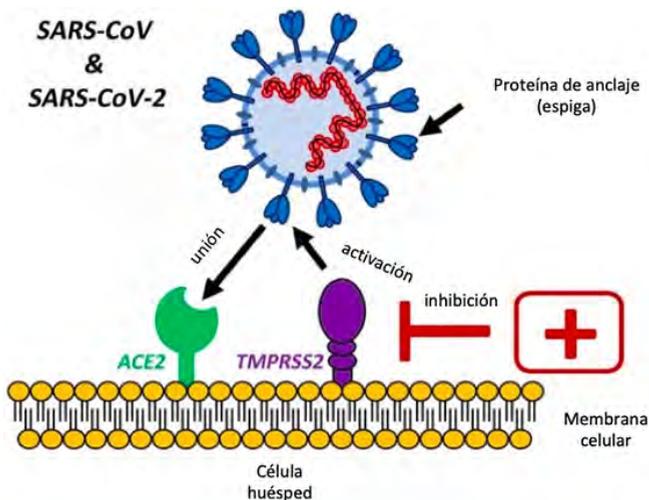
Fisiopatología del SARS-CoV-2

Para poder definir el tratamiento o medida de prevención (Vignolo *et al.*, 2011) ante una enfermedad, es indispensable conocer su fisiopatología. Los coronavirus se unen a las células a través de formas acetiladas de glucoproteínas y lípidos; sin embargo, para que se produzca la infección viral, se requiere una unión más específica entre el virus y un receptor celular.

En el caso de la COVID-19, la glucoproteína que conforma los picos de la corona del virus SARS-CoV-2 permite que el virus se acople y se una a las proteínas de superficie ACE2 de las células epiteliales humanas, como se muestra en la figura 2. Además de la unión a los receptores antes mencionados, un segundo mapeo de factores en la proteína S (posiblemente, un segundo sitio de unión al receptor) se ha implicado en el tropismo del coronavirus (Anderson *et al.*, 2012).

Los coronavirus infectan las células epiteliales del tracto respiratorio, el tracto gastrointestinal y los tejidos nerviosos, pero también pueden verse afectados otros órganos, como el hígado, los riñones, el corazón y los ojos. El virus se replica en el tracto respiratorio inferior, seguido de una respuesta inmune innata y específica, y tanto los factores virales como la respuesta inmune (por ejemplo, la disregulación de citoquinas) contribuyen a la patogénesis. La primera etapa de la enfermedad se asocia con daño alveolar difuso, infiltración de macrófagos y células T, y proliferación de neumocitos tipo 2. El infiltrado pulmonar aparece irregular en la radiografía de tórax. En la segunda etapa, ocurre la diseminación

Figura 2. ¿Cómo ingresa el virus SARS-CoV-2 a las células?



Fuente: Tomada y adaptada de Hoffmann *et al.* (2020).

del virus y la infección no se limita al sistema pulmonar. Debido a que las células de sangre periférica del linaje mieloide pueden infectarse por HCoV, estas células actúan como un vector para la propagación del virus hacia los tejidos neurales. Además, el virus se replica en los enterocitos, lo que resulta en diarrea, y se elimina en las heces, así como en la orina y posiblemente en otros fluidos corporales (Stephen *et al.*, 2012). Además de las células epiteliales, el epitelio de las vías respiratorias posee una elaborada red de células dendríticas (DCs). Las DCs sirven como centinelas en el tracto respiratorio, donde detectan a los patógenos inhalados mediante el reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), por ejemplo, lipopolisacáridos bacterianos o ácidos nucleicos virales. Estos receptores inducen la migración de DCs a los ganglios linfáticos drenantes y su maduración en células presentadoras de antígeno. Este proceso de maduración determina la capacidad de las DCs para estimular una respuesta inmune adaptativa contra los antígenos que han sido capturados en los pulmones. Sin embargo, alteraciones propias de diferentes factores de riesgo (diabetes, hipertensión, obesidad, etc.), afectan en la inmunidad innata y adaptativa, provocando mayor disposición a la infección y progresión a cuadros más graves y severos. Por lo tanto se requiere ahondar en los mecanismos inmunológicos que predisponen a la infección para establecer blancos terapéuticos. Además de ser indispensable poder contar con una vacuna capaz de generar la producción de anticuerpos neutralizantes del virus, se requiere disponer de equipo adecuado de protección o de barrera (Huang *et al.*, 2020) para bloquear la entrada del virus al organismo; así como mecanismos de tratamiento (Ledford, 2020).

Tratamiento y prevención de la COVID-19 mediante la nanotecnología

En el caso del tratamiento, la aplicación de las nanopartículas está fundamentada en que el SARS-CoV-2 posee una escala similar. Thomas Webster, de la Universidad Northeastern (Molar, 2020), ha propuesto que partículas de tamaños similares que podrían unirse a los virus SARS-CoV-2 interrumpirían su estructura con una combinación de tratamiento con luz infrarroja. Ese cambio estructural detendría la capacidad del virus para sobrevivir y reproducirse. A esta práctica se le conoce como *theranostics*, por combinar la terapia (*therapy*) y el diagnóstico (*diagnostic*). El reto es desarrollar nanopartículas que atraigan a los virus y los inactiven; sin embargo, estas moléculas pueden también dañar otras células del cuerpo. Webster ha sugerido la utilización del óxido de hierro, debido a su presencia natural en los alimentos. Las nanopartículas con base de hierro podrían ser dirigidas mediante campos magnéticos hasta un órgano específico en el cuerpo, como los pulmones y otras áreas susceptibles a complicaciones respiratorias; el reto es que estas nanopartículas no migren al cerebro o a los riñones.

Equipo de prevención primaria

La prevención es un objetivo prioritario en los sistemas sanitarios (Terris, 1990). La aplicación de medidas preventivas puede reducir la aparición de las

infecciones en un 32-33%. La prevención se define como las medidas destinadas no solamente a prevenir la aparición de la enfermedad, tales como la reducción de factores de riesgo, sino también a detener su avance y atenuar sus consecuencias una vez establecida (Leavell y Clarck, 1976: 17). Las actividades preventivas se pueden clasificar en tres niveles: *Prevención primaria*, que se refiere a las estrategias dirigidas a prohibir o disminuir la exposición del individuo al factor nocivo; evitando la aparición de una enfermedad o problema de salud (OMS, 1998; Colimón, 1978). El objetivo de las acciones de prevención primaria es disminuir la incidencia de la enfermedad. *Prevención secundaria*: está destinada al diagnóstico precoz de la enfermedad incipiente (sin manifestaciones clínicas). *Prevención terciaria*: se refiere a acciones relativas a la recuperación de la enfermedad clínicamente manifiesta, mediante un correcto diagnóstico y tratamiento; así como la rehabilitación física, psicológica y social, en caso de invalidez o secuelas buscando reducir de este modo las mismas.

En este sentido, todo el personal involucrado en la atención médica y hospitalaria debe usar de forma rutinaria elementos de barrera cuando es posible anticipar el contacto de la piel y las membranas mucosas (boca, nariz y ojos) con sangre o fluidos biológicos de cualquier paciente. Las mascarillas (quirúrgica y de alta eficiencia), gafas o pantallas faciales deben usarse durante las operaciones en las que es probable que se generen gotículas de sangre y/o fluidos biológicos para prevenir la exposición de mucosas. En el caso particular de la COVID-19, dada su alta tasa de contagio, el desarrollo de materiales específicos para la fabricación de equipo de protección personal (EPP), representa una gran área de oportunidad.

Aunque los virus no se reproducen en ninguna superficie no viva, se ha reportado que la contaminación superficial es muy significativa en la dispersión del SARS-CoV-2, incluso después de la implementación de mecanismos de barrera. Estudios recientes muestran que los coronavirus pueden permanecer viables o infecciosos en superficies de metal, vidrio, madera, telas y plástico durante varias horas o días, independientemente de que la superficie se vea sucia o limpia. Se ha encontrado en superficies de contacto comunes (mesas, camas, manijas de puertas, interruptores de luz, inodoro); en equipo de protección personal, en el aire y también en los pisos y las salidas de los ventiladores en los hospitales (Sean Wei Xiang Ong *et al.*, 2020).

Los tratamientos efectivos contra el coronavirus incluyen vapor y calor. El virus es susceptible a muchos ingredientes activos, como hipoclorito de sodio (0.1% -0.5%), 70% de alcohol etílico, povidona yodada (1% de yodo), cloroxilenol (0.24%), 50% de isopropanol, 0.05% cloruro de benzalconio, jabón cresol al 1% o peróxido de hidrógeno (0.5% -7.0%), etc. (Dowell *et al.*, 2004). Aun cuando estos compuestos pueden destruir al virus; es prácticamente imposible sanitizar las superficies todo el tiempo y no se garantiza que la superficie no se contamine nuevamente. Ante esta situación, sería ideal que la superficie pudiera repeler a los patógenos o que fuera capaz de autosanitizarse (Sundberg *et al.*, 2015).

Los nanomateriales son atractivos porque permiten reducir las concentraciones requeridas para generar la actividad inhibitoria. Bajo este contexto, mediante la nanotecnología podrían desarrollarse materiales de prevención primaria con estas características, como los que se mencionan a continuación.

Las nanopartículas (NPs) de varios metales y óxidos metálicos como óxido de zinc (ZnONPs)₃, óxido cuproso (CuONPs), nanopartículas de plata (AgNPs), yoduro de cobre (CuINPs), nanopartículas de oro en nanopartículas de silicio (AuSiO₂NPs) y algunos cationes de amonio cuaternarios QUATs₉ pueden funcionar muy bien en la desinfección contra virus.

El mecanismo de acción propuesto de los materiales nano activos dopados contra los virus SARS-CoV-2 es el siguiente: 1) las nanopartículas de Ag inhiben la replicación de los nucleótidos del virus (el principal mecanismo para que sea virulento); 2) se unen a grupos donantes de electrones como el azufre, el oxígeno y el nitrógeno que se encuentran comúnmente en las enzimas dentro del patógeno, haciendo que las enzimas se desnaturalicen y se elimine la fuente de energía en el microorganismo. La plata catiónica (Ag⁺) o los QUAT (compuestos cuaternarios de amonio) podrían funcionar (Dhonde *et al.*, 2012) para inactivar el SARS-CoV-2 al interactuar con su proteína S en la superficie espiga, así como funciona en el VIH, virus de hepatitis, entre otros (Lu *et al.*, 2008; Elechiguerra *et al.*, 2005). Este compuesto ha sido probado utilizando el bacteriófago (Harada *et al.*, 2018), como el MS2 (poliovirus), teniendo como resultado una eficiencia antiviral de aproximadamente el 99.9% en solo 2 horas de contacto con la superficie. De igual forma, se ha probado la eficiencia de nanopartículas de óxido de zinc en la inhibición del virus causante de la influenza H1N1 (Ghaffari *et al.*, 2019).

La sinergia de nanopartículas conformadas por un núcleo de cobre y una cubierta de amonio cuaternario tienen una fuerte acción antiviral (Sportelli *et al.*, 2020). Estos nanomateriales podrían aplicarse a los materiales de protección personal y diversas superficies como tela (mascarilla, guantes, batas, cortinas, sábanas), metal (elevadores, manijas de puertas, barandales, transporte público), madera (muebles, pisos y paneles divisorios), concreto (hospitales, clínicas y salas de aislamiento), y plásticos (interruptores, cocina y electrodomésticos).

En el Nova Surface-Care Centre probaron una película antimicrobiana que contiene QUATs y nanopartículas cargadas positivamente como partículas bioactivas dispersadas en polímeros de coordinación. Además, están desarrollando productos químicos activos que podrían inactivar la glucoproteína espiga del coronavirus y a los nucleótidos virales; así como un recubrimiento que puede repeler a esta para anclarse a las superficies. Estas películas tienen una energía superficial³ extremadamente baja (> 20 mN/m) que

³ N. del E.: La energía superficial se define como la energía necesaria para romper los enlaces intermoleculares.

se comporta como una superficie omnifóbica que repele al agua y al aceite (Swapan, 2020).

Van Doremalen *et al.* (2020) probaron la viabilidad del SARS-CoV-2 en diferentes condiciones ambientales (aerosoles, plástico, acero inoxidable, cobre y cartón), encontrando que la viabilidad más larga fue en superficies de acero inoxidable y plástico; la mediana estimada de la actividad media del virus es de aproximadamente 5.6 h en acero inoxidable y 6.8 h en plástico. El cobre fue encontrado como eficaz para inactivar el virus en un tiempo más corto. Estos hallazgos coinciden con lo informado sobre el CoV-229E en 2015 (Warnes *et al.*, 2015), donde los bronces que contenían al menos 70% de cobre fueron muy efectivos al inactivar al CoV-229E, y la tasa de inactivación fue directamente proporcional al porcentaje de cobre. Se demostró que la liberación de iones de cobre y la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) son responsables de la inactivación del coronavirus en superficies de cobre y aleaciones de cobre. Lo anterior coincide con lo reportado por Manuel *et al.* (2015), en lo que se refiere a la destrucción de partículas virales, en presencia de recubrimientos de cobre. Varios de los biocidas ya aprobados a base de óxido de plata u óxido de zinc están esperando ser probados contra el SARS-CoV-2.

Di Gianvincenzo *et al.*, (2010) reportaron que las nanopartículas híbridas de plata y cobre pueden unirse a la glicoproteína gp120 de la envoltura del VIH e inhibir la infección *in vitro* por VIH-1 en modelos celulares. Se ha demostrado también que funcionalizando las AgNPs (por ejemplo, con ácido tánico y mercaptoetano-sulfonato) pueden tener la capacidad de prevenir la infección por la inhibición directa de la unión del virus, la penetración y la propagación posterior a la infección.

Otros investigadores como Bhattacharjee *et al.* (2019), a partir de sus estudios con virus como el ébola, el SARS y el MERS, reportaron que el óxido de grafeno injertado con metal (GO), para la modificación de polímeros no tejidos, demostró tener propiedades antimicrobianas muy efectivas. Los derivados de grafeno pueden ser utilizados como compuestos antimicrobianos con diferentes metales (Ag, Fe, Cu, Zn, etc.) (Nowak *et al.*, 2016) y fotocatalizadores (TiO₂, CdS, MnS₂, etc.). El GO injertado con nanopartículas metálicas ha sido investigado como un potencial material para la fabricación de EPP. Específicamente, se sabe que los sistemas de nano-plata y cobre cargados en GO son muy efectivos contra los virus con y sin envoltura.

En el caso de las mascarillas que protegen al personal de salud, estas solo bloquean al virus antes de que esté en contacto con la cara. En la Universidad Central de Florida (Smartlighting, 2020), Sudipta Seal, un ingeniero especializado en ciencia de materiales y nanotecnología, junto con el virólogo Griffith Parks están desarrollando, mediante una estrecha colaboración multidisciplinaria, una nanopelícula que atrapa al virus y lo inactiva en segundos. Se trata de nanoestructuras que pueden capturar al virus y entonces desencadenar una reacción química utilizando luz ultravioleta para destruirlo. Faltan por

realizar pruebas para identificar qué materiales inactivan o atrapan a virus específicos y que tan rápido.

Investigadores chinos (Deng Xiaoci, 2020) han desarrollado un material catalítico que puede absorber y destruir al SARS-CoV-2. En una prueba reciente se reportó una eficiencia de destrucción de virus entre el 96.5 y 99.9 %. Desde una perspectiva química, las proteínas, ácido ribonucleico, membranas grasas y otras macromoléculas biológicas contenidas en el virus no son tan estables y son fácilmente hidrolizadas o inactivadas por oxidación, lo cual hace que sean teóricamente factibles de absorber y desactivar.

Asimismo, se han desarrollado nanocompuestos de poliuretano/CuO, que actúan como un antimicrobiano efectivo, en filtros para purificación de aire (Konda *et al.*, 2020; Ungur y Hruza, 2017); ya que las micropartículas de CuO son un aditivo más adecuado para la modificación de filtros de poliuretano, reduciendo así los riesgos de nanotoxicidad. Un ejemplo reciente de un sistema de filtrado de aire antiviral para el transporte se basó en el uso de SiO₂-AgNPs como material activo contra el bacteriófago MS2 (Krähling *et al.*, 2009).

Por otro lado, de acuerdo con un reporte de Hospimédica (2020), se está desarrollando un nuevo material a base de carbono que puede capturar y destruir virus del tipo SARS-CoV-2. El “filtro de virus activo”, en forma de una fina capa de nanotubos de carbono llamada TorStran tiene propiedades de filtración y permeabilidad al aire que le permiten capturar virus libres y los contenidas en gotitas en aerosol aerotransportadas, las cuales constituyen uno de los principales medios de contagio entre el personal médico (Gorbunov, 2020). La filtración y la interrupción del virus tienen lugar simultáneamente, lo que permite que el filtro reduzca el riesgo de infección al eliminar la contaminación del aire. Los investigadores creen que el filtro será particularmente útil en salas de confinamiento, vehículos, hospitales, transporte, áreas de espera y cuartos de hospitales.

Otras opciones de protección de barrera corresponden a nanopartículas que puedan desactivar a los patógenos incluso antes de que entren en el cuerpo. Tal vez, mediante el rociado de soluciones con nanopartículas que inhiban la actividad viral. Se ha reportado que las NP de metales muy pequeños (< 10 nm) pueden atravesar la membrana celular e inhibir la replicación del virus previamente adherido. Por ejemplo, en Milán, Italia, se utilizó una solución que contenía dióxido de titanio y iones de plata para la desinfección de una calle (Nanotech, 2020).

En el Instituto de Investigaciones en Materiales de la UNAM, actualmente se están desarrollando materiales filtrantes con propiedades biocidas intrínsecas, y recubiertos con nanocapas con capacidad antibacteriana y antiviral, los cuales se espera resulten en una alternativa como EPP a partir de insumos disponibles en México.

Conclusiones

La COVID-19 es una enfermedad zoonótica con una tasa de mortalidad baja a moderada (Wu *et al.*, 2020). Hoy en día, no existe un tratamiento para la enfermedad, aunque muchos ensayos experimentales están en camino, lo mejor que podemos hacer es desarrollar medidas de prevención a diferentes niveles. Desde los institutos y centros de investigación contando con los avances de la nanotecnología, se pueden realizar propuestas desde un punto de vista terapéutico o para el desarrollo de materiales de protección o conocidos como equipo de barrera. Es importante recalcar que la mayoría de las mascarillas actuales están fabricadas a partir de textiles naturales o sintéticos no-tejidos termofijados que impiden el paso de partículas por diferentes mecanismos de difusión limitada o electrostáticos. Algunas contienen capas con propiedades de hidrofobicidad para mantenerlos secos y pueden contener una capa o filtro de carbón activado. Una de las limitantes actuales para la producción de EPP es la disponibilidad de estos textiles no-tejidos a nivel mundial. Además, estos materiales en sí mismos no presentan propiedades antimicrobianas ni antivirales, solo funcionan como medio filtrante. Por lo tanto, mediante la nanotecnología sería posible perfeccionar textiles naturales o sintéticos con propiedades funcionales, tales como hidrofílicos, antiestáticos e incluso antibacterianos y/o antivirales. Los nanomateriales son atractivos porque permiten reducir las concentraciones terapéuticas requeridas para presentar la actividad inhibitoria. Finalmente, es recomendable contar con medidas de contención y políticas públicas para actuar ante las conductas humanas (granjas que se intensifican, la deforestación que pone a más animales en contacto con más gente, la cría intensiva que hacina los animales) que dan mayor oportunidad a los virus de combinarse y llegar a los humanos.

Referencias

- Andersen, K., Rambaut, A., Lipkin, W., Holmes. E. y Garry, R. (2020). The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine*, 26: 450-455. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>
- Anderson, L., Schneider, E. (2012). *Goldman's Cecil Medicine*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/C2009-0-42832-0>
- Bhattacharjee, S., Joshi, R., Chughtai, A. A., Macintyre, C. R. (2019). Graphene modified multifunctional personal protective clothing. *Adv. Mater. Interfaces*, 6, 1900622. <https://doi.org/10.1002/admi.201900622>
- Biao He, Yuzhen Zhang, Lin Xu, Weihong Yang, Fanli Yang, Yun Feng, Lele Xia, Jihua Zhou, Weibin Zhen, Ye Feng, Huancheng Guo, Hailin Zhang, Changchun Tu. (2014). Identification of diverse alphacoronaviruses and genomic characterization of a novel severe acute respiratory syndrome-like coronavirus from bats in China. *Journal of Virology*, 88(12): 7070-7082. S. <https://doi.org/10.1128/JVI.00631-14>

- BioOptics World. (2020). UV light-activated coating for masks could trap, kill Covid-19. <https://www.bioopticsworld.com/biophotonics-tools/article/14173860/uv-lightactivated-coating-for-masks-could-trap-kill-covid19>
- Brogliè, B. Alston, C. Yang, L. Ma, A. F. Adcock, W. Chen, L. Yang, (2015). Antiviral activity of gold/copper sulfide core/shell nanoparticles against human norovirus virus-like particles. *PLOS ONE*, 10: e0141050. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141050>
- Callaway, E. y David Cyranoski. (2020). China coronavirus: Six questions scientists are asking. *Nature*, 577: 605-607. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-00166-6>
- Carroll, K., Jeffery A. Hobden, Steve Miller, Stephen A. Morse, Timothy A. Mietzner, Barbara Detrick, Thomas G. Mitchell, James H. McKerrow, Judy A. Sakanari. (2016). *Microbiología Médica*. Mc Graw Hill.
- Chen, K.T., D. Ray, Y.-H. Peng, Y.-C. Hsu. (2013). Preparation of Cu-Ag core-shell particles with their anti-oxidation and antibacterial properties. *Current Applied Physics*, 13: 1496-1501.
- Colimon K. Niveles de Prevención. <http://issuu.com/viejo03/docs/nameb7c044>
- Cui, J., Li, F., Shi, Z. (2019). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*, 17:181-192. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>
- Deng Xiaoci. (2020). China researchers develop Covid-19 virus-fighting material. *Globaltimes.cn*. <https://www.globaltimes.cn/content/1184240.shtml>
- Dhede, V. P., I.R. Hardin, I. R., J. Locklin, J. (2012). Durable antimicrobial textiles: types, finishes and applications. En: P. A. Annis (ed.), *Understanding and improving the durability of textiles*. Woodhead Publishing, 145-173.
- Di Gianvincenzo, P., Marradi, M., Martínez-Ávila, O. M., Bedoya, L. M., Alcamí, J., Penadés, S. (2010). Gold nanoparticles capped with sulfate-ended ligands as anti-HIV agents. *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, 20: 2718-2721. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.03.079>
- Dinca, P., B. Butoi, M. Lungu, C. Porosnicu, I. Jepu, C. Staicu, C. Lungu, A. Niculescu, I. Burducea, O. Trusca, M. Diaconu, I. Cretescu, G. Soreanu. (2020). Antibacterial efficiency of stainless-steel grids coated with Cu-Ag by thermionic vacuum arc method. *Coatings*, 10: 322. <https://doi.org/10.3390/coatings10040322>
- Dowell, S. F., Simmerman, J. M., Erdman, D. D., Wu, J. -S. J., Chaovavanich, A., Javadi, M., Yang, J.-Y., Anderson, L. J., Tong, S., Ho, M. S. (2004). Severe acute respiratory syndrome coronavirus on hospital surfaces. *Clin. Infect. Dis.* 39: 652-657. <https://doi.org/10.1086/422652>
- Elechiguerra, J. L., Burt, J. L., Morones, J. R., Camacho-Bragado, A., Gao, X., Lara, H. H., Yacamán, M. J. (2005). Interaction of silver nanoparticles with HIV-1. *Nanobiotechnology*, 3(6). <https://doi.org/10.1186/1477-3155-3-6>
- Ghaffari, H., Tavakoli, A., Moradi, A., Tabarraei, A., Bokharaei-Salim, F., Zahmatkeshan, M., Farahmand, M., Javanmard, D., S. J. Kiani, M. Esghaei, V. Pirhajati-Mahabadi, S. H. Monavari, A. Ataei-Pirkooh. (2019). Inhibition of H1N1 influenza virus infection by zinc oxide nanoparticles: another emerging application of nanomedicine. *Journal of Biomedical Science*, 26: 70. <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0563-4>

- Global Preparedness Monitoring Board, GPMB. (2019). *A world at risk. Annual report on global preparedness for health emergencies*. Global Preparedness Monitoring Board of the World Health Organization, Geneva. https://apps.who.int/gpmb/assets/annual_report/GPMB_annualreport_2019.pdf?utm_source=mandiner&utm_medium=link&utm_campaign=mandiner_202004
- Gorbunov, B. (2020). *Aerosol particles laden with Covid-19 travel over 30 m distance*. In press. <https://doi.org/10.20944/preprints202004.0546.v1>
- Harada, L. K. E. C. Silva, W. F. Campos, F. S. del Fiol, M. Vila, K. Dąbrowska, V. N. Krylov, V. M. Balcão. (2018). Biotechnological applications of bacteriophages: State of the art. *Microbiological Research*, 212-213: 38-58. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2018.04.007>
- Hoffmann, M. *et al.* (2020). SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically-proven protease inhibitor. *Cell*, <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Hospimedica Daily Clinical News. (2020). *Revolutionary new carbon-based material captures and destroys coronavirus*. Mayo, 2020. <https://www.hospimedica.com/covid-19/articles/294782226/index.php>
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., Gao, H., Guo, L., Xie, J., Wang, G., Jiang, R., Gao, Z., Jin, Q., Wang, J., Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*, 395: 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
- Huang, H., Fan, M. Li, H. -L. Nie, F. -B. Wang, H. Wang, R. Wang, J. Xia, X. Zheng, X. Zuo, J. Huang. (2020). Covid-19: A call for physical scientists and engineers. *ACS Nano*. 14: 3747-3754. <https://doi.org/10.1021/acsnano.0c02618>
- Humphreys, M. (2018). The influenza of 1918: Evolutionary perspectives in a historical context. *Evolution, Medicine and Public Health*, 1: 219-229. <https://doi.org/10.1093/emph/eoy024>
- Ji, W., Wang, W., Zhao, X., Zai J., Li, X. (2020). Cross-species transmission of the newly identified coronavirus 2019-n-CoV. *Journal of Medical Virology*, 433-440. <https://doi.org/10.1002/jmv.25682>
- Khalaj, M. Kamali, Z. Khodaparast, A. Jahanshahi. (2018). Copper-based nanomaterials for environmental decontamination – An overview on technical and toxicological aspects. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 148: 813-824. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2017.11.060>
- Konda, A. Prakash, G. A. Moss, M. Schmoldt, G. D. Grant, S. Guha. (2020). Aerosol filtration efficiency of common fabrics used in respiratory cloth masks. *ACS Nano*. <https://doi.org/10.1021/acsnano.0c03252>
- Krähling, V., Stein, D. A., Spiegel, M., Weber, F., Mühlberger, E. (2009). Severe acute respiratory syndrome coronavirus triggers apoptosis via protein kinase R but is resistant to its antiviral activity. *J. Virol*, 83: 2298-2309. <https://doi.org/10.1128/JVI.01245-08>
- Leavell, S. y Clark, E. G. (1976). *Medicina preventiva*. San Pablo: McGraw-Hill.

- Ledford, H. (2020). How does Covid-19 kill? Uncertainty hampers doctor's ability to choose treatments. *Nature*, 580: 311-312. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-01056-7>
- Liu, P., Chen, W., Chen J. (2019). Viral metagenomics revealed sendai virus and coronavirus infection of Malayan pangolins (*Manis javanica*). *Viruses*, (11)11: 979. <https://doi.org/10.3390/v11110979>
- Lu, R. W. Y. Sun, R. Chen, C. K. Hui, C. M. Ho, J. M. Luk, G. K. K. Lau, C. M. Che. (2008). Silver nanoparticles inhibit hepatitis B virus replication. *Antiviral Ther*, 13.
- Ma, J. (2020). Coronavirus: China's first confirmed Covid-19 case traced back to November 17. *South China Morning Post*. Marzo 13, 2020. <https://www.scmp.com/news/china/society/article/3074991/coronavirus-chinas-first-confirmed-covid-19-case-traced-back>
- MacLachlan, N., y Dubovi, E. (2011). *Fenner's veterinary, virology*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/C2009-0-01816-9>
- Manuel, C. S., M. D. Moore, L. A. Jaykus. (2015). Destruction of the capsid and genome of GII.4. Human norovirus occurs during exposure to metal alloys containing copper. *Applied and Environmental Microbiology*, 81: 4940. K. E. Wommack (ed.). <https://doi.org/10.1128/AEM.00388-15>
- Masters, Paul. (2006). The molecular biology of coronaviruses. *Advances in Virus Research*, 66: 193-292. [https://doi.org/10.1016/S0065-3527\(06\)66005-3](https://doi.org/10.1016/S0065-3527(06)66005-3)
- Menachery, Vineet D., Boyd, L., Yount, Jr., Kari Debbink, Sudhakar Agnihothram, Lisa E. Gralinski, Jessica A. Plante, Rachel L. Graham, Trevor Scobey, Xing-Yi Ge, Eric F. Donaldson, Scott H. Randell, Antonio Lanzavecchia, Wayne A. Marsasco, Zhengli-Li Shi y Ralph S. Baric. (2015). A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence. *Nature Medicine*, 21(12): 1508-1513. <https://doi.org/10.1038/nm.3985>
- Mesel-Lemoine, M., Jean Millet, Pierre-Olivier Vidalain, Helen Law, Astrid Vabret, Valérie Lorin, Nicolas Escriou, Matthew L. Albert, Béatrice Nal, y Frédéric Tangy. (2012). A human coronavirus responsible for the common cold massively kills dendritic cells but not monocytes. *Journal of Virology*, 86(14): 7577-7587. <https://doi.org/10.1128/JVI.00269-12>
- Molar, R. Candanosa. (2020). Here's how nanoparticles could help us get closer to a treatment for Covid-19. *News at Northeastern*. Marzo. <https://news.northeastern.edu/2020/03/04/heres-how-nanoparticles-could-help-us-get-closer-to-a-treatment-for-covid-19/>
- Nanotech. (2020). <https://statnano.com/news/67531/Coronavirus-Nanotech-Surface-Sanitizes-Milan-with-Nanomaterials-Remaining-Self-sterilized-for-Years>
- Nowak, A., J. Szade, E. Talik, M. Zubko, D. Wasilkowski, M. Dulski, K. Balin, A. Mroziak, J. Peszke. (2016). Physicochemical and antibacterial characterization of ionocytivity Ag/Cu powder nanoparticles. *Materials Characterization*, 117: 9-16.
- OMS. (2008). *La atención primaria de la salud. Más necesaria que nunca. Informe sobre la salud en el mundo*. http://www.who.int/whr/2008/08_report_es.pdf 154 pp.
- Pulido Salgado, M. (2020). Mantenerse bien informado: la mejor estrategia contra el SARS-CoV-2. <https://www.investigacionyciencia.es/noticias/mantenerse-bien->

- informado-la-mejor-estrategia-contra-el-sars-cov-2-18416
- Regalado, A. (2020). La vacuna contra el coronavirus no estará lista hasta 2021 como mínimo. *MIT Technology Review*. Marzo.
- Reglamento Sanitario Internacional. Organización Mundial de la Salud (OMS). (2005). https://www.who.int/ihr/IHR_2005_es.pdf
- Sean Wei Xiang Ong, Yian Kim Tan, Po Ying Chia, Tau Hong Lee, Oon Tek Ng, Michelle Su Yen Wong y Kalisvar Marimuthu. (2020). Air, surface environmental, and personal protective equipment contamination by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a symptomatic patient. *JAMA*. 323(16): 1610-1612. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3227>
- Sportelli, M. C., Longano, D., Bonerba, E., Tantillo, G., Torsi, L., Sabbatini, L., Cio, N., Ditaranto, N. (2020). Electrochemical preparation of synergistic nanoantimicrobials. *Molecules*, 25(1): 49. <https://doi.org/10.3390/molecules25010049>
- Stephen N. J. Korsman, Gert U. van Zyl, Louise Nutt, Monique I. Andersson, Wolfgang Preiser. (2012). Human coronaviruses. *Virology*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-07367-0.00040-9>
- Sundberg, K., Champagne, V., McNally B., Helfritch D., S. R. (2015). Effectiveness of nano-material copper cold spray surfaces on inactivation of influenza A virus. *J. Biotechnol. Biomater*, 5: 205. 14040-14045. <https://doi.org/10.1073/pnas.0506735102>
- Swapan Kumar Ghosh. (2020). Anti-viral surface coating to prevent spread of novel coronavirus (Covid-19) through touch. https://www.coatingsworld.com/content-microsite/cw_covid-19/2020-04-15/anti-viral-surface-coating-to-prevent-spread-of-novel-coronavirus-covid-19-through-touch
- Terris, M. (1990). Public health policy for the 1990s. *Annu. Rev. Public Health*, 11: 39-51.
- Tsan-Yuk, T., Ho-Hin, M., Zhu, H., Tong, Y., Ni, X., Liao, Y., Wei, W., Cheung, W., Li, W., Li, L., Leung, G., Holmes, E., Hu, Y y Guan, Y. (2020). Identifying SARS-CoV-2 related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2169-0>
- Tse, L., Meganck, R., Graham, R., Baric, R. (2020). The current and future state of vaccines, antivirals and gene therapies against emerging coronaviruses. *Frontiers in Microbiology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00658>
- Ungur, G., Hruza, J. (2017). Modified polyurethane nanofibers as antibacterial filters for air and water purification. *RSC Adv.*, 7: 49177-49187. <https://doi.org/10.1039/C7RA06317B>
- Valodkar, M., S. Modi, A. Pal, S. Thakore. (2011). Synthesis and anti-bacterial activity of Cu, Ag and Cu-Ag alloy nanoparticles: A green approach. *Materials Research Bulletin*, 46: 384-389. <https://doi.org/10.1016/j.materresbull.2010.12.001>
- Van Doremalen, N., Bushmaker, T., Morris, D. H., Holbrook, M. G., Gamble, A., Williamson, B. N., Tamin, A., Harcourt, J. L., Thornburg, N. J., Gerber, S. I. *et al.* (2020). Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N. Engl. J. Med.* 382(16): 1564-1567. <https://doi.org/10.1101/2020.03.09.20033217>
- Vignolo, Julio, Mariela Vacarezza, Cecilia Alvarez, Alicia Sosa. (2011). Niveles de atención, de prevención y atención primaria de la salud. *Arch Med Interna*, 33(1): 7-11.

- Vincent, M., R. E. Duval, P. Hartemann, M. Engels-Deutsch. (2018). Contact killing and antimicrobial properties of copper. *Journal of Applied Microbiology*, 124: 1032-1046. <https://doi.org/10.1111/jam.13681>
- Warnes, S. L., Little, Z. R., Keevil, C. W. (2015). Human coronavirus 229E remains infectious on common touch surface materials. *American Society for Microbiology*. 6(6): 1-10. <https://doi.org/10.1128/mBio.01697-15>
- Weiss, S. y Leibowitz, J. (2011). Coronavirus pathogenesis. *Advances in Virus Research*, 81:85-164. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385885-6.00009-2>
- Wu, F., Zhao, S., Yu, B., Chen, Y. M., Wang, W., Song, Z. G., Hu, Y., Tao, Z., W., Tian, J. H., Pei, Y. Y. *et al.* (2020). A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>
- Wu, Y., Chen, Ch., Chan, Y. (2020). The outbreak of Covid-19: An overview. *Journal of the Chinese Medical Association*. <https://doi.org/10.1097/JCMA.0000000000000270>
- Yang, K., L. Chen, Y. -C. Chen, L. Kang, J. Yu, Y. Wang, C. Lu, T. Mashimo, A. Yoshiasa, C. -H. Lin. (2019). Homogeneously alloyed nanoparticles of immiscible Ag-Cu with ultrahigh antibacterial activity. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 180: 466-472. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2019.05.018>
- Zhang, T., Wu, Q., Zhang, Z. (2020). Pangolin homology associated with 2019-nCoV. *bioRxiv. Preprint*. <https://doi.org/10.1101/2020.02.19.950253>
- Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H. R., Zhu, Y., Li, B., Huang, C.L. *et al.* (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798): 270-273. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>

El potencial de las nanopartículas de Ag y Cu para la fabricación de recubrimientos fotocatalíticos para mitigar la propagación de la COVID-19

The potential of Ag and Cu nanoparticles for the manufacture of photocatalytic coatings to mitigate the spread of COVID-19

Fabrizio Espejel Ayala,^{1,*} Yolanda Reyes Vidal¹ y Miriam Solís López²

ABSTRACT: In this work, the use of photocatalytic and antimicrobial nanoparticles (NPs) is shown as an alternative to mitigate the virus SARS-CoV-2, which causes the COVID-19. The work is structured with emphasis in the mechanisms followed by Ag and Cu NPs to inactivate virus and bacteria. Furthermore, the preparation of materials, as zeolites, impregnated with NPs of Ag and Cu is presented. Also, the use of other type of NPs, like ZnO and TiO₂ is treated, presenting high efficiency to inactivate microorganisms. Finally, the studies presenting the use of NPs supported or non-supported to prepare photocatalytic coatings are revised. These coatings were evaluated to degrade air pollutants; however, their use as antimicrobial agents is of high interest. Knowing the antimicrobial properties of NPs to remove microorganisms, their applications can be extended to inactivate viruses, such as the SARS-CoV-2. This would encourage the use of these coatings in places presenting important outbreaks of COVID-19 and hospitals.

KEYWORDS: photocatalysis, copper, silver, titanium dioxide, microorganisms, virus.

RESUMEN: En el trabajo se aborda el uso de diferentes tipos de nanopartículas (NPs) con propiedades fotocatalíticas y antimicrobianas, con posible uso en la mitigación de la propagación del virus SARS-CoV-2 que provoca la enfermedad COVID-19. El trabajo está estructurado con énfasis en el mecanismo por el cual las NPs de Ag y Cu pueden eliminar virus y bacterias. Posteriormente, se aborda la preparación de materiales, como las zeolitas, que contienen impregnadas las NPs de Ag y Cu. Otras de las NPs presentadas son las de ZnO y TiO₂, las cuales también presentan alta eficiencia para eliminar microorganismos. Por último, se analizan algunos trabajos en donde las NPs, en suspensión o soportadas, se emplearon para preparar recubrimientos fotocatalíticos, los cuales fueron evaluados para la degradación de algunos contaminantes atmosféricos; no obstante, lo más interesante fue su uso como recubrimientos antibacterianos. Si bien, la mayoría de los trabajos analizados se enfocan en comprobar las propiedades antimicrobianas de los recubrimientos fotocatalíticos, su uso se puede extender hacia la inactivación de virus, como el SARS-CoV-2. Esto permitiría utilizar estos recubrimientos en zonas con alta presencia del virus, como es el caso de hospitales o áreas de alto contacto humano.

PALABRAS CLAVE: fotocatalisis, cobre, plata, dióxido de titanio, microorganismos, virus.

Recibido: 20 de diciembre de 2020.

Aceptado: 17 de mayo 2021.

¹ Centro de investigación y Desarrollo Tecnológico en Electroquímica, S.C. Parque Tecnológico Querétaro.

² Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto de Ciencias Aplicadas y Tecnología.

*Autor de correspondencia: fespejel@cideteq.mx

Introducción

En atención a la emergencia sanitaria causada por el virus SARS-CoV-2, causante de la enfermedad COVID-19, se han propuesto diversas técnicas y estrategias para mitigar su propagación. Entre las más utilizadas se encuentran el lavado de manos frecuente, el uso de mascarillas (cubrebocas) y la sana distancia, además del distanciamiento social. En algunos casos se utilizan mascarillas con componentes antimicrobianos, de los cuales, el cobre es el de mayor uso. La Agencia de Protección del Medio Ambiente de Estados Unidos (US EPA) aprobó el uso de aleaciones de Cu en utensilios de contacto clínico, dado su poder antimicrobiano (Green, 2014). De acuerdo con los estudios hasta ahora realizados, los iones de Cu generan daño en la membrana celular de las bacterias, ocasionando pérdida del contenido del citoplasma. También, las especies reactivas de oxígeno (ERO), tales como $\cdot\text{OH}$, $\cdot\text{O}_2^-$, y H_2O_2 (Wu *et al.*, 2018), las cuales se liberan en presencia de los iones de Cu, inducen daño celular y la degradación del ácido desoxirribonucleico (ADN) (Bleichert *et al.*, 2014; Hans *et al.*, 2016; Grass *et al.*, 2011; Luo *et al.*, 2017). Entre los microorganismos susceptibles a la acción de los iones de Cu se tienen: *Escherichia coli*, *Enterococcus hirae*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella entérica*, *Listeria monocytogenes* y *Mycobacterium tuberculosis* (Bleichert *et al.*, 2014). Además, los iones de Cu^{+2} se han evaluado para la inactivación de norovirus (Bleichert *et al.*, 2014), coronavirus y calcivirus felino (Bright *et al.*, 2009), entre otros. En este sentido, el proceso de fotocatalisis empleando materiales nanoparticulados de Cu ha demostrado ser eficiente para atacar los microorganismos en el agua y el aire (Wu *et al.*, 2018; Luo *et al.*, 2017, Bright *et al.*, 2009; Hou *et al.*, 2018; Chuang *et al.*, 2017; Malato *et al.*, 2016). Ya sea por la liberación de ERO o por los radicales libres generados en el proceso de fotocatalisis, las nanopartículas de Cu pueden ser una alternativa para la inactivación del virus SARS-CoV-2, tanto en fluidos como en el aire.

El uso de compuestos sanitizantes y desinfectantes resulta controversial, debido a que pueden provocar efectos secundarios en virtud de los compuestos químicos que contienen los productos comerciales, como las soluciones de alcohol, el dióxido de cloro y las sales cuaternarias de amonio. Estos compuestos nocivos alcanzan el sistema de drenaje y se pueden esparcir en el medio ambiente a través del agua residual. Inclusive, el ser humano se encuentra expuesto a esas sustancias debido a que el tamaño de sus moléculas es todavía menor que el del coronavirus que se intenta neutralizar, por lo que es más probable que estos contaminantes sean aspirados o ingeridos, causando efectos nocivos a la salud humana. Una alternativa para disminuir el consumo de agentes comerciales que contienen sustancias perniciosas para el ser humano y el ambiente es el uso de recubrimientos fotocatalíticos de alta permanencia y de acción antimicrobiana y viricida. Estos recubrimientos son capaces de inactivar virus y eliminar otros microorganismos, tales como bacterias y agentes micóticos. En esta revisión se hará un

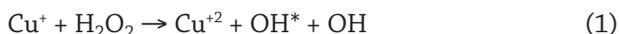
compendio de los materiales nanoestructurados utilizados para tales fines, analizando la utilización de NPs de Cu, Ag, ZnO y TiO₂ como principales agentes antimicrobianos y viricidas, ya sea en suspensión o soportados en otros materiales, formando nanocompositos.

Nanopartículas de Cu

Las NPs de Cu tienen un comprobado efecto antimicrobiano debido a tres mecanismos (Charttejee *et al.*, 2014).

1. Cambio de permeabilidad en la membrana celular, debido a la acumulación y disolución de las NPs, lo que produce la desestabilización de los lipopolisacáridos y las proteínas de la membrana y con ello la liberación de biomoléculas intracelulares, además de la interrupción del movimiento de protones a través de la membrana celular.
2. La generación de ERO que dañan las estructuras celulares.
3. La absorción de iones metálicos formados por las NPs, seguido por la disminución en la producción intracelular de adenosín trifosfato (ATP).

Todo lo anterior se basa en la capacidad que tiene el Cu para aceptar/donar electrones, y así generar los radicales hidroxilo y las ERO. A su vez, en este proceso se genera la especie peróxido de hidrógeno (H₂O₂), lo cual sugiere que la reacción tipo Fenton también es parte del mecanismo que genera las propiedades antimicrobianas del Cu. La ecuación 1 muestra la generación de los radicales •OH mediante la reacción de Fenton (Konieczny y Rdzawsky, 2012).



Debido a la acción de los iones Cu⁺² sobre los grupos tiol en las estructuras proteicas de la membrana bacteriana, la estabilidad de la célula se ve seriamente comprometida y los procesos de regeneración son rebasados conforme aumenta la concentración intracelular y extracelular de Cu⁺². Más aún, dado que el grupo tiol es fundamental en los mecanismos de desintoxicación bacteriana, la célula muere debido a la presencia de los radicales generados por las NPs de Cu.

El tamaño de la NP tiene relación directa con la actividad antimicrobiana del Cu. Por ejemplo, Auchynnikava *et al.* (2015) demostraron que las NPs de Cu de entre 15 y 40 nm cuentan con una elevada actividad antimicrobiana (100%) para la eliminación de *E. coli*, cuando la concentración es de 0.75% (w/v), mientras que a menores concentraciones (0.25 y 0.5%), la actividad antimicrobiana también disminuye de manera significativa. Al respecto, los hallazgos de Zakharova *et al.* (2015) demostraron que las NPs de Cu tan grandes como 50 nm son efectivas para inactivar las células de *E. coli*.

Una de las principales desventajas de las NP de Cu es que tienden a aglomerarse, disminuyendo considerablemente su área de contacto, lo cual disminuye considerablemente su actividad antimicrobiana. Ello explica la correlación que existe entre el tamaño de las NPs con su potencial bactericida; por ejemplo, las nanopartículas con un tamaño mayor a los 100 nm tienen una marginal actividad antimicrobiana (Allaker y Memarzadeh, 2014). Para contrarrestar esto, las NP pueden ser soportadas sobre un sustrato, e.g., zeolitas. Actualmente, existen estudios que demuestran la eficiencia en el uso de zeolitas modificadas en superficie con NPs de Cu para inactivar virus, como el H5N1 y el H5N3 (Bright *et al.*, 2009; Alswat *et al.*, 2017; Imai *et al.*, 2012).

Nanopartículas de Ag

La plata ha sido ampliamente utilizada como desinfectante debido a sus propiedades antimicrobianas. En especial, las NPs de Ag se han comercializado para este fin, logrando resultados eficientes para inhibir el crecimiento de bacterias, tales como *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* y *S. epidermidis* (Li *et al.*, 2017). Inclusive, se ha evaluado la propiedad antimicrobiana de iones Ag^+ , siendo los resultados muy similares a los obtenidos para las NPs de Ag. Li *et al.* (2017), por ejemplo, evaluaron la actividad bactericida de los iones Ag^+ en comparación con las NPs del mismo metal, observando que las bacterias *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* y *S. epidermidis* (a una concentración inicial de 1×10^6 unidades formadoras de colonias por mililitro, UFC/mL) fueron mayormente inactivadas tras 5 h en contacto con una solución de $2 \mu\text{g/mL}$ de iones Ag^+ . Con base en resultados como los de este estudio, se plantea la posibilidad de soportar los iones Ag^+ sobre un sustrato inerte como las zeolitas, para eliminar virus y bacterias de la misma manera que en el caso del Cu.

Fotocatálisis heterogénea para la desinfección

El proceso de fotocatalisis heterogénea se ha utilizado ampliamente para el tratamiento de aguas residuales industriales que contienen contaminantes recalcitrantes y emergentes. Este proceso se basa en el poder oxidante que tiene el radical $\cdot\text{OH}$, permitiendo oxidar una amplia gama de sustancias orgánicas. En el contexto de propiedades antimicrobianas y viricidas, la fotocatalisis heterogénea se ha utilizado de manera tal que los radicales $\cdot\text{OH}$ degraden las membranas celulares de los microorganismos. Los materiales semiconductores nanoestructurados, como SiO_2 , Ag_2O , Cu_2O , CeO_2 y NiO , entre otros, han sido utilizados con alta eficiencia para generar los radicales $\cdot\text{OH}$ (Hou *et al.*, 2018). Además de los radicales $\cdot\text{OH}$, el proceso de fotocatalisis también permite generar otras especies reactivas de oxígeno, como el radical superóxido ($\cdot\text{O}_2^-$) o el peróxido de hidrógeno. Por ejemplo, en el estudio de Hou *et al.* (2018) se presentan datos sobre la inhibición del crecimiento de *S. aureus* empleando materiales heteroestructurados $\text{SiO}_2/\text{Ag}_2\text{O}$ y $\text{SiO}_2/\text{Cu}_2\text{O}$, encontrando la total inhibición bacteriana tras una hora de irradiación con luz visible.

En cambio, los mismos resultados se obtuvieron con $\text{SiO}_2/\text{CeO}_2$ y SiO_2/NiO pero en un tiempo de 24 horas. No obstante, es importante determinar el aspecto económico para determinar el material que se empleará en el sistema fotocatalítico, bajo la consideración de aspectos tales como la vida útil, estabilidad e inocuidad, entre otros. De esa manera, se llegaría a proponer un material fotocatalítico de mayor eficiencia. Así, con el objetivo de obtener las NPs de manera económica, se deberían seleccionar las NPs de Cu en lugar de la Ag, aunque estas últimas sean más eficientes.

El material semiconductor TiO_2 es el mayormente utilizado en los ensayos de fotocatálisis heterogénea, debido a su elevada capacidad para generar radicales $\cdot\text{OH}$ y $\cdot\text{O}_2^-$ (Ouay y Stellacci, 2015). Además de sus propiedades fotocatalíticas, el uso del TiO_2 se ha extendido debido a su inocuidad para el ser humano y para el medio ambiente. No obstante, para evitar la recombinación de los pares electrón-hueco en el semiconductor, así como lograr su activación bajo irradiación visible, se suele modificar el TiO_2 formando materiales heteroestructurados. Con este fin, se han realizado diversos estudios para generar materiales compositos de TiO_2 -Ag, empleando para ello el método sol-gel y el método hidrotermal para formar el TiO_2 . Posteriormente, utilizando alguna sal de Ag y un agente reductor, se lleva a cabo la reducción de los iones Ag^+ , los cuales primero co-precipitan sobre las NPs de TiO_2 . En otros métodos, se ha llevado a cabo la formación simultánea de las NPs de Ag y TiO_2 , a través del método sol-gel seguido de tratamiento térmico. Esta variante también incluye el uso de un agente reductor, como el ácido ascórbico, la glucosa, el borohidruro de sodio o el citrato de sodio (Kedziora *et al.*, 2012). Otro método utilizado es la formación de las NPs de Ag mediante foto-reducción de iones Ag^+ utilizando luz UV de alta energía (Skorb *et al.*, 2008).

Nanopartículas soportadas sobre zeolitas

Las zeolitas son aluminosilicatos cristalinos porosos, los cuales presentan poros menores a los 2 nm. Su estructura está conformada por tetraedros de silicio y aluminio, lo cual propicia un exceso de carga negativa; en específico, en los tetraedros de aluminio. Este exceso de carga negativa suele ser compensado con iones Na^+ , K^+ , Ca_{+2} y Mg^{+2} , principalmente, permitiendo que otros iones se intercambien con los iones presentes originalmente en la zeolita. Esta propiedad de intercambio iónico hace que las zeolitas puedan ser modificadas con otros cationes. Aunque los iones de intercambio presentes en las zeolitas no son propiamente NPs, se utiliza su tamaño y accesibilidad para diversas aplicaciones. En este caso, se utiliza el método de intercambio iónico para modificar las zeolitas con iones Cu^{+2} , Ag^+ , entre otros con propiedades antimicrobianas. Los ensayos de fotocatálisis heterogénea para inactivar bacterias y virus normalmente emplean zeolitas comerciales, aunque otras zeolitas sintetizadas con precursores no convencionales también se han propuesto como una alternativa para disminuir posibles impactos ambientales asociados con el uso de

las zeolitas comerciales (Espejel-Ayala *et al.*, 2014; Espejel-Ayala y Ramírez-Zamora, 2015; Sánchez-Ruíz *et al.*, 2018; Coutino-González *et al.*, 2018; Lázaro *et al.*, 2020). Asimismo, se ha propuesto el uso de zeolitas naturales como materiales antimicrobianos. Sobre estos estudios, Copcia *et al.*, (2011) realizaron la evaluación de las propiedades antimicrobianas de zeolita natural, del tipo clinoptilolita, intercambiada con iones Ag^+ . La capacidad de la zeolita natural se probó para inhibir las bacterias *S. aureus* y *E. coli*, obteniendo resultados favorables con una dosis de 2 mg/mL en un tiempo de 24 horas y una temperatura de 37 °C. Para estos ensayos, la clinoptilolita fue tratada con ácido e intercambiada primero con iones Na^+ , siendo 86.3% el máximo grado de intercambio de los iones Na^+ por los de Ag^+ . Una de las mayores desventajas de utilizar zeolitas naturales en pruebas de actividad fotocatalítica es la presencia de impurezas en el mineral, tales como cuarzo, otros silicatos y óxidos de hierro. Estas impurezas pueden bloquear los poros de las zeolitas, impidiendo que el intercambio iónico se lleve de manera que permita que la mayoría de los sitios de intercambio en la zeolita sean accesibles a los iones. En el caso particular de la clinoptilolita, esta presenta un diámetro de poro menor al de las zeolitas comerciales, como la zeolita A, lo cual dificulta el intercambio iónico.

Bright *et al.* (2009) realizaron un estudio en el cual modificaron la superficie de una zeolita natural con NPs de Ag, Cu y ZnO. La zeolita modificada se puso en contacto con el coronavirus humano 229E y el calcivirus felino F-9. Los resultados demostraron la efectividad de las NPs soportadas en la zeolita para inactivar los virus. La zeolita modificada con NPs de Ag interactúa con las terminales sulfhidrilo de las proteínas que conforman las cápsidas virales, ocasionando una interrupción en la replicación del virus. Los autores sugirieron que la inactivación de los virus se llevó a cabo mediante el bloqueo de los receptores en las células de los hospederos o por la interrupción en la replicación del material genético viral dentro de la célula hospedera. En el caso del Cu, este bloquea los grupos funcionales en las proteínas de las cápsidas virales, además de inactivar las enzimas que llevan a la liberación del material genético del virus mediante la generación de las ERO. En el caso de las NPs de ZnO, estas producen H_2O_2 , el cual puede inactivar las partículas virales. La cantidad de los elementos en la zeolita, suficiente para inactivar los virus, ha sido determinada entre 0.6 y 3.5% de Ag, 3.5 a 20% para Cu y hasta un 80% en el caso del ZnO. El coronavirus humano 229E y el calcivirus felino F-9 fueron inactivados, en una mayor proporción, a las 24 h de contacto con la zeolita que contenía 3.5% de Ag y 6.5% de Cu. Con esto quedó demostrada la eficacia de la zeolita modificada con las nanopartículas de Ag y Cu, y, en menor medida, con ZnO.

Imai *et al.* (2012) demostraron la inactivación de los virus H5N1 y H5N3 utilizando NPs de Cu soportadas sobre zeolita y estas, a su vez, colocadas en una fibra textil. La zeolita fue modificada con Cu mediante intercambio iónico. El máximo grado de inactivación se alcanzó tras 10 minutos de exposición, con la disminución de hasta 6 unidades logarítmicas (\log_{10}) en la concentración del virus H5N1. Alswat *et al.*, (2017) realizaron la modificación de

zeolita A con NPs de CuO, promoviendo el intercambio de los iones de Na^+ por los de Cu^{+2} a través del proceso de coprecipitación, lo cual resultó en la formación de NPs de CuO de 30 nm. La concentración de 8%, en peso, de las NPs de CuO fue suficiente para alcanzar una alta tasa de inhibición de *Bacillus subtilis* y *Salmonella choleraesuis*. Los autores determinaron que si la carga de NPs de CuO aumentaba hasta un 10% (w/w), la eficiencia de inhibición disminuía en virtud de la aglomeración de las partículas, disminuyendo el contacto entre las células bacterianas y la zeolita activada.

Recubrimientos fotocatalíticos

A diferencia del uso de sustancias sanitizantes y desinfectantes que tienen que ser esparcidas continuamente sobre las superficies expuestas a virus y bacterias, las superficies pueden cubrirse con algún agente que muestre una alta persistencia. Estudios previos han propuesto la formación de un recubrimiento electroquímico de NPs de Ag, Cu y ZnO (Reyes-Vidal *et al.*, 2015; Shut y Mozzharov, 2017; Jose *et al.*, 2018). No obstante lo eficiente del método electroquímico, este se limita a su aplicación sobre superficies metálicas, limitado por la conducción eléctrica de las superficies. Otro tipo de superficies, como el concreto y otras estructuras quedan expuestas a virus y bacterias que pueden mantenerse activos por horas o incluso días. Es claro que las superficies de hospitales pueden contener una cantidad significativa de virus y bacterias y estos ser transportados a otros lugares a través de vectores, como las suelas de zapatos. En este caso, se propone el uso de algún recubrimiento que contenga a las NPs con propiedades antimicrobianas. Este enfoque ha sido previamente utilizado para la degradación de contaminantes atmosféricos, como los óxidos de nitrógeno y los compuestos orgánicos volátiles, procurando que las NPs queden expuestas a la luz solar, al oxígeno (aire) y a la humedad del ambiente (H_2O), de lo contrario la eficiencia se vería disminuida o anulada (Ramsden, 2015).

Azizi-Lalabadi *et al.* (2019) realizaron la síntesis de zeolita A, impregnada con NPs de TiO_2 , ZnO y el composito TiO_2/ZnO . La zeolita modificada fue evaluada como material antimicrobiano, exponiéndolo a *S. aureus*, *P. fluorescens*, *L. motocytogenes* y *E. coli* O157:H7. Los autores de este trabajo propusieron el uso de la zeolita A modificada con las NPs para recubrir empaques de alimentos. La zeolita A impregnada con TiO_2/ZnO presentó la mayor eficiencia, con una dosis en promedio de 2.5 mg/mL, en comparación con las dosis requeridas para la zeolita A impregnada con TiO_2 y ZnO por separado: 3.25 y 3.0 mg/mL, respectivamente. No obstante, esta diferencia no resultó ser significativa (valor $p = 2.44$)

El uso de zeolita A modificada con NPs del composito TiO_2/Ag se ha propuesto como un componente de recubrimiento de látex poliacrílico con propiedades fotocatalíticas antimicrobianas (Nosrati *et al.*, 2015). Los mejores resultados obtenidos fueron al soportar cargas de zeolita de 0.5 y 1% (w/w)

sobre la resina acrílica, en comparación con la resina sin zeolita, empleando tanto luz UV como luz visible para foto-activar al composito. El uso de NPs de TiO_2 en recubrimientos fotocatalíticos antimicrobianos ha sido propuesto con la consideración de que el tamaño de las NPs debe ser de hasta 10 nm (Anpo *et al.*, 1987; Jang y Kim, 2001). Con esto, se aumenta la generación de las ERO que permiten la eliminación de los microorganismos, además de otros contaminantes que pudieran estar presentes en el ambiente.

Hochmannova y Vytrasova (2010) realizaron una serie de formulaciones de recubrimientos fotocatalíticos antimicrobianos, empleando NPs de TiO_2 y ZnO en concentraciones de 5 y 7% en peso, respectivamente. Las pruebas fotocatalíticas fueron realizadas para alcanzar la inactivación de *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *Aspergillus niger* y *Pseudomonas chrysoenum*. Cabe señalar que los recubrimientos fotocatalíticos fueron formulados para ser usados en paredes interiores de casa habitación, evaluando su desempeño tras ser irradiados con una lámpara fluorescente doméstica. Los resultados permitieron constatar la eficiencia de las NPs de ZnO, en una carga de 1.5% para inhibir el crecimiento de los microorganismos. Más aún, los resultados obtenidos con las NPs de ZnO fueron mejores que con el uso de NPs de TiO_2 en fase anatasa. Zucheri *et al.* (2013) también realizaron formulaciones de un recubrimiento fotocatalítico antimicrobiano, empleando NPs de TiO_2 , las cuales fueron eficientes para inactivar las bacterias *E. coli*, *S. aureus* y *P. aeruginosa*. La concentración óptima de las NPs de TiO_2 fue de 2% en volumen para el recubrimiento base acrílico transparente, denominado resina/Aeroxide® TiO_2 P25. También se demostró la adherencia de las NPs aplicando el recubrimiento sobre piezas de madera. Estas piezas impregnadas fueron puestas en contacto con 2.5 mL del cultivo de microorganismos ($\text{Co} = 1 \times 10^8$ UFC/mL). El porcentaje de células viables después de 24 h de contacto con el recubrimiento fotocatalítico fue de 23.2%, 4.6% y 1.7% para *E. coli*, *P. aeruginosa* y *S. aureus*, respectivamente. Es importante determinar la formulación del recubrimiento fotocatalítico, con el objetivo de optimizar tanto el proceso de elaboración, así como su efectividad, pues el recubrimiento debería poderse aplicar en diversos tipos de superficies, ser duradero y no tóxico. Este enfoque podría ser una opción preventiva para disminuir los casos de contagio de la enfermedad COVID-19. No obstante, se deben realizar estudios con el virus SARS-CoV-2, considerando sus distintas variantes. Aunado a esto, se sigue sugiriendo llevar a cabo todas las medidas de prevención implementadas por el gobierno. Más aún, pueden venir otros tipos de virus aún más letales, aunque para ello, la nanotecnología ofrece una serie de acciones y estrategias para luchar en contra de estos enemigos invisibles para el ser humano.

Conclusiones

Se presentaron diversos trabajos en los cuales se utilizaron NPs de Ag, Cu, ZnO y TiO_2 , y recubrimientos con estas NPs, que demuestran su actividad

fotocatalítica y antimicrobiana. Las NPs fueron evaluadas para inhibir el crecimiento de bacterias que causan diversas enfermedades. Además, esta aplicación puede extrapolarse para usar las NPs y los recubrimientos fotocatalíticos para inactivar virus como el SARS-CoV-2. Esto permitiría tener superficies con un recubrimiento autolimpiable, cuyas aplicaciones podrían extenderse a superficies tales como pisos, aceras, escaleras y barandales, entre otros, que son áreas comunes en hospitales y los cuales llegan a concentrar cantidades significativas de virus y bacterias. No obstante su aplicación, se debe cuidar que la cantidad (o tipo de luz) irradiada, la concentración de oxígeno moléculas y la humedad en el ambiente sean adecuadas para que los recubrimientos sean altamente eficientes en la degradación de contaminantes y patógenos.

Referencias

- Allaker, R. P., Memarzadeh K. (2014). Nanoparticles and the control of oral infections. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 43: 95-104. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2013.11.002>
- Alswat, A. A., Bin Ahmad M., Hussein M. Z., Ibrahim N. A., Saleh T. A. (2017). Copper oxide nanoparticles-loaded zeolite and its characteristics and antibacterial activities. *Journal of Materials Science and Technology*, 33: 880-896. <https://doi.org/10.1016/j.jmst.2017.03.015>
- Anpo, M., Shima T., Kodama S., Kubokawa Y. (1987). Photocatalytic hydrogenation of propyne with water on small-particle titania: size quantization effects and reaction intermediates. *The Journal of Physical Chemistry*, 91(16): 4305-4310. <https://doi.org/10.1021/j100300a021>
- Auchynnikava, A. A., Vorobyova A., Rzhеussky S. E. (2015). Antimicrobial activity of copper nanoparticles depending on the particles size. En *Physics, chemistry and application of nanostructures*, 480-483. https://doi.org/10.1142/9789814696524_0118
- Azizi-Lalabadi, M., Ehsani A., Divband B., Alizadeh-Sani M. (2019). Antimicrobial activity of titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles supported in 4A zeolite and evaluation the morphological characteristic. *Scientific Reports*, 9: 17439. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54025-0>
- Bleichert, P., Espirito Santo Ch., Hanczaruk M., Meyer H., Grass G. (2014). Inactivation of bacterial and viral biothreat agents on metallic copper surfaces. *Biometals*, 27: 1179-1189. <https://doi.org/10.1007/s10534-014-9781-0>
- Bright, K. R., Sicairos-Ruelas E. E., Gundy P. M., Gerba Ch. P. (2009). Assessment of the antiviral properties of zeolites containing metals ions. *Food Environmental Virology*, 1: 37-41. <https://doi.org/10.1007/s12560-008-9006-1>
- Chatterjee, A. K., Chakraborty R., Basu T. (2014). Mechanism of antibacterial activity of copper nanoparticles. *Nanotechnology*, 25: 135101. <https://doi.org/10.1088/0957-4484/25/13/135101>
- Chuang, K-T., Abdullah H., Leu S-J., Cheng K-B., Kuo D-H., Chen H-Ch., Chien J-H., Hu W-T. (2017). Metal oxide composite thin films made by magnetron sputter-

- ing for bactericidal application. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, 337, 151-164. <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2017.01.012>
- Copcia, V. E., Luchian C., Dunca S., Bilba N., Hristodor C. M. (2011). Antibacterial activity of silver-modified natural clinoptilolite. *Journal of Materials Science*, 46: 7121-7128. <https://doi.org/10.1007/s10853-011-5635-0>
- Coutino-González, E., Manriquez J., Robles I., Espejel-Ayala F. (2018). Synthesis of MCM-41 material from acid mud generated in the aluminum extraction of kaolinite mineral. *Environmental Progress and Sustainable Energy*, 38: 13069. <https://doi.org/10.1002/ep.13069>
- Espejel-Ayala, F., Corella R. C., Pérez A. M., Pérez-Ramírez R., Ramírez-Zamora R. M. (2014). Carbon dioxide capture utilizing zeolites synthesized with paper sludge and scrap-glass. *Waste Management*, 32: 1219-1226. <https://doi.org/10.1177/0734242X14554643>
- Espejel-Ayala, F., Ramírez-Zamora R. M. (2015). Optimization of the synthesis process of zeolites with high cation Exchange capacity using copper in mine tailings as raw material. *Environmental Progress and Sustainable Energy*, 37: 996-1002. <https://doi.org/10.1002/ep.12766>
- Grass, G., Rensing Ch., Solioz M. (2011). Metallic copper as an antimicrobial surface. *Applied and Environmental Microbiology*, 77: 1541-1547. <https://doi.org/10.1128/AEM.02766-10>
- Green, J. J. (2014). Antimicrobial copper alloys-group I and associated fabricated products. EPA Reg. No. 82012-1.
- Hans, M., Mathews S., Mucklich F., Solioz M. (2016). Physicochemical properties of copper important for its antibacterial activity and development of a unified model. *Biointerphases*, 11: 018902. <https://doi.org/10.1116/1.4935853>
- Hochmannova L., Vytrasova J. (2010). Photocatalytic and antimicrobial effects of interior paints. *Progress in Organic Coatings*, 67: 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.porgcoat.2009.09.016>
- Hou, Y-X., Abdullah H., Kuo D-H., Leu S-J., Gultom N. S., Su Ch-H. (2018). A comparison study of SiO₂/nano metal oxide composite sphere for antibacterial application. *Composites*, 133(15):166-176. <https://doi.org/10.1016/j.compositesb.2017.09.021>
- Imai, K., Ogawa H., Bui V. N., Inoue H., Fukuda J., Ohba M., Yamamoto Y., Nakamura K. (2012). Inactivation of high and low pathogenic avian influenza virus H5 subtypes by copper ions incorporated in zeolite-textile materials. *Antiviral Research*, 93: 225-233. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2011.11.017>
- Jang, H. D., Kim S. K. (2001). Controlled synthesis of titanium dioxide nanoparticles in a modified diffusion flame. *Materials Research Bulletin*, 36(3-4): 627-637. [https://doi.org/10.1016/S0025-5408\(01\)00552-9](https://doi.org/10.1016/S0025-5408(01)00552-9)
- Jose, A., Devi K. R. S., Pinhero D., Narayana L. (2018). Electrochemical synthesis, photodegradation and antibacterial properties of PEG capped zinc oxide nanoparticles. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 187: 25-34. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2018.07.022>
- Kedziora, A., Trek W., Kepinski L., Bugla-Ploskonska G., Doroszkievicz W. (2012). Synthesis and antibacterial activity of novel titanium dioxide doped with silver.

- Journal of Sol-Gel Science and Technology*, 62: 79-86. <https://doi.org/10.1007/s10971-012-2688-8>
- Konieczny, J., Rdzawski Z. (2012). Antibacterial properties of copper and its alloys. *Archives of Materials Science and Engineering*, 56(2): 53-60.
- Lázaro, A. L., Rodríguez-Valadez F., Machorro-López J. J., Espejel-Ayala F. (2020). SBA-15 synthesis from sodium silicate prepared with sand and sodium hydroxide. *Materials Research Express*, 7: 045503. <https://doi.org/10.1088/2053-1591/ab83a5>
- Li, W-R., Sun T-S., Zhou Sh-L., Ma Y-K., Shi Q-Sh., Xie X-B., Huang X-M. (2017). A comparative analysis of antibacterial activity, dynamics, and effects of silver ions and silver nanoparticles against bacterial strains. *International Biodeterioration and Biodegradation*, 123: 304-310. <https://doi.org/10.1016/j.ibiod.2017.07.015>
- Luo, J., Hein Ch., Mucklich F., Solioz M. (2017). Killing of bacteria by copper, cadmium and silver surfaces reveals relevant physicochemical parameters. *Bioin-terphases*, 12(2): 020301. <https://doi.org/10.1116/1.4980127>
- Malato, S., Maldonado M. I., Fernández-Ibañez P., Oller I., Polo I., Sánchez-Moreno R. (2016). Decontamination and disinfection of water by solar photocatalysis: the pilot plants of the plataforma solar de Almeria. *Materials Science in Semi-conductor Processing*, 42: 15-23. <https://doi.org/10.1016/j.mssp.2015.07.017>
- Nosrati, R., Olad A., Nofouzi K. (2015). A self-cleaning coating based on commercial grade polyacrylic latex modified by TiO₂/Ag-exchanged-zeolite A nanocomposite. *Applied Surface Science*, 346: 543-553. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2015.04.056>
- Ouay, L., Stellacci F. (2015). Antibacterial activity of silver nanoparticles: a surface science insight. *Nano Today*, 10: 339-354. <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2015.04.002>
- Ramsden, J. J. (2015). Photocatalytic antimicrobial coatings. *Nanotechnology Percep-tions*, 11: 146-168. <https://doi.org/10.4024/N12RA15A.ntp.15.03>
- Reyes-Vidal, Y., Suarez-Rojas R., Ruiz C., Torres J., Talu S., Méndez A. Trejo G. (2015). Electrodeposition, characterization, and antibacterial activity of zinc/silver par-ticle composite coatings. *Applied Surface Science*. 342(1): 34-41. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2015.03.037>
- Sánchez-Ruiz, A., Robles-Gutiérrez I., Espejel-Ayala F. (2018). Preparation of zeolitic material using natural clinoptilolite for CO₂ capture. *Revista Mexicana de Inge-niería Química*, 17: 573-585. <https://doi.org/10.24275/10.24275/uam/izt/dcbi/revmexingquim/2018v17n2/Sanchez>
- Shut, V. N., Mozzharov S. E. (2017). Properties of ultrafine copper-containing pow-ders prepared by a sonoelectrochemical method. *Inorganic Materials*, 53: 883-889. <https://doi.org/10.1134/S0020168517080155>
- Skorb, E. V., Antonouskaya L. I., Belyasova N. A., Shchukin D. G., Mohwald H., Sviridov D. V. (2008). Antibacterial activity of thin-film photocatalysts based on metal-modified TiO₂ and TiO₂:In₂O₃ nanocomposite. *Applied Catalysis B*, 84: 94-99. <https://doi.org/10.1016/j.apcatb.2008.03.007>
- Wu, Z-Y., Abdullah H., Ku D. (2018). Photocatalytic antibacterial activity of copper-based nanoparticles under visible light illumination. *Journal of Physics: Confer-encesSeries*, 1007.012062. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1007/1/012062>

- Zakharova, O. V., Godymchuk A. Y., Gusev A. A., Gulchenko S. I., Vasyukova I. A., Kuznetsov D.V. (2015). Considerable variation of antibacterial activity of Cu nanoparticles suspensions depending on the storage time, dispersive medium, and particles sizes. *Biomedical Research International*, 2015: 41530. <https://doi.org/10.1155/2015/412530>
- Zuccheri, T., Colonna M., Stefanini I., Santini C., Di Gioia D. (2013). Bactericidal activity of aqueous acrylic paint dispersion for wooden substrates based on TiO₂ nanoparticles activated by fluorescent light. *Materials*, 6(8): 3270-3283. <https://doi.org/10.3390/ma608327>

Impacto de la pandemia COVID-19 en la investigación y docencia en las nanociencias y la nanotecnología en México

Impact of the COVID-19 pandemic on research and teaching in nanosciences and nanotechnology in Mexico

Gian Carlo Delgado Ramos,^{1,*} Rodolfo Zanella,²
Leonel Cota Araiza,³ Rogelio López Torres¹

ABSTRACT: Since Mexico began to take measures against the COVID-19 pandemic in March 2020, the social, economic and political impacts and their implications for research, development and teaching in multiple areas of knowledge have diversified and deepened. Nanosciences and nanotechnology (N&N) are certainly no exception. This paper presents the main outcomes of a broad survey carried out among researchers in the country working in some area of N&N, which represents a third of said community. It analyzes the conditions of work and daily life in confinement, the productivity and development of research projects, institutional support, access to funds and financial management, and the impacts on the qualification of highly qualified personnel and on teaching. It is concluded that, in general terms, the delay in the research and qualification of that can be however a good qualified personnel in N&N is located, at least, in the range of 2 to 3 years, a delay that can be a good opportunity to promote better practices of research, teaching, institutional administration and management that allow building a desirable resilience in the scientific-educational activity of the country, both in the N&N field and in other areas.

KEYWORDS: COVID-19, lockdown, nanosciences, nanotechnology, Mexico.

RESUMEN: Desde que en México se comenzaron a tomar medidas ante la pandemia COVID-19 en marzo de 2020, los impactos sociales, económicos y políticos, y sus implicaciones en la investigación, desarrollo y docencia, en múltiples áreas del conocimiento se han diversificado y ahondado. Las nanociencias y la nanotecnología (NyN) ciertamente no son la excepción. Este artículo presenta los principales resultados de una amplia encuesta realizada a investigadores e investigadoras del país trabajando en algún área de las NyN, la cual representa una tercera parte de dicha comunidad. Analiza las condiciones de trabajo y vida cotidiana en confinamiento, la productividad y desarrollo de proyectos de investigación, el apoyo institucional, acceso a fondos y la gestión de financiamiento, y los impactos en la titulación de personal altamente calificado y en la docencia. Se concluye que, en términos generales, el retraso en la investigación y titulación de personal altamente calificado en NyN se ubica, por lo menos, en el rango de 2 a 3 años, un

Recibido: 3 de mayo 2021.

Aceptado: 27 de mayo 2021.

¹ Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Centro de Investigaciones Interdisciplinarias en Ciencias y Humanidades.

² UNAM, Instituto de Ciencias Aplicadas y Tecnología.

³ UNAM, Centro de Nanociencias y Nanotecnología.

* Autor de correspondencia: giandelgado@unam.mx

retraso que puede ser, sin embargo, una buena oportunidad para propiciar mejores prácticas de investigación, docencia, administración y gestión institucional que permitan construir una resiliencia deseable en la actividad científica-educativa del país, tanto en el ámbito de las NyN, como en otras áreas.

PALABRAS CLAVE: COVID-19, confinamiento, nanociencias, nanotecnología, México.

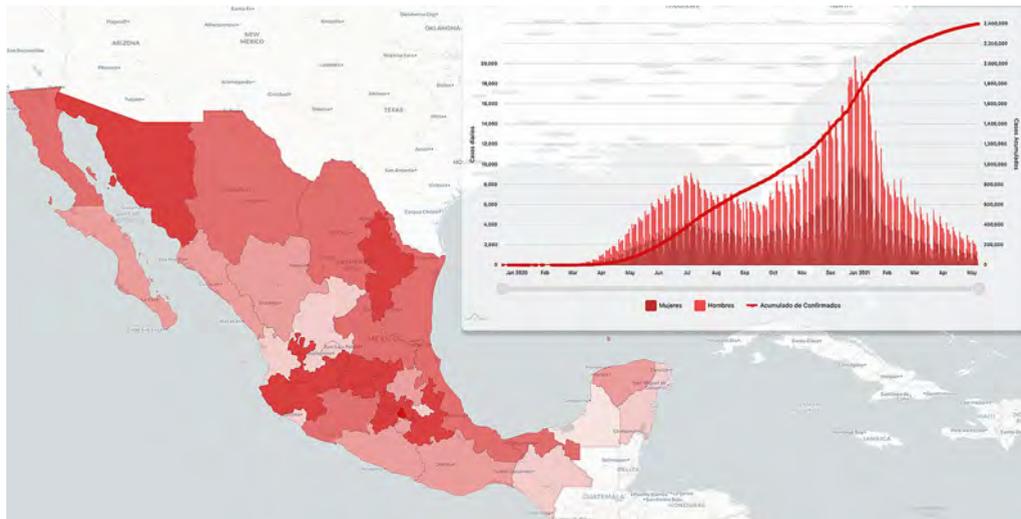
Introducción

Desde que se notificara el 30 de diciembre de 2019 sobre la aparición de una neumonía de causa desconocida en Wuhan, China, los impactos a la salud y a la vida de millones de personas son patentes. Hasta mayo de 2021, se reportaban 166.8 millones de casos de contagio por SARS-CoV-2 confirmados a nivel global, y casi 3.5 millones de defunciones —aunque se cree que la cifra real podría ascender a 8 millones—. Los casos confirmados en México hasta mediados de mayo de 2021 sumaban 2.39 millones, con más de 221 mil defunciones por COVID-19 oficialmente reconocidas. Los estados de la república con mayor número de casos hasta ese momento eran la Ciudad de México, Baja California y Querétaro (tabla 1).

A pesar de los notorios avances en el estudio del virus SARS-CoV-2 que, entre otras cuestiones, han posibilitado el desarrollo de diversas variantes de vacunas, es de subrayarse que aún persiste la duda sobre su origen. Si bien la Organización Mundial de la Salud se inclina más por su un origen zoonótico, es decir, derivado de una infección naturalmente transmisible de animales vertebrados a humanos (OMS, 2021), la falta de pruebas contundentes sobre tal presunción hace que estrictamente siga siendo también válida la hipótesis sobre la liberación accidental del coronavirus desde algún laboratorio (Bloom *et al.*, 2021). En todo caso, lo que es un hecho es que se trata de una enfermedad infecciosa emergente (Haider *et al.*, 2020) que ha y sigue trastocado múltiples dimensiones de la vida humana, incluyendo la económica, política y cultural, la producción de conocimiento y la innovación tecnológica, y muchas otras actividades de la vida social.

El grueso de las economías se encuentra en franca recesión con una contracción de la economía mundial de alrededor del 3.3% del PIB (FMI, 2021), siendo China la única economía de entre las más grandes que logró un crecimiento de 2.3% en 2020 (NBSC, 2021). Los niveles de desempleo son crecientes en muchos países, sobre todo del Sur Global y con mayores afectaciones a mujeres, jóvenes y personas con experiencia limitada (FMI, 2021). Sectores económicos enteros afrontan una parálisis o retos mayores, particularmente el sector turismo (UNWTO, 2020). El sector más beneficiado ha sido sin duda el farmacéutico con ganancias millonarias (tan solo Moderna espera ganancias por 19.6 mil millones de dólares en 2021, 12.2 mil millones en 2022 y 11.4 mil millones en 2023, mientras que Pfizer estima ganancias por 15 a 30 mil millones de dólares tan solo para 2021; (Kollewe, 2021)). A pesar del pujante mercado que se gesta en medio de la adversidad global, es

Tabla 1. Casos confirmados de COVID-19 en México hasta mayo de 2021 (diez primeros lugares a nivel estatal).



Lugar	Estado	Población total	Casos	Tasa por 100 mil habitantes
1	CDMX	9,018,645	654,031	7,251.99
2	BCS	804,708	31,446	3,907.75
3	Querétaro	2,279,637	68,846	3,020.04
4	Tabasco	2,572,287	67,377	2,619.34
5	Sonora	3,074,745	74,710	2,429.80
6	SLP	2,866,142	63,957	2,231.47
7	Nuevo León	5,610,153	123,937	2,209.16
8	Coahuila	3,218,720	68,604	2,131.41
9	Guanajuato	6,228,175	131,664	2,114.01
10	Aguascalientes	1,434,635	26,424	1,841.86

Fuente: Tomado de datos.covid-19.conacyt.mx el 20 de mayo de 2021.

claro que falta camino por andar y diversos retos por resolver, no únicamente en materia de tasas mayores y más balanceadas de vacunación (el Norte Global presenta mayores tasas de vacunación que el Sur Global resultando en una apropiación de alrededor del 75% de las vacunas por parte de apenas 10 países (tabla 2)), sino incluso de innovación para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2, la cual no acaba de ser entendida del todo a pesar de tratarse de una enfermedad que afecta principalmente, pero no únicamente, los sistemas respiratorio y circulatorio (Chung *et al.*, 2021; Chilazi *et al.*, 2021; Adu-Amankwaah, 2020).

Tabla 2. Tasas de vacunación en países selectos hasta mayo de 2021 (# de habitantes por cada cien).

País	Tasa de vacunación	País	Tasa de vacunación
Estados Unidos	85.55	Rusia	16.4
Reino Unido	84	Australia	12.11
Alemania	48.3	Brasil	25.93
Francia	43.5	Argentina	23.8
Italia	46.1	México	19.38
Japón	4.42	Venezuela	0.81
India	13.46	Egipto	1.92
China	26.39	R.D. Congo	0.22

Nota: Hasta mayo de 2021 más de 700 millones de personas habían recibido una o dos dosis.
Fuente: Elaboración de los autores con base en datos del 24 de mayo de 2021 de la OMS (<https://covid19.who.int>).

El papel que en este contexto pueden tener la innovación y el desarrollo, incluyendo la NyN, es crucial, sobre todo de cara a las fuertes asimetrías imponentes tanto en el acceso a vacunas, tratamientos y equipo médico, como en general a servicios médicos y otros servicios cruciales para la prevención de la transmisión del virus SARS-CoV-2 tales como el de agua y saneamiento (Lancet, 2021; IFC, 2020; Delgado y López, 2020). La dependencia a la importación de ventiladores y equipo protector en medio de una urgencia global, y ahora a la importación de vacunas, pone en una posición endeble al país que, hasta abril de 2021, había gastado 15.8 mil millones de pesos en contratos para la adquisición de vacunas, casi el equivalente al 60% del presupuesto del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Conacyt) para 2021.

Breve panorámica del rol de la NyN en la lucha contra la COVID-19

La nanotecnología ha sido importante en la lucha contra la COVID-19 y se considera que jugará un papel cada vez más relevante tanto en la prevención y el diagnóstico, como en la mejora de sistemas de entrega de agentes antivirales y el desarrollo de estos últimos de manera que puedan ser específicamente diseñados contra el SARS-CoV-2, contexto en el que se han señalado como promisorios los materiales inorgánicos autoensamblados y las nanopartículas de base péptida (Rashidzadeh *et al.*, 2021), así como la nanoformulación de drogas como el corticosteroide dexametasona (Lammers *et al.*, 2020).

Otras aplicaciones son el uso de nanomateriales para máscaras protectoras y desinfectantes virales efectivos, por ejemplo, basados en nanopartículas metálicas (Talebian *et al.*, 2020) o nanobiomoléculas (caso de nbelyax desarrollada por Gresmex, usada en cubrebocas y gel; UAM, 2018). Igual

mente, la nanotecnología puede jugar un rol importante en el desarrollo de sistemas de diagnóstico rápido y preciso que puedan mejorar la técnica hasta ahora usada de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) que se basa en la detección del material genético del virus, pero que demanda varios pasos de purificación, lo que supone ser un reto para la obtención sistemática de resultados confiables dado que las impurezas pueden afectar la detección del virus. Como alternativa se explora el uso de nanopartículas de oro (Pramanik *et al.*, 2021; Ventura *et al.*, 2020), grafeno (Seo *et al.*, 2020), estructuras metal-orgánicas (Rabiee *et al.*, 2020) o nanotubos de dióxido de titanio funcionalizados con titanio (Vadlamani *et al.*, 2020).

Otra aplicación es el desarrollo de vacunas que hacen uso de nanomateriales para la entrega más efectiva de antígenos a células T y B, tales como las vacunas mRNA, es decir, aquellas que usan el ARN mensajero para introducir secuencias genéticas específicas de una proteína viral en el cuerpo (Florindo *et al.*, 2020; Pardi *et al.*, 2018). A diferencia de las vacunas tradicionales que introducen virus atenuados o inactivos en el cuerpo, las vacunas de Pfizer-BioNTech y Moderna son encapsuladas en nanopartículas lipídicas cargadas positivamente lo que les permite ser más resistentes a la degradación ribonucleica (Milane y Amiji, 2021; MHRA, 2020). Pese a ello, más investigación es necesaria pues la efectividad de esas vacunas ha sido cuestionada ante la emergencia de nuevas variantes del SARS-CoV-2 como las de Sudáfrica y Brasil (Neidleman *et al.*, 2021). Cabe precisar que este tipo de tecnología puede ser efectiva en otras enfermedades, incluyendo las autoinmunes, por lo que hay un doble incentivo en su avance (Velikova y Georgiev, 2021; Florindo *et al.*, 2020; Marc, Domínguez y Gamazo, 2015).

La investigación en NyN en México está buscando también dar respuesta a la pandemia COVID-19 (Chávez *et al.*, 2020; Durán *et al.*, 2020; de la Torre *et al.*, 2020; véase también más adelante), más allá de otras áreas como las que incluso han llevado a la innovación en ventiladores de emergencia, el VSZ-20-2, el Ehécatl T4 y el Gãtsi (Navarrete y Treviño, 2020; Rodríguez, 2020). A pesar de ello, el quehacer científico en todos los campos de conocimiento, incluyendo la propia NyN, está siendo impactado por la pandemia COVID-19 y las medidas tomadas para afrontarla. Para evaluar tal fenómeno, desde *Mundo Nano. Revista Interdisciplinaria en Nanociencias y Nanotecnología* se procedió a realizar una encuesta a la comunidad NyN en México. Las características de la muestra encuestada y los principales resultados obtenidos se presentan a continuación.

Características de la muestra

Durante los meses de febrero y marzo de 2021 se realizó una encuesta virtual a la comunidad de académicos de diversas universidades públicas y privadas, centros de investigación públicos y a una empresa de México cuya línea de investigación o actividad se centra en alguna de las diversas áreas de

las nanociencias y la nanotecnología. De un universo estimado en alrededor de 450 investigadores e investigadoras de unas 56 instituciones (CIMAV, 2008), se recibieron 131 respuestas de 34 entidades de investigación y una empresa. La muestra representa el 29% de la comunidad científica y el 60% de las instituciones realizando investigación en NyN si se considera que la mencionada estimación sigue siendo válida. Los encuestados corresponden a 15 de los 32 estados de la república, tal y como se presenta en la figura 1.

Figura 1. Estados con por lo menos una encuesta aplicada.



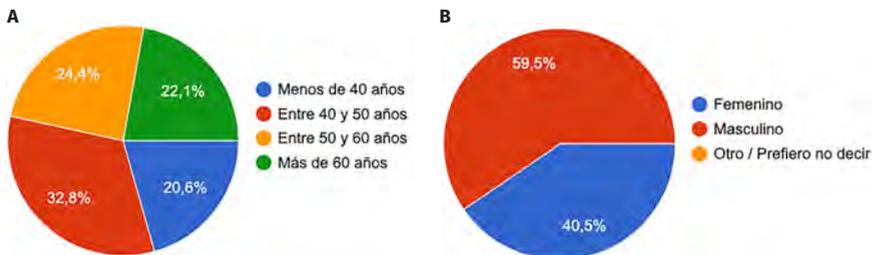
Fuente: Elaboración de los autores.

La muestra de encuestados es relativamente equilibrada en términos de edad y género, tal y como se constata en las figuras 2A y 2B. El 85.5% de los académicos y académicas encuestados pertenecen al Sistema Nacional de Investigadores del Conacyt. Además, algunos también son integrantes de la Academia Mexicana de Ciencias (21.4%) o de alguna otra academia nacional o internacional (39%).

La mayoría de la investigación que realizan las y los encuestados recibe financiamiento de su propia entidad o de parte del Conacyt, siendo marcadamente menor el apoyo por parte de otros organismos federales, gobiernos estatales o iniciativa privada (figura 3).

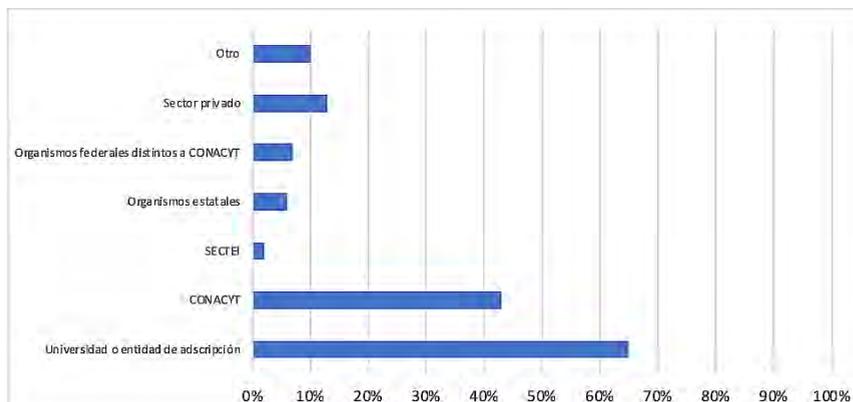
El tipo de investigación de los y las encuestadas son de tipo experimental (73.5%), seguido por las de carácter teórico (16%), documental (8%) y de otra naturaleza (2.5%). Las líneas de investigación son principalmente sobre nanopartículas, bionanopartículas, películas delgadas, polímeros y otros nanomateriales en aplicaciones que van desde la agricultura, la generación de

Figura 2. Edades y género de los y las académicas encuestadas.



Fuente: Elaboración de los autores.

Figura 3. Financiamiento de la investigación realizada por los y las encuestadas.



Fuente: Elaboración de los autores.

energía, y el desarrollo de semiconductores, dispositivos y circuitos electrónicos, hasta su aplicación en el ámbito de la salud. Se suman otras líneas de investigación en nanofotónica, cristalografía, nanocatálisis, química computacional, prevención y remediación ambiental, nano-toxicología, educación y aspectos sociales de la NyN, entre otras.

Son destacables, desde la perspectiva de este trabajo, algunas líneas de investigación reportadas con potencial incidencia directa o indirecta en la prevención, detección o contención del SARS-CoV-2 tales como:

- Plasmónica con potencial aplicación en el diagnóstico viral, incluyendo el desarrollo de sensores plasmónicos de COVID-19.
- Nanopartículas o nanomateriales compuestos con actividad antiviral y antibacteriana.
- Funcionalización de mascarillas de protección con nanopartículas.
- Aplicación de nanopartículas de plata Argovit como medio preventivo contra COVID-19.

- Desarrollo de materiales de referencia para la detección de SARS-CoV2.
- Nanocompuestos cerámicos y poliméricos con aplicaciones en medicina terapéutica y diagnóstica.
- Nanopartículas tipo virus (VLP's, por sus siglas en inglés) para el transporte de fármacos.

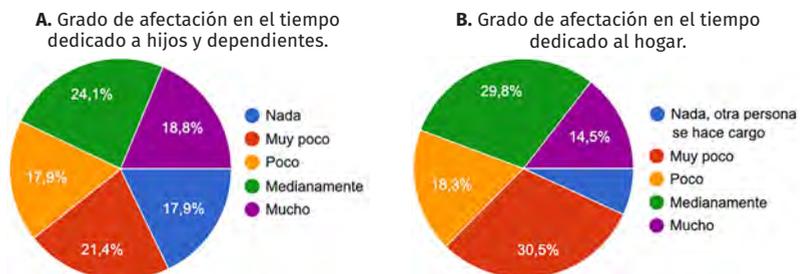
Resultados

La encuesta se estructuró en torno a los impactos de la pandemia en: a) las condiciones de trabajo y vida cotidiana en confinamiento; b) la productividad y desarrollo de proyectos de investigación; c) el apoyo institucional, acceso a fondos y la gestión de financiamiento, y, d) en la titulación de personal altamente calificado y docencia. Asimismo, se indagó en los retos institucionales derivados de la pandemia COVID-19 y las medidas tomadas para su control.

(a) Condiciones de trabajo y vida cotidiana en confinamiento

Como se puede observar en la figura 4A, poco menos de la mitad (42.9%) de los y las encuestados advierten que la situación de confinamiento ha significado un mayor tiempo dedicado a hijos o dependientes, aunque una proporción similar (39.3%) precisa que el confinamiento no ha representado una mayor dedicación de tiempo a sus hijos y dependientes. De manera muy similar, casi la mitad de los encuestados han experimentado una situación de mayor tiempo invertido en la limpieza y mantenimiento del hogar, y una proporción parecida comunica que eso no ha sido el caso. Finalmente, 7% advierte que otra persona se hace cargo de ello (figura 4B). Una encuestada reporta su preocupación por el limitado tiempo que logra tener para poder hacer investigación y asistir a su laboratorio debido a la atención que requieren sus hijos dado que no pueden asistir a la escuela en tiempos de confinamiento.

Figura 4. Grado de afectación al trabajo académico por el incremento en el tiempo dedicado al cuidado de hijos, dependientes y del hogar.

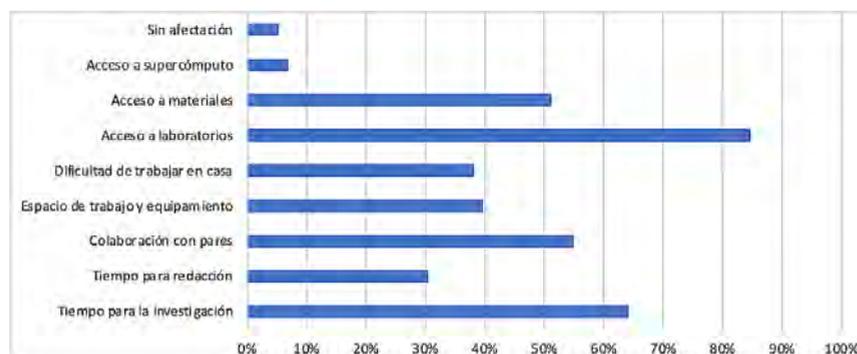


Fuente: Elaboración de los autores.

(b) Impactos de la pandemia COVID-19 en la productividad y desarrollo de proyectos de investigación

En general, la productividad de las y los encuestados se ha visto afectada. El 42% reporta una afectación media mientras que 29% una afectación alta; el 29% restante precisa una afectación baja, muy baja o ninguna afectación. La principal razón es el limitado o nulo acceso a laboratorios para el 84.7% de los casos, ello seguido de limitaciones de tiempo en condiciones de confinamiento y por la dificultad de efectuar trabajo colaborativo (64.1% y 55% de los casos, respectivamente) (figura 5).

Figura 5. Tipo e intensidad de impactos del confinamiento por COVID-19 en la investigación en NyN.



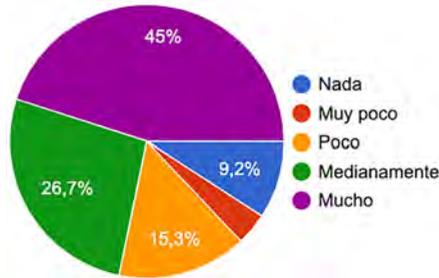
Fuente: Elaboración de los autores.

Cabe precisar que en los casos en que los o las encuestadas tienen posibilidad de usar las instalaciones de su entidad de adscripción, las medidas de prevención reportadas son esencialmente el uso de gel y cubrebocas, así como el requerimiento de sana distancia. En menor medida se reporta la instalación de un filtro sanitario de ingreso.

(c) Apoyo institucional, acceso a fondos y gestión de financiamiento

La contracción económica que la pandemia COVID-19 ha provocado (en México de alrededor del 8.5% del PIB durante 2020 (INEGI, 2021)) se ha traducido en una reorientación del presupuesto público y una reducción del financiamiento internacional y privado, particularmente en áreas no dedicadas directamente a la prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad causada por el virus SARS-CoV2. De cara a tal situación, la gran mayoría de las y los encuestados informan dificultades en el acceso a fondos para continuar proyectos o para desarrollar nuevos (figura 6). Por un lado, en el caso del financiamiento público, las convocatorias nacionales e internacionales se han atrasado y los resultados se retrasan con frecuencia. Las gestiones para acceder a los re-

Figura 6. Dificultad en el acceso a fondos para continuar proyectos o desarrollar nuevos en tiempos de COVID-19.



Fuente: Elaboración de los autores.

cursos se han visto afectadas sea por contratiempos en las entidades de gobierno financiadoras o por limitaciones de personal y lentitud de los procesos de las propias universidades receptoras de los recursos. En lo que respecta al financiamiento privado, por un lado, se reporta que en general las empresas han detenido la inversión en investigación y desarrollo o bien han reorientado sus actividades y metas, ello como parte de las medidas de austeridad que han tomado. Por el otro, se informa la dificultad de continuar incidiendo en los nexos con el sector privado debido a que las instituciones de investigación están cerradas y porque las autoridades de estas laboran desde casa lo que dificulta toda interacción (situación aún válida hasta finales de mayo de 2021). Eso es doblemente cierto cuando se presentan situaciones similares en el ámbito productivo. En los casos en los que se logra continuar la vinculación con el sector privado, se reportan dificultades importantes para ejecutar los proyectos debido a la falta de personal, tal y como a continuación se precisa.

Adicionalmente a lo referente al financiamiento, y como se dijo, se constatan una serie de afectaciones en las gestiones administrativas y de otros servicios, lo que ha impactado la investigación y desarrollo tecnológico en diversas áreas de la NyN. Especialmente denotan cuatro afectaciones: mantenimiento de equipo y acceso a instalaciones lo reportan el 81.7% de los encuestados; limitaciones de personal para el 66.4%; adquisición de materiales e insumos para el 52.7%; y gestiones administrativas relacionadas con el uso de recursos y desarrollo de proyectos de investigación en el caso del 50.4% de los encuestados.

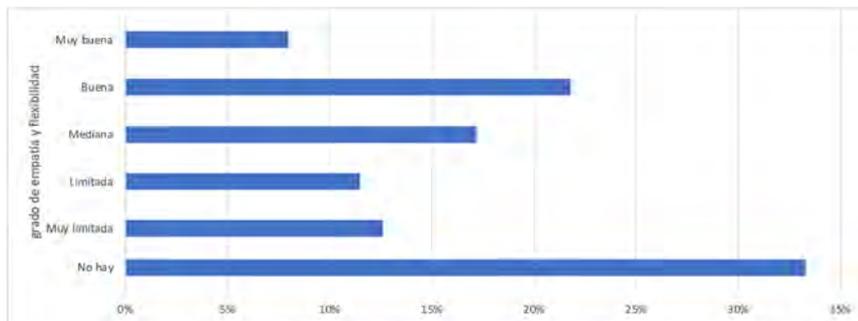
En general se señala el enlentecimiento de todos los procesos administrativos y de gestión, incluyendo el acceso a servicios analíticos (de caracterización de materiales y otros) dado que muchos técnicos de laboratorio no están laborando o bien porque se trabaja con el mínimo de personas posible. Es importante precisar que en el caso de algunos técnicos de laboratorio se han reportado limitaciones para laborar por ser parte de los grupos vulnerables y de alto riesgo, o porque deben cuidar a sus dependientes en casa debido al cierre de escuelas como parte de las medidas de confinamiento.

También se reportan dificultades en el acceso y mantenimiento de equipo, así como en la adquisición de materiales o componentes de equipamiento de laboratorio (debido a los retrasos verificados en las fábricas y por ende en los proveedores, pero también porque los técnicos especializados del extranjero que dan servicio a ciertos equipos no tienen permitido viajar a México). Incluso, para los casos con investigación clínica, el acceso a muestras hospitalarias o de campo se ha retrasado, afectando la entrega en tiempo y forma de avances o resultados de investigación. Lo mismo aplica para el caso de experimentos con organismos vivos pues las normativas para evitar contagios han limitado ese tipo de trabajo.

Los retrasos en el trabajo experimental preocupan a la comunidad de sobre manera pues afecta tanto la evaluación de los investigadores como el proceso mismo de titulación y evaluación de programas de posgrado (véase más adelante). La cancelación de estancias por parte de las autoridades universitarias o de otras instituciones de investigación también ha impactado la posibilidad de realizar pruebas o para desarrollar investigación colaborativa con otras universidades, lo cual se traduce en importantes limitantes para algunas líneas de investigación en NyN. A tal escenario se suma la cancelación de numerosos congresos y de otras modalidades de encuentros académicos, mientras que otros han logrado transitar a modalidad virtual sin lograr reemplazar las bondades de la interacción presencial.

Entre los señalamientos recurrentes, además de los antes expuestos, están aquellos que refieren a la (in)flexibilidad por parte de entidades financiadoras y administrativas, un aspecto que presenta una valoración mixta. Por ejemplo, la tercera parte de los y las encuestadas reportan falta de total empatía y flexibilidad por parte de las instituciones y organismos financiadores, mientras que una cuarta parte indica que la empatía y flexibilidad es limitada o muy limitada (figura 7). Lo dicho se traduce, por ejemplo, en dificultades (sobrecarga administrativa o de gestión, particularmente en lo que respecta a fondos federales) para la solicitud de extensión de fechas para la entrega de re-

Figura 7. Grado de empatía y flexibilidad por parte de instituciones u organismos financiadores debido a las condiciones excepcionales en tiempos de COVID-19.



Fuente: Elaboración de los autores.

sultados o de entregables parciales (incluyendo reportes financieros y de otra índole), así como en limitaciones para modificar rubros presupuestales (por ejemplo, transferencia de partidas, especialmente las que refieren a congresos, viáticos y pasajes), todo ello en un contexto de tiempos de respuesta a solicitudes extremadamente largos si se consideran los tiempos delimitados de los proyectos. Se ha incluso señalado que tal inflexibilidad de parte de algunas instituciones financiadoras se ha dado en medio de retrasos en los pagos de financiamiento y en el ajuste de los montos originalmente sugeridos para algunas convocatorias.

Por otro lado, también se constatan opiniones contrarias, es decir, casos diversos en los que se reportan medidas de flexibilización, particularmente en lo que respecta a los ajustes en los plazos de entrega de avances o resultados de investigación (caso de alrededor del 30% de los encuestados) y en la autorización en la transferencia de recursos (caso del 27.5% de los encuestados), modificación de los objetivos y metas de los proyectos (caso del 24.4% de los encuestados). En menor medida se reportan ajustes en las prácticas de administración y gestión de recursos o en el avance de mecanismos de buena comunicación para la resolución de problemas específicos (en ambos casos con menos del 20% de los encuestados).

La apreciación mixta antes descrita devela la existencia de condiciones diversas en las instituciones de investigación, sus gestores y administradores que se traducen en mejores o más limitadas condiciones para la investigación en NyN en un contexto de pandemia. Lo mismo aplica para el caso de las instituciones de financiamiento de gobierno donde pareciera que el reto es relativamente mayor dadas las dinámicas burocráticas y políticas que las caracterizan, por los cambios de prioridades y de personal, por ajustes presupuestales realizados, y por la propia afectación de su personal debido a la transmisión de la enfermedad por coronavirus, lo cual se ha traducido en tiempos operativos particularmente lentos.

En todo caso, lo que es consenso es la preocupación generalizada de la evaluación por parte del Sistema Nacional de Investigadores del Conacyt, tanto por las dificultades para realizar trabajo experimental y para titular a personal altamente calificado, como por el retraso de los procesos de muchas revistas científicas a causa de la pandemia. Los resultados logrados en 2020 en muchos de los casos ha sido producto de la inercia del trabajo pre-pandemia por lo que los mayores efectos se esperan sean observables en los informes de 2021. Un pronunciamiento de parte de Conacyt al respecto se considera deseable.

Desde la perspectiva de los directivos o responsables institucionales encuestados, se confirman una serie de situaciones, demandas y retos, destacando los siguientes: necesidad de adaptarse a nuevas condiciones lo que incluye dar respuesta a planes institucionales de reacción cambiantes y en ocasiones truncos; aplicación de reglamentos de emergencia sanitaria en medio de presiones para continuar con proyectos de investigación que requieren el uso de instalaciones; dificultad para mantener una fluida comunicación con el grueso

de académicos y personal en general de sus instituciones; retos para garantizar la sanitización de espacios semicerrados y cerrados (sobre todo áreas especializadas con aire acondicionado) y falta de personal e insumos para hacerlo adecuadamente; imposibilidad o dificultad para habilitar el uso de laboratorios a la par de las mencionadas presiones para su uso, aún en semáforo epidemiológico en rojo; desafíos administrativos y de otra índole para gestionar adquisiciones y servicios en un contexto de restricciones presupuestales; contratiempos con personal administrativo para flexibilizar y sensibilizar procesos; rigidez de organismos financiadores externos en relación con procesos administrativos e informes de proyectos; vandalismo a instalaciones institucionales; así como el fallecimiento de personal a causa de la COVID-19. Todas estas situaciones ponen en doble desventaja a la comunidad científica mexicana abocada a las NyN pues se suman a las condiciones diferenciales que de por sí ya experimentaba antes de la pandemia COVID-19 (presupuestales, de infraestructura, etc.). Ante el avance de apoyos sensibles a los impactos de la pandemia COVID-19 en otras latitudes, la percepción mayoritaria de las y los encuestados es que los resultados de la investigación en NyN se han atrasado en un rango de 1 a 3 años, tal y como se muestra en la figura 8.

Figura 8. Retraso percibido en los resultados de investigación en NyN.



Fuente: Elaboración de los autores.

(d) Titulación de personal altamente calificado y docencia

El confinamiento por la pandemia COVID-19 ha afectado la docencia de modo sustancial. El 48.1% de los y las encuestadas consideran que la calidad del aprendizaje se ha visto comprometida. El tránsito a modalidades virtuales de docencia ha demandado tiempo para replantear programas y dinámicas de clase, lo cual ha impactado en el tiempo disponible para la investigación. La curva de aprendizaje tanto por parte del profesorado como del alumnado para transitar de modalidades híbridas de aprendizaje presencial, que vinculan lo teórico con lo experimental, ha sido importante en el paso hacia modalidades virtuales de docencia prácticamente teóricas o con muy limitada experimentación.

A tal escenario se suman las diversas situaciones que afrontan los alumnos, a quienes se les dificulta tener un espacio y conectividad apropiada para tomar clases en casa (83.2% de los encuestados reportan problemas de conectividad por parte de los alumnos y 41.2% la carencia de computadora personal en casa) y para enfocarse en el trabajo académico (49.6% de los encuestados informa que los alumnos afrontan esta situación). A eso se suman problemas de estabilidad personal y/o familiar especialmente relacionados con ingresos económicos (36.6% de los encuestados lo confirman) o situaciones indeseables de salud (38.9% de los encuestados informan casos de alumnos o de sus familiares contagiados del virus SARS-CoV-2). Todo en conjunto afecta el rendimiento académico del estudiantado y su estado anímico, además de impactar en múltiples ocasiones la disponibilidad de tiempo cuando se ven orillados a apoyar a la familia asumiendo responsabilidades adicionales en casa. No es casual que se reporte el desánimo en el desarrollo de trabajos de grado, pero aún con más frecuencia el abandono de estudios, particularmente a nivel licenciatura donde contar con beca es menos frecuente que en posgrado y, cuando es así, esas difícilmente son significativas en el ingreso personal o familiar (ello en comparación con las becas posgrado). Por lo anterior, no solo se reporta la falta de motivación, sino múltiples casos de depresión entre el alumnado.

Por su parte, el profesorado reporta en 21.4% de los casos problemas de conectividad para impartir adecuadamente sus clases, mientras que 26% considera que el tránsito hacia modalidades virtuales de enseñanza ha implicado un mayor tiempo destinado a la preparación de clases, lo cual como ya se dijo, compite con el tiempo de investigación y con el tiempo personal. En algunos casos las limitaciones comprenden la falta de *software* adecuado para la impartición de clases (caso del 4.6% de los encuestados) y la dificultad de su comprensión (caso del 7.6% de los encuestados); contexto en el que cabe advertir que los *softwares* dominantes son Zoom y Classroom, seguidos por Meet, Microsoft Teams, BlueJeans, GotoMeeting, Blackboard, Miro, Edmodo, entre otros. Solo 27.5% de los y las encuestadas informan no haber visto afectada su actividad docente. El apoyo institucional para la adquisición de licencias y asesoramiento para la implementación de docencia virtual, en muchos casos ha sido limitado. Algunos académicos han tenido que aprender sobre la marcha, a la vez que se han visto obligados a sufragar individualmente los costos de *software* y de mejor conectividad. El resultado ha sido una migración lenta y desigual hacia la docencia virtual en muchas universidades públicas.

Desde luego no todo ha sido negativo. Se reportan experiencias de docencia virtual en NyN exitosas; una relativa (y en ciertos casos obligada) actualización del profesorado en el uso de herramientas tecnológicas de frontera para su práctica docente y de colaboración con pares; y un mayor alcance de algunos encuentros académicos realizados de manera virtual cuyos costos son radicalmente menores.

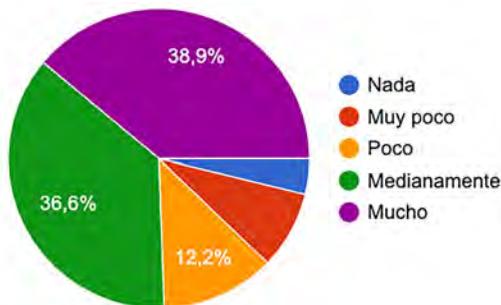
Ahora bien, en lo que respecta al acceso limitado a laboratorios cabe subrayar que ello ha impactado fuertemente a tesis de posgrado, viendo dete-

nido o entorpecido el trabajo experimental que suele ser crucial en sus trabajos de grado. En algunos casos se reportan restricciones de acceso a estudiantes provenientes de instituciones externas lo que afecta, como ya se precisó, a estudiantes realizando estancias de investigación o con necesidad de hacerlo (por ejemplo, para poder realizar pruebas de laboratorio especializadas). Derivado de ello se han dado procesos de reestructuración o adaptación de los proyectos de investigación, sus objetivos y metas, lo que sin duda afecta cualitativamente el avance de la generación de nuevo conocimiento en NyN. Además, afecta también las propias evaluaciones de los estudiantes a las cuales están sujetas sus becas, por lo que se advierte la necesidad de que Conacyt sensibilice dicho proceso, particularmente cuando se requiere hacer trabajo experimental o de campo.

Aunado a ello, los procesos administrativos de titulación han sido detenidos o retrasados, posponiendo la titulación de estudiantes de grado y posgrado (por lo menos para dos cohortes), con afectaciones tanto en la eficiencia terminal de los programas docentes, como en la vida profesional del alumnado al no poder transitar hacia el ámbito laboral o a un nivel superior de estudios, entre otras cuestiones por los tiempos que ha tomado la generación de títulos y de liberación de becas.

En síntesis, para los y las encuestadas, la pandemia ha retrasado fuertemente la formación y egreso de estudiantes de grado y posgrado, coincidiendo en 38.9% en un impacto muy alto y en un 36.6% alto (figura 9). Los impactos de mayor alcance, esto es, en términos del futuro desempeño de los estudiantes formados en la virtualidad, aún están por verse.

Figura 9. Intensidad del retraso percibido en la formación y egreso de estudiantes de grado y posgrado.



Fuente: Elaboración de los autores.

Reflexiones finales

El potencial que tiene la NyN para prevenir, diagnosticar y tratar la enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2 en sus diversas variantes, pero también otras enfermedades, la hace un área no solo relevante sino estratégica

para el país, sobre todo dada su dependencia a la importación de insumos, fármacos, instrumental y equipo médico. El apoyo para el avance responsable y bien articulado de la NyN es necesario y la actual situación de crisis sanitaria puede ser una oportunidad para propiciar una demanda de la comunidad que por lo menos tiene más de una década y media. Es también una oportunidad para avanzar aún más en materia de normalización y regulación, así como para propiciar mejores prácticas de investigación, docencia, administración y gestión institucional de manera tal que se pueda cimentar la resiliencia deseable en la actividad científica pero también educativa del país, tanto en el ámbito de las NyN, como en otras áreas.

Referencias

- Adu-Amankwaah, Joseph; Mprah, Richard; Adekunle, Oluwafemi; Ndzie Noah, Marie *et al.* 2020. The cardiovascular aspect of COVID-19. *Annals of Medicine*, 53(1): 227-236. <https://doi.org/10.1080/07853890.2020.1861644>
- Bloom, Jesse; Chan, Yujia A; Baric, Ralph S; Bjorkman, Pamela; Cobey, Sarah *et al.* 2021. Investigate the origins of COVID-19. *Science*, 372(6543): 694. <https://doi.org/10.1126/science.abj0016>
- Chávez-Sandoval, Blanca E.; Flores-Mendoza, Nallely; Chávez-Recio, Auraamellaly; Balderas-López, José A. y García-Franco, Francisco. 2020. Biosíntesis de nanopartículas de oro (AuNPs) y los agentes reductores implicados en el proceso. *Mundo Nano. Revista Interdisciplinaria en Nanociencias y Nanotecnología*, 14(27): 1e-12e. <https://doi.org/10.22201/ceiich.24485691e.2021.27.69658>
- Chilazi, Michael; Duffy, Eamon; Thakkar, Aarti y Michos, Erin. 2021. Intermediate and long-term impact of COVID-19 on cardiovascular disease. *American College of Cardiology*, abril 21. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2021/04/21/13/08/intermediate-and-long-term-impact-of-covid-19-on-cardiovascular-disease>
- Chung, Mina; Zidar, David; Bristow, Michael; Cameron, Scott; Chan, Timothy *et al.* 2021. COVID-19 and cardiovascular disease. *Circulation Research*, 128(8): 1214-1236. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.317997>
- CIMAV. 2008. *Diagnóstico y prospectiva de la nanotecnología en México*. FUNTEC-SE. México. http://www.2006-2012.economia.gob.mx/files/comunidad_negocios/industria_comercio/Estudios/Diagnostico_y_Prospectiva_Nanotecnologia_Mexico.pdf
- De la Torre, Rocío G. y Betancourt, Israel. 2020. Nanomateriales integrados para el desarrollo de equipo de prevención primaria ante el Covid-19. *Mundo Nano. Revista Interdisciplinaria en Nanociencias y Nanotecnología*, 14(27): 1e-18e. <https://doi.org/10.22201/ceiich.24485691e.2021.27.69652>
- Delgado Ramos, Gian Carlo y López García, David. 2020. *Las ciudades ante el COVID-19: nuevas direcciones para la investigación urbana y las políticas públicas*. PCTU-INGSA. CDMX, México. <https://zenodo.org/record/3894075/files/Ciudades%20ante%20el%20COVID-19.pdf?download=1>

- Durán Álvarez, Juan C.; Martínez Avelar, Carolina y Mejía Almaguer, Daniel. 2020. El papel de la nanociencia y la nanotecnología en el marco de la pandemia de COVID-19. *Mundo Nano. Revista Interdisciplinaria en Nanociencias y Nanotecnología*, 14(27): 1e-29e. <https://doi.org/10.22201/ceiich.24485691e.2021.27.69647>
- Florindo, Helena; Kleiner, Ron; Vaskovich-Koubi, Daniella; Acúrcio, Rita *et al.* 2020. Immune-mediated approaches against COVID-19. *Nature Nanotechnology*, 15: 630-645. <https://doi.org/10.1038/s41565-020-0732-3>
- FMI. 2021. *World economic outlook: Managing divergent recoveries*. Fondo Monetario Internacional. <https://www.imf.org/en/Publications/WEO/Issues/2021/03/23/world-economic-outlook-april-2021>
- Haider, Najmul; Rothman-Ostrow, Peregrine; Osman, Abdinasir Y.; Arruda, Lia B.; Macfarlane-Berry, Laura *et al.* 2020. COVID-19 – Zoonosis or emerging infectious disease? *Frontiers in Public Health*, 8: 596944. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.596944>
- IFC. 2020. *The impact of COVID-19 on the water and sanitation sector*. International Finance Corporation. https://www.ifc.org/wps/wcm/connect/126b1a18-23d9-46f3-beb7-047c20885bf6/The+Impact+of+COVID+Water%26Sanitation_final_web.pdf?MOD=AJPERES&CVID=ncaG-hA
- INEGI. 2021. Producto Interno Bruto de México durante el cuarto trimestre de 2020. Comunicado de prensa No. 157/21. 25 de febrero. https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2021/pib_pconst/pib_pconst2021_02.pdf
- Kollewe, Julia. 2021. From Pfizer to Moderna: who's making billions from COVID-19 vaccines? *The Guardian*, 6 de marzo. <https://www.theguardian.com/business/2021/mar/06/from-pfizer-to-moderna-whos-making-billions-from-covid-vaccines>
- Lammers, Twan; Marios Sofias, Alexandros; Van der Meel, Roy; Schiffelers, Raymond *et al.* 2020. Dexamethasone nanomedicines for COVID-19. *Nature Nanotechnology*, 15: 622-624. <https://doi.org/10.1038/s41565-020-0752-z>
- Lancet. 2021. Urgent needs of low-income and middle-income countries for COVID-19 vaccines and therapeutics. *The Lancet*, 397(10274): 562-564. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00242-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00242-7)
- Marc, Malgorzata A.; Domínguez-Álvarez, Enrique y Gamazo, Carlos. 2015. Nucleic acid vaccination strategies against infectious diseases. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 12: 1851-1865. <https://doi.org/10.1517/17425247.2015.1077559>
- MHRA. 2020. *Public Assessment Report. Authorisation for Temporary Supply*. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency. Reino Unido. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/944544/COVID19_mRNA_Vaccine_BNT162b2_UKPAR_PFIZER_BIONTECH_15Dec2020.pdf
- Milane, Lara y Amiji, Mansoor. 2021. Clinical approval of nanotechnology-based SARS-CoV-2 mRNA vaccines: impact on translational nanomedicine. *Drug Delivery and Translational Research*, <https://doi.org/10.1007/s13346-021-00911-y>
- Navarrete, Alejandro y Treviño, Ricardo. 2020. El ventilador vs COVID-19 que unió a empresas, gobierno y universidad. *Tecnológico de Monterrey*. 6 de agosto.

<https://tec.mx/es/noticias/nacional/salud/el-ventilador-vs-covid-19-que-unio-empresas-gobierno-y-universidad>

- NBSC. 2021. *National economy recovered steadily in 2020 with main goals accomplished better than expectation*. National Bureau of Statistics of China. 18 de enero. http://www.stats.gov.cn/english/PressRelease/202101/t20210118_1812432.html#:~:text=According%20to%20preliminary%20estimates%2C%20the,last%20year%20at%20comparable%20prices.
- Neidleman, Jason; Luo, Xiaoyu; McGregor, Matthew; Xie, Guorui; Murray, Victoria *et al.* 2021. mRNA vaccines-induced SARS-CoV-2 specific T cells recognize B.1.17 and B.1.35I variants but differ in longevity and homing properties depending on prior infection status. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.05.12.443888>
- OMS. 2021-A. *WHO-convended global study of origins of SARS-CoV-2: China Part*. 14 de enero. <https://www.who.int/publications/i/item/who-convended-global-study-of-origins-of-sars-cov-2-china-part>
- OMS. 2021-B. *WHO urges countries to build a fairer, healthier world post-COVID-19*. 6 de abril. <https://www.who.int/news/item/06-04-2021-who-urges-countries-to-build-a-fairer-healthier-world-post-covid-19>
- Pardi, Norbert; Hogan, Michael; Porter, Frederick y Weissman, Drew. 2018. mRNA vaccines – a new era in vaccinology. *Nature Reviews Drug Discovery*, 17: 261-279. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.243>
- Pramanik, Avijit; Gao, Ye; Patibandla, Shamily; Mitra, Dipanwita; McCandless, Martin *et al.* 2021. The rapid diagnosis and effective inhibition of coronavirus using spike antibody attached gold nanoparticles. *Nanoscale Advances*, 3: 1588-1596. <https://doi.org/10.1039/D0NA01007C>
- Rabiee, Navid; Bagherzadeh, Mojtaba; Ghasemi, Amir; Zare, Hossein; Ahmadi, Sepideh *et al.* 2020. Point-of-Use Rapid Detection of SARS-CoV-2: Nanotechnology-Enabled Solutions for the COVID-19 Pandemic. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(4): 5126. <https://doi.org/10.3390/ijms21145126>
- Rashidzadeh, Hamid; Danafar, Hossein; Rahimi, Hossein; Mozafari, Faezeh; Salehiabar, Marziyeh *et al.* 2021. Nanotechnology against the novel coronavirus: diagnosis, treatment, therapy and future perspectives. *Nanomedicine*, 16(6). <https://doi.org/10.2217/nnm-2020-0441>
- Rodríguez García, Arturo. El CONACYT presenta dos ventiladores para pacientes COVID de diseño mexicano. *Proceso*, 14 de julio. <https://www.proceso.com.mx/nacional/2020/7/14/el-conacyt-presenta-dos-ventiladores-para-pacientes-covid-de-diseno-mexicano-246122.html>
- Seo, Giwan; Lee, Geonhee; Kim, Mi J.; Baek, Seung-Hwa; Choi, Minsuk *et al.* 2020. Rapid detection of COVID-19 causative virus (SARS-CoV-2) in human nasopharyngeal swab specimens using field-effect transistor-based biosensor. *ACS Nano*, 14(4): 5135-5142. <https://doi.org/10.1021/acsnano.0c02823>
- Talebian, Sepehr; Wallace, Gordon; Schroeder, Avi; Stellacci, Francesco y Conde Joao. 2020. Nanotechnology-based disinfectants and sensors for SARS-CoV-2. *Nature Nanotechnology*, 15: 618-621. <https://doi.org/10.1038/s41565-020-0751-0>
- UAM. 2018. Nano-molécula diseñada por egresada de la UAM, útil en el sector salud

- y en el cuidado personal. *Boletines UAM*, 209. 27 de marzo. <http://www.comunicacionsocial.uam.mx/boletinesuam/209-18.html>
- UNWTO. 2020. *The impact of COVID19 on tourism*. World Tourism Organization. <https://webunwto.s3.eu-west-1.amazonaws.com/s3fs-public/2020-08/UN-Tourism-Policy-Brief-Visuals.pdf>
- Vadlamani, Bhaskar; Uppal, Timsy; Verma, Subhash y Misra, Mano. 2020. Functionalized TiO₂ nanotube-based electrochemical biosensor for rapid detection of SARS-CoV-2. *Sensors*, 20(20): 5871. <https://doi.org/10.3390/s20205871>
- Velikova, Tsvetelina y Goergiev, Tsvetoslav. 2021. SARS-CoV-2 vaccines and autoimmune diseases amidst the COVID-19 crisis. *Rheumatology International*, 41: 509-518. <https://doi.org/10.1007/s00296-021-04792-9>
- Ventura, Bartolomeo; Cennamo, Michele; Minopoli, Antonio; Campanile, Raffaele *et al.* 2020. Colorimetric test for fast detection of SARS-CoV-2 in nasal and throat swabs. *ACS Sensors*, 5(10): 3043-3048. <https://doi.org/10.1021/acssensors.0c01742>

Biosynthesis of gold nanoparticles (AuNPs) and the reducing agents in the process[◇]

Biosíntesis de nanopartículas de oro (AuNPs) y los agentes reductores implicados en el proceso

Blanca Estela Chávez Sandoval,^{*†} Nallely Flores-Mendoza,^{**} Auraamellaly Chávez-Recio,^{***} José Abraham Balderas-López,^{**} Francisco García-Franco^{****}

ABSTRACT: Metallic nanoparticles (NPs) are being used mainly because they have excellent physical, chemical and biological properties, intrinsic to their size, therefore there is a boom in the use of these nanoparticles in various fields and recently, due to the pandemic about coronavirus. Copper NPs began to be used for use in medical supplies such as face masks. NPs are normally obtained through inorganic synthesis, however, the methodologies used to obtain them are in general terms expensive and involve the use of hazardous chemicals, which has increased the development of sustainable and environmentally friendly alternatives, as one of the main objectives of nanotechnology. Considering that nanoparticle biosynthesis is of greatest importance since it allowed obtaining organic NPs through an environmentally friendly, quick and inexpensive.

In this work, the synthesis and characterization of AuNPs of six different plant extracts that in traditional medicine are used for respiratory diseases care, were performed. These NPs can be used in different fields; even they represent a good option to be added to medical supplies. As the AuNPs obtained from chamomile extract that turned out to be spherical, 20 nm in diameter, and well dispersed, these could be applied orally, as nanocapsules that are easily eliminated from the human body, or by aerosol, as a possible treatment for the pneumonia and SARS-CoV-2, in addition later for other nosocomial diseases. And to answer the question of what or which reducing agents are involved in the process? We proposed that, for biological synthesis, malic acid may be acting as a reducing agent and the amino group as a stabilizing agent, so we performed a synthesis with malic acid and obtained stable NPs. However, we do not dismiss other metabolites enzymes and/or proteins that could be involved in the process.

KEYWORDS: gold nanoparticles, biosynthesis, malic acid, *Syzygium aromaticum*, *Olea europaea*, *Amphipterygium adstringens*, *Morinda citrifolia*, *Lobaria pulmonaria*, *Matricaria chamomilla*.

RESUMEN: Las nanopartículas metálicas (NPs) se utilizan debido a sus excelentes propiedades físicas, químicas y biológicas, intrínsecas a su tamaño, por lo que existe un auge en el uso de estas en diversos campos y, recientemente, debido a la pandemia por el coronavirus. Las NP de

Received: July 10, 2020.

Accepted: November 5, 2020.

[◇]Acknowledgements: BECS thanks Conacyt (CVU 249131); ACR thanks AMEX-TNN (www.amextnn.org) for the scholarship granted to carry out this study and the medical undergraduate intern; All authors acknowledgements to Patricia Castillo from UAM-Iztapalapa for her support in the characterization of AuNPs in the TEM, and Dra. Marina Olivia Franco for her support to characterization of UV-Vis in UPIBI-IPN.

^{*} Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Cuajimalpa.

^{**} Instituto Politécnico Nacional, Unidad Profesional Interdisciplinaria en Biotecnología.

^{***} Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores, Iztacala.

^{****} Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Azcapotzalco.

[†] Correspondence author: blanchavez29@gmail.com

cobre comenzaron a incorporarse en suministros médicos, como máscaras faciales o cubrebocas. Las NP normalmente se obtienen mediante síntesis inorgánica, no obstante, las metodologías que se utilizan para su obtención son en términos generales costosas e implican el uso de químicos peligrosos, lo cual ha incrementado el desarrollo de alternativas sostenibles y amigables con el medio ambiente, como uno de los principales objetivos de la nanotecnología. En este trabajo, se realizó la síntesis y caracterización de AuNPs de seis extractos de plantas que en la medicina tradicional se utilizan para el cuidado de enfermedades respiratorias, considerando que la biosíntesis de nanopartículas es de gran importancia al permitir obtener NP estables a través de un método amigable con el ambiente, rápido y económico. Las NP obtenidas se pueden utilizar en diferentes campos, representan incluso una buena opción para agregarse a los suministros médicos, como las AuNPs obtenidas a partir del extracto de manzanilla que resultaron ser esféricas, de 20 nm, y bien dispersas, estas podrían ser aplicadas por vía oral, como nanocápsulas que se eliminen fácilmente del cuerpo humano, o mediante aerosol, como posible tratamiento primero para la neumonía y el SARS-CoV-2, y, posteriormente, para otras enfermedades nosocomiales. Y para responder a la pregunta sobre ¿qué agentes reductores intervienen en el proceso de biosíntesis de AuNPs?, proponemos que el ácido málico puede estar actuando como agente reductor, y el grupo amino como agente estabilizador; de este modo, realizamos una síntesis con ácido málico y obtuvimos NP estables. Sin embargo, no descartamos otros metabolitos, enzimas y/o proteínas que podrían estar involucradas.

PALABRAS CLAVE: nanopartículas de oro, biosíntesis, ácido málico, *Syzygium aromaticum*, *Olea europaea*, *Amphipterygium adstringens*, *Morinda citrifolia*, *Lobaria pulmonaria*, *Matricaria chamomilla*.

Introduction

Research into the behaviour of matter on the nanometric scale has opened a promising prospect of new knowledge and applications. The physical properties of nanometric materials are very different from those seen in a macroscopic-sized solid with the same chemical composition.

At this time, experimental techniques are beginning to be used on a regular basis that make it possible to manufacture, characterize and manipulate nanometric materials for use in various fields such as genomics, medical diagnosis, pharmacogenetics, pathology, criminology, food safety, environmental monitoring, among others (Chávez-Sandoval *et al.*, 2020; Fujimori *et al.*, 2012).

Regarding the properties of nanoparticles (NPs), in particular the optical properties depend fundamentally on the size, shape and spatial distribution of these in the sample, which can be sphere, bar, cube, triangle, between others and these characteristics are of great relevance for its correct use (Chávez-Sandoval *et al.*, 2015; Abrica-González *et al.*, 2018).

Noble metal NPs are widely used in the medical field due to the low toxicity and biocompatibility of these metals, however the toxicity of NPs is not yet well demonstrated; therefore, biologically synthesizing gold nanoparticles (AuNPs) is an alternative procedure to chemical synthesis, it is simple, inexpensive and less harmful to the environment. Furthermore, the use of plant extracts for the synthesis of nanomaterials has not been fully explored and represents a good alternative since stable NPs of different size and shape are obtained (Rico-Moctezuma *et al.*, 2010; Panda and Deepa, 2011; Chávez-Sandoval *et al.*, 2016).

In this work, the synthesis and characterization of gold nanoparticles (AuNPs) was performed using plant extracts as a reducing agent, the plants were: clove (*Syzygium aromaticum*); chamomile (*Matricaria chamomilla*); cuachalalate (*Amphipterygium adstringens*); pulmonaria (*Lobaria pulmonaria*); noni (*Morinda citrifolia*) and olive leaves (*Olea europaea*), due to their traditional use in the treatment of common cold, fever, influenza virus infections and pneumonia, among others (Liu *et al.*, 2017). Consequently, the NPs obtained could be used to guarantee public health if used as sanitizing agents in medical supplies, considering that the world is suffering from the coronavirus pandemic and that we will surely continue to face other epidemics and/or pandemics.

Finally, a synthesis of AuNPs was carried out using malic acid because it is one of the most abundant acids in nature, it is found in fruits and vegetables, it is easily metabolized and it is essential for the Krebs cycle, since mitochondrial-malate metabolism modulates ADP-glucose pyrophosphorylase activity and redox status of plastids (Shitan and Yasaki, 2013; Shitan *et al.*, 2013). Despite this, it is possible that other metabolites, enzymes and/or proteins are also involved in the process.

Materials and methods

Reagents and solutions

All reagents used were analytical grade and all solutions were prepared using double deionized water (Milli-Q, 18MW cm) from a Millipore purification system. Hydrogen tetrachloroaurate (III) trihydrate ($\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, 99.99%) (520918) were purchased from Sigma-Aldrich and Malic acid (2-Amino-3-hydroxysuccinic acid, $\text{C}_4\text{H}_7\text{NO}_5$, 97%), from Merck. Formvar 15/95 resin, 75 mesh copper grids (GilderGrids Cu) and mica muscovita V-1 quality were purchased from Electron Microscopy Sciences.

AuNPs biosynthesis

The method described by Chávez-Sandoval *et al.* (2016) was used, with some modifications as described below.

Obtaining natural extracts:

Aqueous extracts were obtained from the chosen biological material (table 1). 5 g of biological material (fresh plant if that are possible) were weighed and boiled in 10 mL of distilled water, the resulting extract was boiled again adding another 10 mL of distilled water and another 5 g of plant, this in order to promote concentration. All the extracts were prepared the same day that the synthesis of AuNPs was performed to avoid interferences in the result because of oxidation and transformation of the secondary metabolites present in the extracts. The pH of each extract was also measured. The pH of the extracts was assessed using a pH meter brand Mettler Toledo MPC 227. Biosynthesis was carried out in triplicate to ensure reproducibility.

The AuNPs obtained leave to cool at 25 °C with stirring and they were packaged in sterile bottles and then stored at 4 °C for their preservation and posterior characterization by UV-Vis spectroscopy and transmission electron microscopy (TEM) to determinate size and shape.

Spectroscopy UV-Vis:

UV-Vis spectroscopic measurements were conducted using a Perkin Elmer

Table 1. Description, main characteristics, and medical reports of the biological material used to biosynthesize AuNPs.

Name	Description	Uses and attributes	Medical Reports
<p>Common name: Clove Scientific name: <i>Syzygium aromaticum</i></p> 	<p>From Indonesia, they are the buds of the tree's flowers which are removed and dried in the sun or in hot air chambers until they have lost two thirds of their original weight. It gets its name due to the shape that a nail simulates or a chalice shape when the flower leaves are folded, just before flowering.</p>	<p>It is a very aromatic spice. It has been described as having antiseptic, healing, analgesic and stimulating properties of appetite and digestion</p>	<p>It has been reported to be rich in essential oils and they have shown that when combined with cinnamon essential oils it has an inhibition of the growth of gram negative bacteria such as a <i>Pseudomona aeruginosa</i> (Aglaglu et al., 2007; Celis, 2010; Liu et al., 2017),</p>
<p>Common name: Pulmonary Scientific name: <i>Lobaria pulmonaria</i></p> 	<p>From Europe, it is a foliar lichen that spread on the ground, generally at the foot of trees or on the trunk, forming sheets. It has large lobed leaves, which are whitish in wet weather and turn brown in dry weather.</p>	<p>It has a bitter astringent taste due to stictic acid which makes it useful in medicine and coloring substances used in the preparation of litmus solutions.</p>	<p>It is used for the treatment of cough, common fever and common cold, due to its expectorant and mucolytic effect (Lerchundi, 2006).</p>
<p>Common name: Olive leaves Scientific name: <i>Olea europaea</i></p> 	<p>From Europe, these leaves come from the olive tree or olives and are between 3 and 4cm. They are green and, on the underside, they are lighter in tone. They are connected by small branches to the central branch that connects to the tree trunk.</p>	<p>Antioxidant effect, anti-sclerotic, antimicrobial, apoptosis-inducing activity due to the presence of Hydroxytyrosol (De la Fuente et al., 2004).</p>	<p>Hydroxytyrosol has been shown to be a good candidate for use as an antimicrobial agent against <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Salmonella sp</i>, <i>Vibrio parahaemolyticus</i> and <i>Staphylococcus aureus</i> in humans (De la Fuente et al., 2004).</p>
<p>Common name: Chamomile Scientific name: <i>Matricaria chamomilla</i></p> 	<p>From Europe, it is a plant that reaches a height of 40 cm, is annual branched, with a characteristic aroma and very aromatic, with a straight stem. It is characterized by its flower that consist of a yellow center and white petals.</p>	<p>It has anti-inflammatory, antispasmodic, choleric, as well as sedative and relaxant effects, in addition to antiseptics due to its content in essential oils, flavonoids and other active ingredients.</p>	<p>It has been reported as a treatment for eye infections, help against common cold, among others (Morales y Pardo de Santayana, 2006).</p>
<p>Common name: Noni Scientific name: <i>Morinda citrifolia</i></p> 	<p>From Southeast Asia, is an irregular, ovoid and large fruit with a transparent, gelatinous pulp whose seeds are found in said pulp and are small and glossy with a dark brown color. It comes from a small tree up to 4 meters high; its flowers appear in groups and are white (Rojas, 2007).</p>	<p>Leaves, flowers, seeds and root, it is found today in many natural products for the treatment of different conditions such as allergies, arthritis, asthma, cataracts, diabetes, colitis, stress, gastric ulcers, varicose veins, heart problems, pressure and antiseptic properties are attributed to this fruit.</p>	<p>It has been reported that some compounds from the fruit and the root have been shown to have an inhibitory effect on strains of <i>Pseudomona aeruginosa</i>, <i>Proteus morgani</i>, <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Bacillus subtilis</i>, <i>Escherichia Coli</i> and <i>Helicobacter pylori</i> (Torres and Toranzo, 2006; Rojas, 2007).</p>
<p>Common name: Cuachalalate Scientific name: <i>Amphipterygium adstringens</i></p> 	<p>From México, bark obtained from the tree of the same name that comes from the Nahuatl <i>Cuachachalatl</i>, which means <i>chachalaca</i> tree. This bark is hard and thick, smooth looking with some bumps. If the extraction of the bark of the tree is not carried out properly, it dies because it cannot regenerated it, that's why it is in danger of extinction.</p>	<p>It is used in the treatment of gastritis; it is also used to treat peptic ulcers. More than 30 medicinal uses have been found as an antitumor agent, hypocholesterolemiant, malaria, intermittent fevers, astringent, anti-inflammatory, among others.</p>	<p>The extract of cuachalalate has been shown to have an inhibitory effect against <i>Pseudomona aeruginosa</i> and <i>Helicobacter pylori</i> (Castillo-Juárez et al., 2013; Rodríguez-García et al., 2015).</p>

Source: Authors'elaboration.

Lambda 35 spectrophotometer at room temperature from 400 to 700 nm in UPIBI-IPN, Mexico City.

TEM characterization

We used a HRTEM Jeol 2100F; 160-200 kV FE; 0.23 nm resolution; $\times 10^{-8}$ Pa order Pressure. From Central Laboratory of Electronic Microscopy at UAM-Iztapalapa, Mexico City.

Results and discussion

The results obtained are consistent with that reported by Rico-Moctezuma *et al.* (2010); Panda and Deepa (2011), Chávez-Sandoval *et al.* (2020 y 2016) and Khan *et al.* (2019), among others, on AuNPs biosynthesis.

AuNPs biosynthesis

Natural extracts

Table 2 shows the pH of the extracts obtained, since Chávez-Sandoval *et al.* (2020), reports that pH is one of the important factors during biosynthesis to control the size and shape of NPs. Note that most of the extracts were acidic in a pH range of 4 to 4.5, except for the chamomile extract, which was neutral with a pH of 7.3.

Figure 1 shows the natural extract and AuNPs obtained of each plant, on the left the extract is observed (A, C, E, G, I, K) and on the right the biosynthesized nanoparticles (B, D, F, H, J, L).

Also, we obtained AuNPs of malic acid in a purple colloid (figure 2), with a maximum wavelength of approximately 560 nm (figure 4) was corroborated, indicating that they are larger than 30 nm or that they are aggregated.

UV-Vis spectroscopy

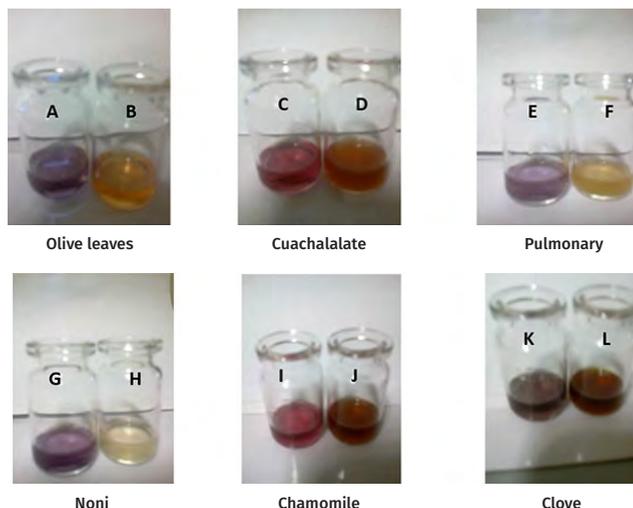
A sweep of 400 to 700 nm was performed to determine the maximum wavelength at which each AuNP absorbs. Figure 3 shows these results, and in figure 4 the UV-Vis spectroscopy of AuNPs obtained with malic acid.

Table 2. pH of the extracts of plants used as reducing agent.

Extract	pH
Clove	4.1
Chamomile	7.3
Noni	4.0
Pulmonary	4.4
Cuachalalate	4.0
Olive leaves	4.5

Source: Authors'elaboration.

Figure 1. A-B extract and AuNPs of olive leaves, C-D extract and AuNPs of cuachalalate, E-F extract and AuNPs of pulmonary, G-H extract and AuNPs of noni, I-J extract and AuNPs of chamomile and K-L extract and AuNPs of clove.



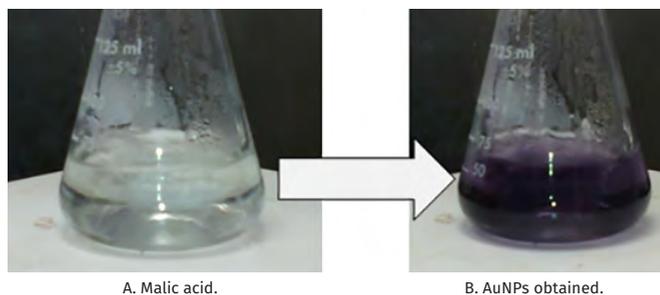
Source: Authors'elaboration.

TEM characterization

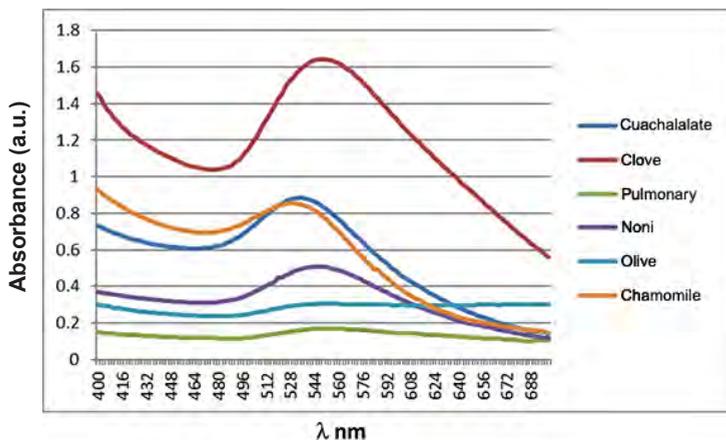
Once it was confirmed by UV-Vis that we obtained AuNPs, the samples were delivered to the UAM-Iztapalapa microscopy service. Figure 5 shows the results.

TEM images of AuNPs obtained with malic acid are in process, however, due to the coronavirus pandemic, we do not know when they will be available. To fully observe the results obtained in table 3, a comparison of the pH, wavelength, size and shape of the biosynthesized AuNPs is observed. Only chamomile AuNPs present a maximum absorbance at 528 nm and was homogeneous, note that the pH of the extract used as reducing agent was 7.3.

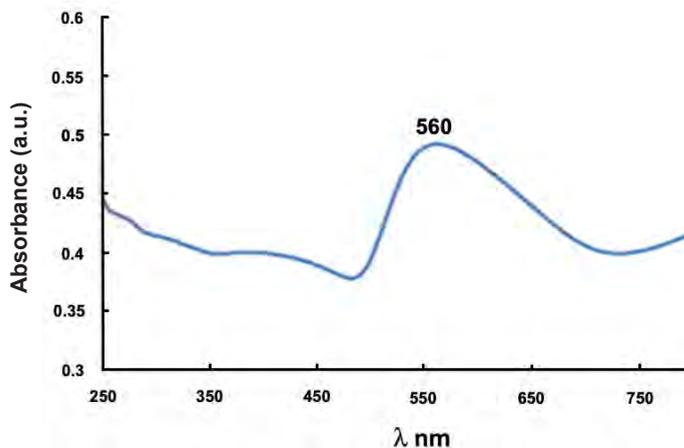
Figure 2. AuNPs of malic acid in a purple colloid.



Source: Authors'elaboration.

Figure 3. UV-Vis spectroscopy of AuNPs obtained.

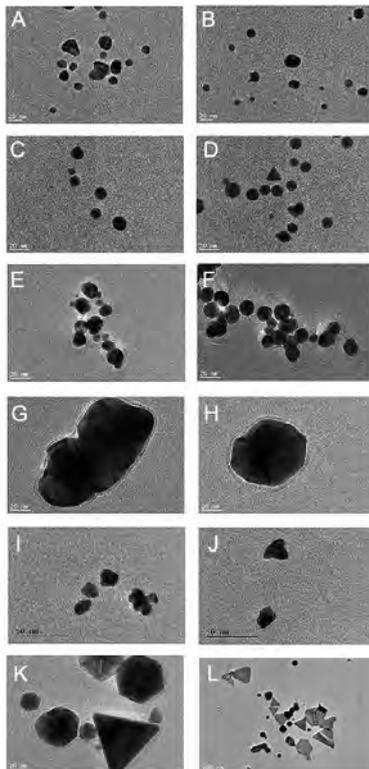
Source: Authors'elaboration.

Figure 4. UV-Vis absorption spectrum of AuNPs obtained using malic acid as a reducing agent.

Source: Authors'elaboration.

UV-Vis spectroscopy shown that malic acid AuNPs have a maximum absorbance of 560 nm, so we would expect heterogeneous AuNPs of 50 to 100 nm in diameter like the pulmonary or olive leaves AuNPs, that present a maximum absorbance at 554 nm and 552 nm, respectively. The clove, cuachalalate and noni AuNPs are approximately 20 nm in size, however they are observed aggregated and heterogeneous by TEM. Perhaps, because the pH of the extract used as a reducing agent it was acidic, hovering around a pH of 4.

Figure 5. TEM images of the AuNPs obtained, A-B clove, C-D chamomile, E-F noni, G-H pulmonary, I-J cuachalalate, K-L olive leaves.



Source: Authors'elaboration.

Table 3. Extract, pH, maximum wavelength (λ), diameter (ϕ) and morphology of the AuNPs obtained.

Extract	pH	(λ)	(ϕ) nm	Morphology
Clove	4.1	550	20	Heterogeneous, spherical and triangles
Chamomile	7.3	528	20	Homogeneous, spherical
Noni	4.0	546	20	Heterogeneous, aggregated, mostly spherical
Pulmonary	4.4	554	50-100	Heterogeneous, aggregated, mostly spherical
Cuachalalate	4.0	534	20	Heterogeneous, mostly spherical
Olive leaves	4.5	552	100	Heterogeneous, spherical, triangles and hexagons

Source: Authors'elaboration.

Furthermore, it is observed that the chamomile AuNPs are homogeneous and mostly spherical because the pH of the extract with which they were synthesized was neutral (pH 7) and as reported by Chávez-Sandoval *et al.* (2020) in the biosynthesis it is crucial that the pH is neutral or close to neutrality to obtain homogeneous nanoparticles in size and shape.

These biosynthesis results are consistent with that reported by Chávez-Sandoval *et al.* (2016), where they synthesized AuNPs from extracts of cactus (*Opuntia sp.*), onion (*Allum sp.*), pear (*Pyrus sp.*), coffee (*Coffea sp.*) and laurel (*Laurus sp.*); Panda and Deepa (2011), in their review on the biosynthesis of gold nanoparticles from microorganisms, plants, and other biological sources; or Khan *et al.* (2019) at a review about the fabrication strategies for gold nanoparticles via plant-based routes and highlights the diversity of the applications of these materials in bio-nanotechnology.

Conclusions

Stable gold nanoparticles (AuNPs) were obtained from the extracts of clove (*Syzygium aromaticum*); chamomile (*Matricaria chamomilla*); noni (*Morinda citrifolia*); pulmonary (*Lobaria pulmonaria*); cuachalalate (*Amphipterygium adstringens*) and olive leaves (*Olea europea*), AuNPs were also obtained stable AuNPs from malic acid, so it is corroborated that this metabolite is involved in the reduction of gold ions during biosynthesis.

Finally, homogeneous, spherical and of approximately 20 nm AuNPs such as those of chamomile (*Matricaria chamomilla*) can also be used to targeted drug delivery or develop biosensors and accelerate the detection of pathogenic microorganisms with these devices.

Recommendations

AuNPs obtained through biosynthesis could be used as sanitizing agents in medical implements such as gloves or face masks, mainly because the coronavirus pandemic has demonstrated the urgency of having these medical supplies, among others, such as hospital sheets or towels and clothing bedding in hotels, even in non-epidemic or pandemic conditions, mainly because if they are produced on a large scale, they could become cheap and because of their low toxicity.

Perspectives

The support of companies will be sought to develop the applications of these AuNPs as sanitizers and we will be carried out sensitivity tests to *Pseudomona aeruginosa* with different concentrations of AuNPs to be applied orally, like nanocapsules that are easily eliminated from the human body, or by spray as a possible treatment for pneumonia first and then for other nosocomial diseases (Kim *et al.*, 2010; Hu *et al.*, 2020).

References

- Abrica-González, P., Zamora-Justo, J. A., Chávez-Sandoval, B. E., Vázquez-Martínez, G. R., Balderas-López, J. A. (2018), Measurement of the optical properties of gold colloids by photoacoustic spectroscopy. *International Journal of Thermophysics*, ICPPP 19. <https://doi.org/10.1007/s10765-018-2412-1>
- Agaoglu, S., Dostbil, S. and Alemdar, S. (2007). Antimicrobial activity of some spices used in the meat industry. *Bull Vet Inst Pulawy*, 51: 53-57.
- Castillo-Juárez, I., García-Contreras, R., Velázquez-Guadarrama, N., Soto-Hernández, M., Martínez-Vázquez, M. (2013). *Amphypterygium adstringens* anacardic acid mixture inhibits quorum sensing-controlled virulence factors of *Chromobacterium violaceum* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Arch Med Res*. 44(7): 488-94. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2013.10.004>
- Celis, L. (2010). Usos medicinales del clavo de olor *Syzygium aromaticum* (L.) (Merr. et Perry). México: Tlahui. Medicina tradicional mexicana.
- Chávez-Sandoval, B. E., Balderas-López, J. A., Padilla-Bernal, G., Moreno-Rivera, M. L., Franco-Hernández, M. O., Martínez-Jiménez, A. and García-Franco, F. (2015). Photopyroelectric techniques for thermo-optical characterization of gold nanoparticles. *Journal of Physics: Conference Series*, 582: 012027, IOP Science. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/582/1/012027>
- Chávez-Sandoval, B. E., Ibáñez-Hernández, M. A. A., García-Franco, F., Galindo-Pérez, E. J., Abrica-González, P., Martínez-Jiménez, A. Balderas-López, J. A. (2016). Biological synthesis and characterization of gold nanoparticles (AuNPs), using plant extracts. *Journal of Nanomaterials & Molecular Nanotechnology*, 5(4). <http://dx.doi.org/10.4172/2324-8777.1000192>
- Chávez-Sandoval, B. E., Balderas-López, J. A., García-Franco, F., Galindo Pérez, E. J., Martínez-Jiménez, A., Ibáñez-Hernández, M. A. A. (2020). The role of pH in the synthesis, distribution and potential applications of gold nanoparticles. *International Journal of Biomedical Nanoscience and Nanotechnology*, 4(1/2): 120-138. <https://doi.org/10.1504/IJBNN.2020.10029083>
- De la Fuente, P., Chamorro, P., Moreno, M. Poza, M. (2004). Propiedades antioxidantes del hidroxitirosol procedente de la hoja de olivo (*Olea europea*). *Revista de Fitoterapia*, 4(2): 139-147.
- Fujimori, Y., Sato, T., Hayata, T., Nagao, T., Nakayama, M., Nakayama, T., Sugamata, R., Suzukic, K. (2012). Novel antiviral characteristics of nanosized copper (I) Iodide particles showing inactivation activity against 2009 pandemic H1N1 Influenza virus. *Applied and Environmental Microbiology*, 78(4): 951-955. <https://doi.org/10.1128/AEM.06284-11>
- Hu, T., Frieman, M., Wolfram, J. (2020). *Insights from nanomedicine into chloroquine efficacy against Covid-19. Comment.* <https://doi.org/10.1038/s41565-020-0674-9>
- Khan, T., Ullah, N., Khan, M., Mashwani, Z., Nadhman, A. (2019). Plant-based gold nanoparticles; a comprehensive review of the decade-long research on synthesis, mechanistic aspects and diverse applications. *Adv Colloid Interface Sci*. 272: 102017. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2019.102017>

- Kim, B., Rutka, J., Chan, W. (2010). *The new England journal of medicine*. 16; 363(25): 2434-43. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0912273>
- Liu, Q., Meng, X., Li, Y., Zhao, C., Tang, G. and Li, H. (2017) Antibacterial and antifungal activities of spices. *Int J Mol Sci*. 18(6). <https://doi.org/10.3390/ijms18061283>
- Lerchundi, A. M. (2006). *Líquenes medicamentosos*. <http://www.acfah.org/privado/apuntes/1-liq-med.pdf> [24th April 2020].
- Morales, R. and Pardo de Santayana, M. (2006). Manzanillas ibéricas: historia y usos tradicionales. *Revista de Fitoterapia*, 6(2):143-153.
- Panda, T. and Deepa, K. (2011). Biosynthesis of gold nanoparticles. *J Nanosci Nanotechnol*. 11(12): 10279-94. <https://doi.org/10.1166/jnn.2011.5021>
- Rico-Moctezuma, A., Vilchis-Néstor, A., Sánchez-Mendieta, V. (2010). Biosíntesis de nanopartículas de oro mediante el extracto de *Opuntia ficus-indica*. *Superficies y Vacío*, 23(S): 94-97. SV23S9410.pdf
- Rodríguez-García, A., Peixoto, I. T. A., Verde-Star, M. J., De la Torre-Zavala, S., Aviles-Arnaut, H. and Ruiz, A. L. T. G. (2015). *In vitro* antimicrobial and antiproliferative activity of *Amphipterygium adstringens*. Hindawi Publishing Corporation, Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. Article ID 175497, P.7. <https://doi.org/10.1155/2015/175497>
- Rojas Rodríguez, F. (2007). Árboles que curan: el noni. Kurú. *Revista Forestal*, 4(10): 4. Costa Rica.
- Shitan, N. and Yazaki, K. (2013). New insights into the transport mechanisms in plant vacuoles. *Int Rev Cell Mol Biol*, 305: 383-433. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-407695-2.00009-3>
- Shitan, N., Dalmas, F., Dan, K., Kato, N., Ueda, K., Sato, F., Forestier, C., Yasaki, K. (2013). Characterization of *Coptis japonica* CjABC2, an ATP-binding cassette protein involved in alkaloid transport. *Phytochemistry*, 91: 109-116. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2012.02.012>
- Torres Peydró, A., Toranzo Reyes, A. (2006). *Morinda citrifolia* (Tahitian Noni). History, current studies about its medical use. Review. Departamento de Estomatología Infantil. Unidad Docente de Estomatología. Universidad Médica Mariana Grajales Coello. Holguín, Cuba.

Torres Peydró, A., Toranzo Reyes, A. (2006). *Morinda citrifolia* (Tahitian Noni). History, current studies about its medical use. Review. Departamento de Estomatología Infantil. Unidad Docente de Estomatología. Universidad Médica Mariana Grajales Coello. Holguín, Cuba.

Biosíntesis de nanopartículas de oro (AuNPs) y los agentes reductores implicados en el proceso[◇]

Biosynthesis of gold nanoparticles (AuNPs) and the reducing agents in the process

Blanca Estela Chávez Sandoval,^{*†} Nallely Flores-Mendoza,^{**} Auraamellaly Chávez-Recio,^{***} José Abraham Balderas-López,^{**} Francisco García-Franco^{****}

ABSTRACT: Metallic nanoparticles (NPs) are being used mainly because they have excellent physical, chemical and biological properties, intrinsic to their size, therefore there is a boom in the use of these nanoparticles in various fields and recently, due to the pandemic about coronavirus. Copper NPs began to be used for use in medical supplies such as face masks. NPs are normally obtained through inorganic synthesis, however, the methodologies used to obtain them are in general terms expensive and involve the use of hazardous chemicals, which has increased the development of sustainable and environmentally friendly alternatives, as one of the main objectives of nanotechnology. Considering that nanoparticle biosynthesis is of greatest importance since it allowed obtaining organic NPs through an environmentally friendly, quick and inexpensive.

In this work, the synthesis and characterization of AuNPs of six different plant extracts that in traditional medicine are used for respiratory diseases care, were performed. These NPs can be used in different fields; even they represent a good option to be added to medical supplies. As the AuNPs obtained from chamomile extract that turned out to be spherical, 20 nm in diameter, and well dispersed, these could be applied orally, as nanocapsules that are easily eliminated from the human body, or by aerosol, as a possible treatment for the pneumonia and SARS-CoV-2, in addition later for other nosocomial diseases. And to answer the question of what or which reducing agents are involved in the process? We proposed that, for biological synthesis, malic acid may be acting as a reducing agent and the amino group as a stabilizing agent, so we performed a synthesis with malic acid and obtained stable NPs. However, we do not dismiss other metabolites enzymes and/or proteins that could be involved in the process.

KEYWORDS: gold nanoparticles, biosynthesis, malic acid, *Syzygium aromaticum*, *Olea europaea*, *Amphipterygium adstringens*, *Morinda citrifolia*, *Lobaria pulmonaria*, *Matricaria chamomilla*.

RESUMEN: Las nanopartículas metálicas (NPs) se utilizan debido a sus excelentes propiedades físicas, químicas y biológicas, intrínsecas a su tamaño, por lo que existe un auge en el uso de estas en diversos campos y, recientemente, debido a la pandemia por el coronavirus. Las NP de

Recibido: 10 de julio de 2020.

Aceptado: 5 de noviembre 2020.

[◇]Agradecimientos: Blanca Estela Chávez Sandoval agradece al Conacyt (CVU 249131) por el apoyo otorgado; Auraamellaly Chávez-Recio agradece a la AMEX-TNN (www.amextnn.org) por la beca para terminar sus estudios de medicina. Todos los autores agradecemos a Patricia Castillo de la UAM-Iztapalapa por su apoyo en la caracterización de las AuNPs en el TEM y a la Dra. Marina Olivia Franco por su apoyo para la caracterización por UV-Vis en la UPIBI-IPN.

* Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Cuajimalpa.

** Instituto Politécnico Nacional, Unidad Profesional Interdisciplinaria en Biotecnología.

*** Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores, Iztacala.

**** Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Azcapotzalco.

[†] Autora de correspondencia: blanchavez29@gmail.com

cobre comenzaron a incorporarse en suministros médicos, como máscaras faciales o cubrebocas. Las NP normalmente se obtienen mediante síntesis inorgánica, no obstante, las metodologías que se utilizan para su obtención son en términos generales costosas e implican el uso de químicos peligrosos, lo cual ha incrementado el desarrollo de alternativas sostenibles y amigables con el medio ambiente, como uno de los principales objetivos de la nanotecnología. En este trabajo, se realizó la síntesis y caracterización de AuNPs de seis extractos de plantas que en la medicina tradicional se utilizan para el cuidado de enfermedades respiratorias, considerando que la biosíntesis de nanopartículas es de gran importancia al permitir obtener NP estables a través de un método amigable con el ambiente, rápido y económico. Las NP obtenidas se pueden utilizar en diferentes campos, representan incluso una buena opción para agregarse a los suministros médicos, como las AuNPs obtenidas a partir del extracto de manzanilla que resultaron ser esféricas, de 20 nm, y bien dispersas, estas podrían ser aplicadas por vía oral, como nanocápsulas que se eliminen fácilmente del cuerpo humano, o mediante aerosol, como posible tratamiento primero para la neumonía y el SARS-CoV-2, y, posteriormente, para otras enfermedades nosocomiales. Y para responder a la pregunta sobre ¿qué agentes reductores intervienen en el proceso de biosíntesis de AuNPs?, proponemos que el ácido málico puede estar actuando como agente reductor, y el grupo amino como agente estabilizador; de este modo, realizamos una síntesis con ácido málico y obtuvimos NP estables. Sin embargo, no descartamos otros metabolitos, enzimas y/o proteínas que podrían estar involucradas.

PALABRAS CLAVE: nanopartículas de oro, biosíntesis, ácido málico, *Syzygium aromaticum*, *Olea europaea*, *Amphipterygium adstringens*, *Morinda citrifolia*, *Lobaria pulmonaria*, *Matricaria chamomilla*.

Introducción

Los avances sobre el comportamiento de la materia a escala nanométrica han abierto una perspectiva prometedora de nuevos conocimientos y aplicaciones, pues las propiedades físicas de los nanomateriales son muy diferentes de las observadas en un sólido de tamaño macroscópico con la misma composición química.

Actualmente, se empiezan a utilizar de forma habitual técnicas experimentales que permiten sintetizar, caracterizar y manipular materiales nanométricos para su uso en diversos campos como la genómica, diagnóstico médico, farmacogenética, patología, criminología, seguridad alimentaria, seguimiento ambiental, entre otros (Chávez-Sandoval *et al.*, 2020; Fujimori *et al.*, 2012).

En cuanto a las propiedades de las nanopartículas (NPs), las ópticas, en particular, dependen fundamentalmente del tamaño, forma y distribución espacial de estas en la muestra, pudiendo ser: de esfera, de barra, de cubo, de triángulo, entre otras, siendo estas características de gran relevancia para sus aplicaciones (Chávez-Sandoval *et al.*, 2015; Abrica-González *et al.*, 2018).

Las NP de metales nobles están siendo ampliamente utilizadas en el campo médico debido a su baja toxicidad y biocompatibilidad; sin embargo, la toxicidad de las NP aún no está bien demostrada, por lo cual la síntesis biológica de nanopartículas de oro (AuNPs) es un procedimiento alternativo a la síntesis química: es simple, económico y menos dañino para el medio ambiente. Además, el uso de extractos de plantas para la síntesis de nanomateriales representa una buena alternativa, al obtenerse NP estables de diferente forma y tamaño (Rico-Moctezuma *et al.*, 2010; Panda y Deepa, 2011; Chávez-Sandoval *et al.*, 2016).

En este trabajo, se realizó la síntesis y caracterización de nanopartículas de oro (AuNPs) utilizando extractos de plantas como agente reductor, las plantas utilizadas fueron: clavo (*Syzygium aromaticum*), manzanilla (*Matricaria chamomilla*), cuachalalate (*Amphipterygium adstringens*), pulmonaria (*Lobaria pulmonaria*), noni (*Morinda citrifolia*), y hojas de olivo (*Olea europaea*), debido a su uso tradicional en el tratamiento del resfriado común, fiebre, infecciones por virus, influenza y neumonía, por mencionar algunos (Liu *et al.*, 2017). Por lo anterior, las NP obtenidas podrían servir para garantizar la salud pública si se utilizan como desinfectantes en insumos médicos, considerando la pandemia a causa del coronavirus SARS-CoV-2 que el mundo está sufriendo, y a que seguramente seguiremos enfrentando otras epidemias y/o pandemias.

Se realizó también una síntesis de AuNPs utilizando ácido málico por ser uno de los ácidos más abundantes en la naturaleza, se encuentra en frutas y verduras, se metaboliza con facilidad y es primordial para el ciclo de Krebs, ya que el metabolismo mitocondrial-malato modula la actividad pirofosforilasa de la ADP-glucosa y el estado redox de los plastidios (Shitan y Yasaki, 2013; Shitan *et al.*, 2013). Aunque, es posible que otros metabolitos, enzimas y/o proteínas también estén involucrados en el proceso.

Materiales y métodos

Reactivos y soluciones

Todos los reactivos utilizados fueron de grado analítico y todas las soluciones se prepararon utilizando agua doblemente desionizada (Milli-Q, 18 MW cm) de un sistema de purificación Millipore. El tetracloroaurato de hidrógeno (III) trihidratado ($\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, 99.99%) (520918) fue comprado a Sigma-Aldrich y el ácido málico (2-Amino-3-hydroxysuccinic acid, $\text{C}_4\text{H}_7\text{NO}_5$, 97%), se compró a Merck. La resina Formvar 15/95, las rejillas de cobre 75 (Gilder-Grids Cu) y la mica muscovita V-1, se adquirieron en Electron Microscopy Sciences.

Biosíntesis de AuNPs

Se utilizó el método descrito por Chávez-Sandoval *et al.* (2016), con algunas modificaciones, descritas a continuación:

Obtención de los extractos naturales

Se obtuvieron extractos acuosos a partir del material biológico (tabla 1). Se pesaron 5 g de material biológico (planta fresca si es posible) y se hirvieron en 10 mL de agua destilada, el extracto resultante se llevó a ebullición una segunda vez, agregando otros 10 mL de agua destilada y otros 5 g de planta, esto con el fin de promover la concentración.

Todos los extractos se prepararon el mismo día en que se realizó la síntesis de AuNPs para evitar interferencias en el resultado por oxidación y transformación de los metabolitos secundarios presentes en los extractos. También se midió el pH de cada extracto. El pH de los extractos se evaluó uti-

lizando un medidor de pH de la marca Mettler Toledo MPC 227. Cada biosíntesis se llevó a cabo por triplicado para asegurar la reproducibilidad.

Las AuNPs obtenidas se dejaron enfriar a temperatura ambiente (25 °C) con agitación, se envasaron en frascos estériles y luego se almacenaron a 4 °C para su conservación y posterior caracterización por espectroscopía UV-Vis y microscopía electrónica de transmisión (TEM) para determinar tamaño y forma.

Tabla 1. Descripción, características principales, e informes médicos del material biológico utilizado para la biosíntesis de AuNPs.

Nombre	Descripción	Usos y propiedades	Observaciones
<p>Nombre común: Clavo Nombre científico: <i>Syzygium aromaticum</i></p> 	<p>De Indonesia son los botones de las flores del árbol los cuales son retirados y secados al sol o en cámaras de aire caliente hasta que estos hayan perdido dos tercios de su peso original y hayan obtenido su color característico. Recibe su nombre debido a la forma que simula igual a la de un clavo o de una forma de cáliz cuando las hojas de la flor se encuentran plegadas, justo antes de florecer.</p>	<p>Es una especie muy aromática. Se ha descrito que tiene propiedades antisépticas, cicatrizantes, analgésicas y estimulantes del apetito y la digestión.</p>	<p>Se ha reportado que es rico en aceites esenciales y han demostrado que tras combinarlo con los aceites esenciales de canela tiene una inhibición del crecimiento de bacterias gram negativas como la <i>Pseudomona aeruginosa</i> (Agaoglu et al., 2007; Celis, 2010; Liu et al., 2017).</p>
<p>Nombre común: Pulmonaria Nombre científico: <i>Lobaria pulmonaria</i></p> 	<p>De Europa, es un líquen foliar que se extiende por el suelo, generalmente al pie de los árboles o sobre el tronco, formando láminas. Tiene grandes hojas lobuladas, que son blanquecinas en clima húmedo y se vuelven marrones en clima seco.</p>	<p>Tiene un sabor amargo astringente debido al ácido estictínico que lo hace útil en medicamentos y colorantes utilizados en la preparación de soluciones tansol. También se utiliza como cicatrizante, antiséptico y estimulante del apetito.</p>	<p>Se utiliza para el tratamiento de la tos, la fiebre común, el resfriado común y asma, debido a su efecto expectorante y mucolítico (Lerchundi, 2006).</p>
<p>Nombre común: Hojas de olivo Nombre científico: <i>Olea europaea</i></p> 	<p>De Europa, estas hojas provienen del árbol del olivo o aceitunas y son de un tamaño de entre 3 y 4 cm. Son de color verde y en la cara inferior son de un tono más claro. Están conectadas por pequeñas ramas a la rama que conecta con el tronco del árbol.</p>	<p>Efecto antioxidante, actividad anti esclerótica, antimicrobiana, inductora de apoptosis por efecto de la presencia de idroxitirosol (De la Fuente et al., 2004).</p>	<p>Se ha demostrado que el hidroxitirosol se presenta como un buen candidato para ser empleado como agente antimicrobiano contra bacterias patógenas como <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Salmonella sp</i>, <i>Vibrio parahaemolyticus</i> y <i>Staphylococcus aureus</i> en humanos (De la Fuente et al., 2004).</p>
<p>Nombre común: Manzanilla Nombre científico: <i>Matricaria chamomilla</i></p> 	<p>De Europa, es una planta que llega a medir 40 cm de altura, es anual, ramificada, de olor característico y muy aromática, de tallo recto. La caracteriza su flor que consta de un centro color amarillo y pétalos de color blanco.</p>	<p>Tiene efectos antiinflamatorios, antiespasmódicos, coleréticos, así como sedantes y relajantes, además de antisépticos por su contenido en aceites esenciales, flavonoides y otros principios activos.</p>	<p>Se ha reportado como tratamiento para infecciones oculares, ayuda contra el mal aliento, entre otros (Morales y Pardo de Santayana, 2006).</p>
<p>Nombre común: Noni Nombre científico: <i>Morinda citrifolia</i></p> 	<p>De Asia, es un fruto de forma irregular, ovoide y grande de pulpa transparente, gelatinosa cuyas semillas se encuentran en dicha pulpa y son pequeñas y lustrosas de color café oscuro. Proviene de un árbol pequeño de hasta 4 metros de altura, muy ramificado con corteza lisa, delgada y vercosa, presenta hojas opuestas, grandes y lustrosas en tonos amarillentos al madurar, las flores se presentan en grupos y son de color blanco (Rojas, 2007).</p>	<p>Se han reportado muchos usos para el fruto, hojas, flores, semillas y raíz. Se encuentra en muchos productos naturistas para el tratamiento de diferentes padecimientos como las alergias, artritis, asma, cataratas, diabetes, dolores de cabeza, colitis, estrés, úlceras gástricas, varices, problemas cardíacos, presión, entre otros. Tiene uso antibiótico, regenerativo, antihistamínico, fortalecedor de huesos y sistema digestivo.</p>	<p>Se ha reportado que algunos compuestos provenientes del fruto y la raíz han demostrado tener efecto inhibitorio en cepas de <i>Pseudomona aeruginosa</i> y otras bacterias como <i>Proteus morganii</i>, <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Bacillus subtilis</i>, <i>Escherichia coli</i> y <i>Helicobacter pylori</i> (Torres y Toranzo, 2006; Rojas, 2007).</p>
<p>Nombre común: Cuachalalate Nombre científico: <i>Amphipterygium adstringens</i></p> 	<p>De México, es una corteza obtenida del árbol del mismo nombre que proviene del náhuatl <i>Cuaachalatliti</i>, que significa árbol de chachalaca. Esta corteza es dura y gruesa, de apariencia lisa con algunos bultos. Si la extracción de la corteza del árbol no se realiza correctamente, muere porque no puede regenerarlo, por eso está en peligro de extinción.</p>	<p>Se utiliza en el tratamiento de la gastritis, también se utiliza para tratar úlceras pépticas. Se han encontrado más de 30 usos medicinales como agente antitumoral, hipocolesterolemiante, paludismo, fiebres intermitentes, astringente, antiinflamatorio, entre otros.</p>	<p>Se ha demostrado que el extracto de cuachalalate tiene un efecto inhibidor contra <i>Pseudomona aeruginosa</i> y <i>Helicobacter pylori</i> (Castillo-Juárez et al., 2013; Rodríguez-García et al., 2015).</p>

Fuente: Elaboración de los autores.

Espectroscopía UV-Vis:

Las mediciones espectroscópicas de UV-Vis se realizaron utilizando un espectrofotómetro Perkin Elmer Lambda 35 a temperatura ambiente usando un rango de 400 a 700 nm. En la Unidad Profesional Interdisciplinaria en Biotecnología-IPN, Ciudad de México.

Caracterización por TEM:

Se utilizó un microscopio electrónico de transmisión de alta resolución HR-TEM Jeol 2100F; 160-200 kV FE; resolución de 0,23 nm; $\times 10^8$ Pa de presión. En el Laboratorio Central de Microscopía Electrónica de la UAM-Iztapalapa, Ciudad de México.

Resultados y discusión

Los resultados obtenidos son consistentes con los reportados por Rico-Moctezuma *et al.* (2010), Panda y Deepa (2011), Chávez-Sandoval *et al.* (2020 y 2016) y Khan *et al.* (2019), entre otros, sobre la biosíntesis de AuNPs.

Biosíntesis de AuNPs

Extractos naturales

En la tabla 2, se muestra el pH de los extractos obtenidos. Chávez-Sandoval *et al.* (2020) reportan que el pH es uno de los factores importantes durante la biosíntesis para controlar el tamaño y forma de las NP. Es importante señalar que la mayoría de los extractos resultó ácido en un rango de pH de 4 a 4.5, excepto el extracto de manzanilla que resultó neutro con un pH de 7.3.

La figura 1 muestra el extracto natural y las AuNPs obtenidas de cada planta, a la izquierda se observa el extracto (A, C, E, G, I, K) y a la derecha las nanopartículas biosintetizadas (B, D, F, H, J, L).

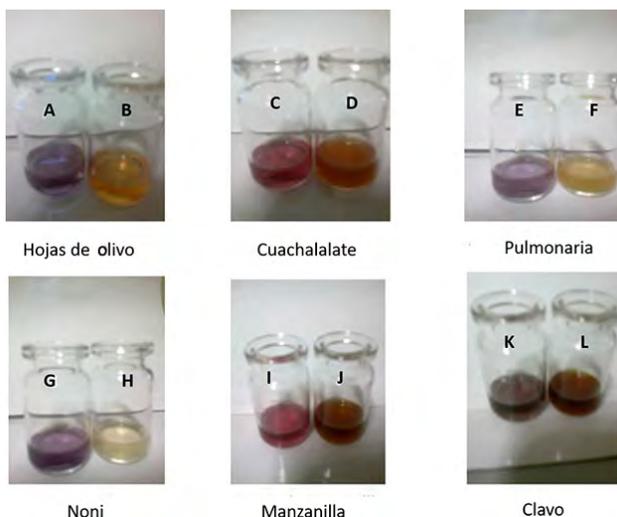
Asimismo, se obtuvieron AuNPs de ácido málico en un coloide púrpura (figura 2), con una longitud de onda máxima de aproximadamente 560 nm (figura 4), lo cual indica que son mayores de 30 nm o que están agregadas.

Tabla 2. pH de los extractos obtenidos y utilizados como agente reductor.

Extracto	pH
Clavo	4.1
Manzanilla	7.3
Noni	4.0
Pulmonaria	4.4
Cuachalalate	4.0
Hojas de olivo	4.5

Fuente: Elaboración de los autores.

Figura 1. A-B extracto y AuNPs de hojas de olivo; C-D extracto y AuNPs de cuachalalate; E-F extracto y AuNPs de pulmonaria; G-H extracto y AuNPs de noni; I-J extracto y AuNPs de manzanilla, y, K-L extracto y AuNPs de clavo.



Fuente: Elaboración de los autores.

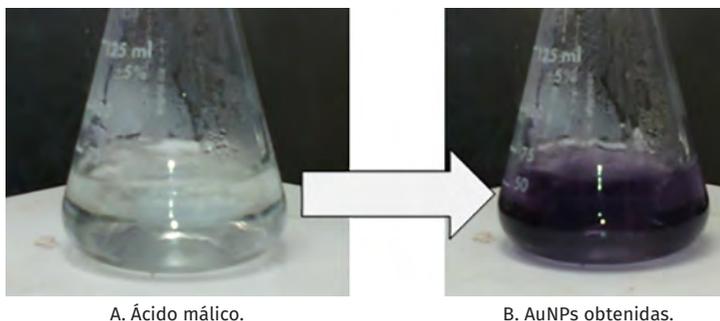
Espectroscopía UV-Vis

Se realizó un barrido de 400 a 700 nm para determinar la longitud de onda máxima a la que absorbe cada AuNP. La figura 3 muestra estos resultados, y, la figura 4, la espectroscopía UV-Vis de AuNPs obtenidas con ácido málico como agente reductor.

Caracterización por TEM

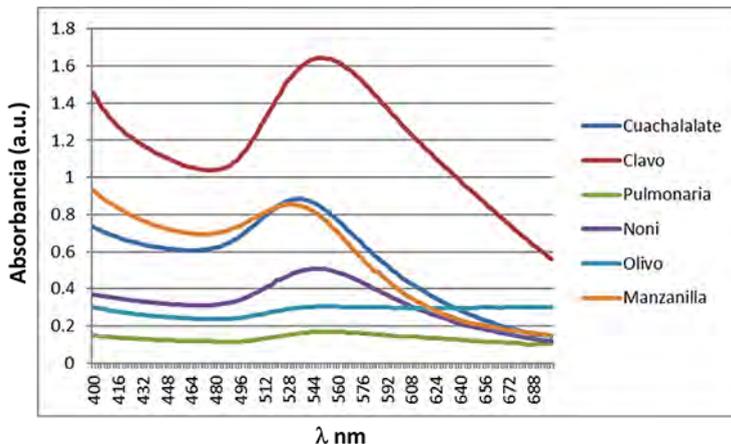
Una vez que mediante espectroscopía UV-Vis se confirmó que obtuvimos AuNPs, las muestras fueron entregadas al servicio de microscopía de la UAM-Iztapalapa. La figura 5 muestra los resultados.

Figura 2. AuNPs de ácido málico en un coloide púrpura.



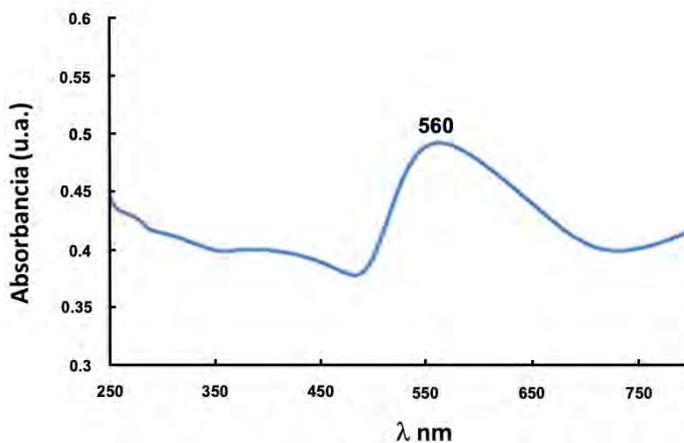
Fuente: Elaboración de los autores.

Figura 3. Espectroscopía UV-Vis de AuNps obtenidas.



Fuente: Elaboración de los autores.

Figura 4. Espectro de absorción UV-Vis de AuNPs obtenido usando ácido málico como agente reductor.

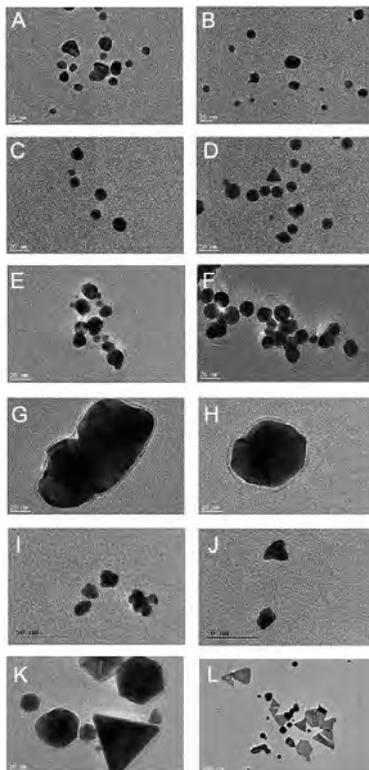


Fuente: Elaboración de los autores.

Las imágenes TEM de las AuNPs obtenidas con ácido málico están en proceso, pero, debido a la pandemia de coronavirus, no sabemos cuándo estarán disponibles.

Los resultados obtenidos se describen de manera general en la tabla 3. Se observa una comparación del pH, longitud de onda, tamaño y forma de las AuNPs biosintetizadas. Solamente las AuNPs de manzanilla presentaron una absorbancia máxima a 528 nm y resultaron homogéneas, obsérvese que el pH del extracto utilizado como agente reductor fue de 7.3.

Figura 5. Imágenes TEM de las AuNPs obtenidas: A-B clavo, C-D manzanilla, E-F noni, G-H pulmonaria, I-J cuachalalate, K-L hojas de olivo.



Fuente: Elaboración de los autores.

Tabla 3. Extracto, pH, longitud de onda máxima (λ), diámetro(ϕ) y morfología de las AuNPs obtenidas.

Extracto	pH	(λ)	(ϕ) nm	Morfología
Clavo	4.1	550	20	Heterogéneas, esféricas y triangulares
Manzanilla	7.3	528	20	Homogéneas, esféricas
Noni	4.0	546	20	Heterogéneas, agregadas, esféricas
Pulmonaria	4.4	554	50-100	Heterogéneas, agregadas, esféricas
Cuachalalate	4.0	534	20	Heterogéneas, principalmente esféricas
Hojas de olivo	4.5	552	100	Heterogéneas, esféricas, triangulares y hexágonos

Fuente: Elaboración de los autores.

La espectroscopía UV-Vis mostró que las AuNPs de ácido málico presentan una absorbancia máxima de 560 nm, por lo que esperaríamos AuNPs heterogéneas de 50 a 100 nm de diámetro como las AuNPs de pulmonaria o de hojas de olivo, que presentan una absorbancia máxima a 554 nm y 552 nm, respectivamente. Las AuNPs de clavo, cuachalalate y noni tienen un tamaño aproximado de 20 nm, aunque, se observan agregadas y heterogéneas por TEM, tal vez porque el pH del extracto utilizado como agente reductor fue ácido, rondando un pH de 4.

Se observa, asimismo, que las AuNPs de manzanilla son homogéneas y mayoritariamente esféricas debido a que el pH del extracto con el que fueron sintetizados fue neutro (pH 7), y como lo reportan Chávez-Sandoval *et al.* (2020) en la biosíntesis es crucial que el pH sea neutro o cercano a la neutralidad para obtener nanopartículas homogéneas en tamaño y forma.

Estos resultados de biosíntesis con extractos de plantas también son consistentes con lo reportado por Chávez-Sandoval *et al.* (2016), quienes sintetizaron AuNPs a partir de extractos de cactus (*Opuntia sp.*), cebolla (*Allium sp.*), pera (*Pyrus sp.*), café (*Coffea sp.*) y laurel (*Laurus sp.*); por Panda y Deepa 2011, en su revisión sobre la biosíntesis de nanopartículas de oro de microorganismos, plantas y otras fuentes biológicas; o por Khan *et al.* (2019), sobre las estrategias de fabricación de nanopartículas de oro a través de rutas basadas en material biológico de plantas y donde destacan la diversidad de las aplicaciones de estos bionanomateriales.

Conclusiones

Se obtuvieron nanopartículas de oro estables (AuNP) a partir de extractos de clavo (*Syzygium aromaticum*); manzanilla (*Matricaria chamomilla*); noni (*Morinda citrifolia*); pulmonaria (*Lobaria pulmonaria*); cuachalalate (*Amphipterygium adstringens*) y hojas de olivo (*Olea europea*), los extractos tuvieron un pH ácido de 4 a 4.5, excepto el extracto de manzanilla que presentó un pH de 7.3. También se obtuvieron AuNPs estables a partir del ácido málico, debido a lo cual se corrobora que este metabolito está involucrado en la reducción de iones de oro durante la biosíntesis.

Por último, las AuNPs homogéneas, esféricas y de aproximadamente 20 nm como las de la manzanilla (*Matricaria chamomilla*) se pueden utilizar también para la administración de fármacos dirigida o desarrollar biosensores y acelerar la detección de microorganismos patógenos con estos dispositivos, entre otros usos.

Recomendaciones

Las AuNPs obtenidas mediante biosíntesis podrían ser utilizadas como agentes desinfectantes en implementos médicos como guantes o mascarillas, principalmente porque la pandemia de coronavirus ha demostrado la

urgencia de contar con estos insumos médicos, entre otros, como sábanas o toallas de hospital, y ropa de cama en hoteles, incluso en condiciones no epidémicas o pandémicas, en especial por la baja toxicidad de las AuNPs así obtenidas, y porque si estos implementos se producen a gran escala podrían reducirse los costos.

Perspectivas

Se buscará obtener recursos a través de inversiones públicas y/o privadas para desarrollar las aplicaciones de estas AuNPs como sanitizantes y se realizarán pruebas de sensibilidad a *Pseudomona aeruginosa* con diferentes concentraciones de AuNPs para ser aplicadas por vía oral, como, por ejemplo, nanocápsulas que se eliminen fácilmente del cuerpo humano, o mediante aerosol, como posible tratamiento primero para la neumonía y SARS-CoV-2, y, más adelante, para otras enfermedades nosocomiales, aportando así al avance de la nanomedicina en México y en el mundo (Kim *et al.*, 2010; Hu *et al.*, 2020).

Referencias

- Abrica-González, P., Zamora-Justo, J. A., Chávez-Sandoval, B. E., Vázquez-Martínez, G. R., Balderas-López, J. A. (2018), Measurement of the optical properties of gold colloids by photoacoustic spectroscopy. *International Journal of Thermophysics*, ICPPP 19. <https://doi.org/10.1007/s10765-018-2412-1>
- Agaoğlu, S., Dostbil, S. y Alemdar, S. (2007). Antimicrobial activity of some spices used in the meat industry. *Bull Vet Inst Pulawy*, 51: 53-57.
- Castillo-Juárez, I., García-Contreras, R., Velázquez-Guadarrama, N., Soto-Hernández, M., Martínez-Vázquez, M. (2013). *Amphypterygium adstringens* anacardic acid mixture inhibits quorum sensing-controlled virulence factors of *Chromobacterium violaceum* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Arch Med Res*. 44(7): 488-94. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2013.10.004>
- Celis, L. (2010). Usos medicinales del clavo de olor *Syzygium aromaticum* (L.) (Merr. et Perry). México: Tlahui. Medicina tradicional mexicana.
- Chávez-Sandoval, B. E., Balderas-López, J. A., Padilla-Bernal, G., Moreno-Rivera, M. L., Franco-Hernández, M. O., Martínez-Jiménez, A. y García-Franco, F. (2015). Photopyroelectric techniques for thermo-optical characterization of gold nanoparticles. *Journal of Physics: Conference Series*, 582: 012027, IOP Science. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/582/1/012027>
- Chávez-Sandoval, B. E., Ibáñez-Hernández, M. A. A., García-Franco, F., Galindo-Pérez, E. J., Abrica-González, P., Martínez-Jiménez, A. Balderas-López, J. A. (2016). Biological synthesis and characterization of gold nanoparticles (AuNPs), using plant extracts. *Journal of Nanomaterials & Molecular Nanotechnology*, 5(4). <http://dx.doi.org/10.4172/2324-8777.1000192>
- Chávez-Sandoval, B. E., Balderas-López, J. A., García-Franco, F., Galindo Pérez, E. J., Martínez-Jiménez, A., Ibáñez-Hernández, M. A. A. (2020). The role of pH in

- the synthesis, distribution and potential applications of gold nanoparticles. *International Journal of Biomedical Nanoscience and Nanotechnology*, 4(1/2): 120-138. <https://doi.org/10.1504/IJBNN.2020.10029083>
- De la Fuente, P., Chamorro, P., Moreno, M. Poza, M. (2004). Propiedades antioxidantes del hidroxitirosol procedente de la hoja de olivo (*Olea europea*). *Revista de Fitoterapia*, 4(2): 139-147.
- Fujimori, Y., Sato, T., Hayata, T., Nagao, T., Nakayama, M., Nakayama, T., Sugamata, R., Suzukic, K. (2012). Novel antiviral characteristics of nanosized copper (I) Iodide particles showing inactivation activity against 2009 pandemic H1N1 Influenza virus. *Applied and Environmental Microbiology*, 78(4): 951-955. <https://doi.org/10.1128/AEM.06284-11>
- Hu, T., Frieman, M., Wolfram, J. (2020). *Insights from nanomedicine into chloroquine efficacy against Covid-19. Comment.* <https://doi.org/10.1038/s41565-020-0674-9>
- Khan, T., Ullah, N., Khan, M., Mashwani, Z., Nadhman, A. (2019). Plant-based gold nanoparticles; a comprehensive review of the decade-long research on synthesis, mechanistic aspects and diverse applications. *Adv Colloid Interface Sci.* 272: 102017. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2019.102017>
- Kim, B., Rutka, J., Chan, W. (2010). *The new England journal of medicine.* 16; 363(25): 2434-43. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0912273>
- Liu, Q., Meng, X., Li, Y., Zhao, C., Tang, G. y Li, H. (2017) Antibacterial and antifungal activities of spices. *Int J Mol Sci.* 18(6). <https://doi.org/10.3390/ijms18061283>
- Lerchundi, A. M. (2006). *Líquenes medicamentosos.* <http://www.acfah.org/privado/apuntes/1-liq-med.pdf> [24th April 2020].
- Morales, R. y Pardo de Santayana, M. (2006). Manzanillas ibéricas: historia y usos tradicionales. *Revista de Fitoterapia*, 6(2):143-153.
- Panda, T. y Deepa, K. (2011). Biosynthesis of gold nanoparticles. *J Nanosci Nanotechnol.* 11(12): 10279-94. <https://doi.org/10.1166/jnn.2011.5021>
- Rico-Moctezuma, A., Vilchis-Néstor, A., Sánchez-Mendieta, V. (2010). Biosíntesis de nanopartículas de oro mediante el extracto de *Opuntia ficus-indica*. *Superficies y Vacío*, 23(S): 94-97. SV23S9410.pdf
- Rodríguez-García, A., Peixoto, I. T. A., Verde-Star, M. J., De la Torre-Zavala, S., Aviles-Arnaut, H. y Ruiz, A. L. T. G. (2015). *In vitro* antimicrobial and antiproliferative activity of *Amphipterygium adstringens*. Hindawi Publishing Corporation, Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. Article ID 175497, P.7. <https://doi.org/10.1155/2015/175497>
- Rojas Rodríguez, F. (2007). Árboles que curan: el noni. Kurú. *Revista Forestal*, 4(10): 4. Costa Rica.
- Shitan, N. y Yazaki, K. (2013). New insights into the transport mechanisms in plant vacuoles. *Int Rev Cell Mol Biol*, 305: 383-433. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-407695-2.00009-3>
- Shitan, N., Dalmás, F., Dan, K., Kato, N., Ueda, K., Sato, F., Forestier, C., Yasaki, K. (2013). Characterization of Coptis japónica CjABC2, an ATP-binding cassette protein involved in alkaloid transport. *Phytochemistry*, 91: 109-116. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2012.02.012>

Torres Peydró, A., Toranzo Reyes, A. (2006). *Morinda citrifolia* (Tahitian Noni). History, current studies about its medical use. Review. Departamento de Estomatología Infantil. Unidad Docente de Estomatología. Universidad Médica Mariana Grajales Coello. Holguín, Cuba.

Respuestas celulares de macrófagos a nanopartículas de óxidos metálicos[◇]

Macrophage cellular responses to metal oxide nanoparticles

Melissa Isabel Gutiérrez-Araujo,* Rafael Vázquez-Duhalt,** Karla Oyuki Juárez-Moreno**,[†]

ABSTRACT: Recently, metal oxide nanoparticles received special attention due to their broad spectrum of unique properties with applications in research and industry. Because of to the raising of the nanotechnology market, the synthesis and use of nanomaterials are expected to increase considerably in the coming years. Thus, it is crucial to test the effects of nanomaterial exposure in biological systems. To achieve this, nanotoxicology aims to evaluate nanomaterials' toxicity that correlates to the physicochemical parameters such as size and shape. In this review, we focus on macrophages' cellular responses exerted by their exposure to metal oxide nanoparticles. Since macrophages are the first cells to interact with nanoparticles once they enter the body, they are able to uptake them by different mechanisms. The interaction with some metal oxide nanoparticles causes an alteration in the expression of genes that modulate macrophages' phenotype and functions. This modulation can be used for immunotherapy against cancer; however, it is of utmost importance to study whether this modulation leads to immunotoxicity, which directly impacts the primary functions of macrophages, and therefore the immune system.

KEYWORDS: nanotoxicology, macrophages, toxicity, oxide metallic nanoparticles.

RESUMEN: Recientemente las nanopartículas de óxidos metálicos han recibido especial atención por su amplio espectro de propiedades únicas que pueden tener múltiples aplicaciones en la investigación y la industria. Debido al incremento del mercado de la nanotecnología, se espera que en los próximos años la síntesis y el uso de nanomateriales aumente considerablemente, por lo cual es de vital importancia evaluar los efectos de la exposición de nanomateriales en sistemas biológicos. Por ello, la nanotoxicología tiene como objetivo evaluar la toxicidad de los nanomateriales, íntimamente ligada a sus parámetros fisicoquímicos como tamaño y forma, entre otros. En esta revisión, nos enfocamos en las respuestas celulares desencadenadas por macrófagos a causa de la exposición a nanopartículas de óxidos metálicos, pues los macrófagos son las primeras células en interactuar con las nanopartículas una vez que ingresan al organismo, y tienen la habilidad de fagocitarlas por distintos mecanismos. La interacción con algunas nanopartículas óxido metálicas causan alteración en la expresión de genes que modulan el fenotipo y las funciones de los macrófagos. Esta modulación puede ser aprovecha-

Recibido: 30 de octubre de 2020.

Aceptado: 10 de febrero 2021.

[◇] Los autores agradecen al Departamento de Bionanotecnología de CNYN-UNAM, en particular a la Dra. Katrin Quester, al Proyecto de Cátedras Conacyt No. 53 "Nanotoxicología: evaluación toxicológica de los nanomateriales", al proyecto Conacyt 269071 y al Sistema Nacional de Evaluación Toxicológica de Nanomateriales, SINANOTOX.

* Centro de Investigación Científica y de Educación Superior de Ensenada, Posgrado en Nanociencias.

** Universidad Nacional Autónoma de México, Centro de Nanociencias y Nanotecnología, Departamento de Bionanotecnología, Ensenada, Baja California, México.

[†] Autora de correspondencia: kjuarez@ens.cnyunam.mx

da para inmunoterapia contra el cáncer; sin embargo, es de suma importancia estudiar si esta modulación dirige a inmunotoxicidad, la cual impacta directamente de manera negativa en las funciones primordiales de los macrófagos y, por lo tanto, del sistema inmunológico.

PALABRAS CLAVE: nanotoxicología, macrófagos, toxicidad, nanopartículas de óxidos metálicos.

Introducción

En años recientes, la nanotecnología ha causado toda una revolución en el ámbito industrial y científico al haber permitido el estudio y la manipulación de las interacciones y fenómenos a nivel atómico y molecular, dando lugar a una nueva generación de materiales nanométricos con propiedades y aplicaciones únicas (Ramsden, 2016). Se denomina nanomaterial a todo aquel material sintetizado de manera natural, incidental o manufacturado con al menos una dimensión igual o menor a 100 nm, y se clasifican de acuerdo con su origen, dimensionalidad, composición química y toxicidad potencial (Dolez, 2015). Para el caso de los nanomateriales, las características fisicoquímicas como tamaño reducido y la gran área superficial les otorgan propiedades ópticas, eléctricas, mecánicas, químicas, térmicas, magnéticas, entre otras, que difieren del material en bulto (micro o macrométrico) y que son de interés para el área industrial (Roduner, 2006); sin embargo, dichas características también impactan en su interacción con sistemas biológicos y su toxicidad. Debido al amplio espectro de aplicaciones de los nanomateriales en múltiples áreas, se estima que para el año 2022 el valor del mercado de la nanotecnología será de aproximadamente 55 mil millones de dólares (Inshakova y Inshakov, 2017).

Uno de los campos más prometedores derivados de la nanotecnología es la bionanotecnología, cuyo objetivo de estudio son las interacciones de nanomateriales con los sistemas biológicos con la finalidad de desarrollar nuevas estrategias de diagnóstico y terapias contra enfermedades que actualmente no tienen cura o tratamiento exitoso. Algunas de estas estrategias incluyen nanoportadores de fármacos, biosensores, agentes antimicrobianos, inmunomoduladores, entre otros (Nagamune, 2017). Actualmente, es posible encontrar una gran variedad de productos que contienen nanopartículas de óxidos metálicos en el mercado, ya sea en productos de uso cotidiano, aditivos alimentarios, e incluso medicamentos (Wiechers y Musee, 2010; Song, B. *et al.*, 2016). En este contexto, es un hecho que los nanomateriales son y serán parte de nuestra vida diaria, y, por lo tanto, la síntesis, aplicación y la exposición a nanomateriales se verá considerablemente incrementada en los próximos años; por ello, es de vital importancia evaluar su seguridad y regular su comercialización y disposición final.

La nanotoxicología: ¿qué tan seguro es un nanomaterial?

La nanotoxicología nace de la necesidad de evaluar la toxicidad de los nanomateriales, uno de sus retos es el de diseñar y adaptar los métodos de análisis

sis toxicológicos convencionales al estudio de nanomateriales. La toxicidad de los nanomateriales depende de una gran cantidad de factores como su tamaño, forma y propiedades químicas de la superficie, y pueden inducir toxicidad a través del contacto directo, por ingesta de agua o alimentos contaminados, o por su incorporación a productos de uso diario (Kumar *et al.*, 2018).

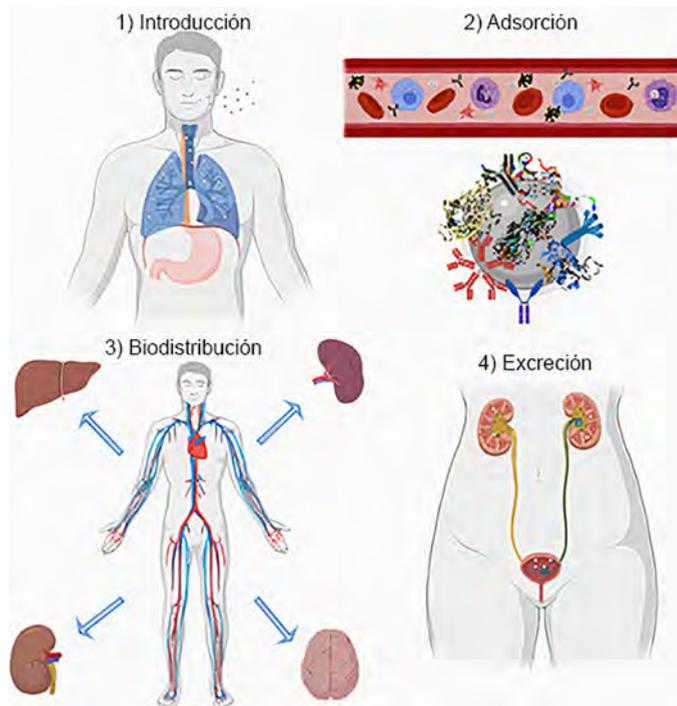
Las interacciones de los nanomateriales con los sistemas biológicos que conducen a respuestas biológicas tóxicas constan de cuatro fases principales: 1) introducción de nanomateriales al sistema biológico, pudiéndose producir a través de seis vías: intravenosa, dérmica, subcutánea, inhalación, intraperitoneal y oral, la mayor exposición es mediante la vía inhalatoria seguida por la gastrointestinal; 2) adsorción: tiene lugar cuando el nanomaterial interactúa con componentes biológicos como proteínas y células, ocasionando la formación de una corona proteica que cubre el nanomaterial y le otorga una identidad biológica, o el nanomaterial puede ser opsonizado, es decir, puede ser cubierto por moléculas conocidas como opsoninas que tienen como función facilitar la fagocitosis; 3) biodistribución: consiste en la distribución del nanomaterial a través del torrente sanguíneo a varios órganos del cuerpo en donde pueden ser modificados, metabolizados o acumulados, y, 4) excreción y desecho de los nanomateriales, en donde pueden participar órganos como el riñón, hígado o conducto biliar (figura 1). Si los nanomateriales no son excretados se desconoce su comportamiento a largo plazo (Fischer y Chan, 2007).

Una vez absorbidos por el organismo, los nanomateriales pueden interactuar con las células de manera pasiva y activa a través de la regulación de funciones celulares mediante mecanismos moleculares, en los que sus propiedades fisicoquímicas determinan su biocompatibilidad y seguridad. De tal modo, la respuesta celular se caracteriza por variar considerablemente tanto entre distintas líneas celulares como en el nanomaterial de estudio, aún si estos son de la misma naturaleza (Villanueva-Flores *et al.*, 2020). Esto complica la predicción de la toxicidad de un nanomaterial de acuerdo con sus características en un sistema biológico en específico. Algunas de las respuestas citotóxicas desencadenadas por la exposición a nanomateriales comprenden la generación de especies de oxígeno altamente reactivas (ROS, del inglés *reactive oxygen species*) pudiendo conducir a estrés oxidativo, perturbación mitocondrial, estrés del retículo endoplásmico, degradación y desnaturalización de proteínas, alteración del ciclo celular, daño al ADN, peroxidación de lípidos, entre otras (Nel *et al.*, 2006). La citotoxicidad desencadenada por nanopartículas consiste en 4 mecanismos fundamentales: 1) adhesión a la superficie de la membrana; 2) penetración dentro de la célula y el núcleo; 3) generación de ROS y toxicidad celular, y, 4) modulación de señalización celular (Dakal *et al.*, 2016).

Macrófagos: función e importancia

Una de las vías de introducción de nanomateriales más estudiadas es la inhalatoria, donde, de manera dependiente del tamaño, es probable que ocurra el

Figura 1. Análisis de calidad de los estudios incluidos para la síntesis de resultados.



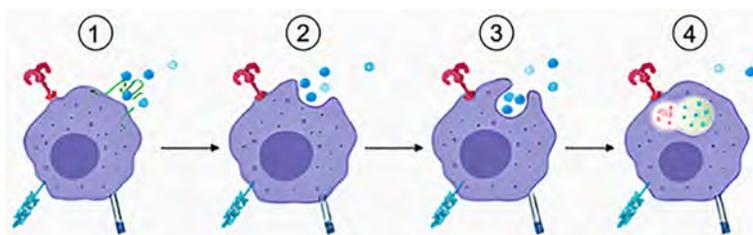
Nota: El primer paso consiste en la introducción de nanomateriales a través de diversas vías, una de ellas es la inhalatoria (1), en donde son adsorbidos y de esta forma pueden llegar al torrente sanguíneo (2) donde se encuentra una gran variedad de células, proteínas y moléculas. Dadas sus propiedades fisicoquímicas, algunas de estas proteínas y moléculas pueden adsorberse en la superficie, formando una "corona proteica", otorgándole una identidad biológica al nanomaterial que le permitirá internalizarse en algunas células. Mediante esta vía, el nanomaterial puede ser distribuido hacia otros órganos como el hígado, en donde puede ser metabolizado, transformado o bioacumulado (3). Por último, los nanomateriales pueden ser excretados a través de su transporte a los riñones (4). Fuente: Elaboración de los autores (imagen creada en BioRender.com).

depósito de nanomateriales en el sistema respiratorio (INSHT, 2015). Debido a la exposición constante a microorganismos patógenos y agentes exógenos en el sistema respiratorio, en estos tejidos existe una alta concentración de células del sistema inmune innato con capacidades fagocíticas para erradicar y prevenir posibles daños en el hospedero. La función fisiológica del sistema inmunológico consiste en defender al hospedero de microorganismos infecciosos y sustancias foráneas. La respuesta inmunológica contra un microorganismo o agente exógeno se encuentra orquestada primeramente por la inmunidad innata, consistente en una respuesta rápida que carece de especificidad, seguida por la inmunidad adaptativa, que es una respuesta tardía con alta especificidad. La inmunidad innata y adaptativa se encuentran íntimamente ligadas, y en esencia, dependen la una de la otra (Abbas *et al.*, 2015).

Una de las principales células del sistema inmunológico innato en el sistema pulmonar son los macrófagos y, debido a su capacidad natural de fagocitar nanomateriales, algunos autores sugieren que son los primeros en interactuar con las nanopartículas, por lo tanto, también en mediar la respuesta inmunológica. Por ello, estudiar el efecto en la función de macrófagos y los mecanismos de reconocimiento de nanopartículas es sumamente importante (Gustafson *et al.*, 2015). Los macrófagos se encuentran distribuidos en una gran variedad de tejidos y desempeñan un papel fundamental en la respuesta inmunológica tanto innata como adaptativa. Algunas de sus funciones incluyen fagocitosis, presentación de antígeno e inducción de la inflamación, así como en el mantenimiento de la homeostasis celular a través de la eliminación de células apoptóticas, reparación de tejidos dañados, entre otras; por lo que, de manera general, los macrófagos, dependiendo de su fenotipo, pueden tener funciones pro-inflamatorias o anti-inflamatorias (Le *et al.*, 2019).

La fagocitosis, además de tener un papel fundamental en la alimentación de la célula, tiene otras funciones como producto de la evolución. Es un proceso activo mediado por receptores dependiente de energía, que permite la internalización en vesículas de partículas de hasta 10 μm , y comprende las siguientes etapas: 1) reconocimiento del microorganismo o agente exógeno mediante receptores de membrana por parte del macrófago, los cuales pueden ser receptores de reconocimiento de patrones, receptores opsónicos o receptores de cuerpos apoptóticos; 2) la membrana de la célula fagocítica sufre una alteración que rodea la partícula a fagocitar; 3) el agente exógeno es ingerido a través de su internalización en una vesícula que recibe el nombre de fagosoma, y, 4) se forma el fagolisosoma a través de la fusión del fagosoma y lisosoma, este último contiene un bajo pH y enzimas digestivas que producen la destrucción de la partícula (figura 2). Este proceso es crucial para el sistema inmune adaptativo, pues tras la digestión, los macrófagos pueden presentar antígenos a los linfocitos B y T, y, en consecuencia, responder al estímulo de

Figura 2. Etapas de la fagocitosis de microorganismos o agentes exógenos por macrófagos.



Nota: 1) Reconocimiento del agente a fagocitar a través de distintos receptores; 2) la cascada de señalización desencadenada por el reconocimiento dirige a alteraciones en la membrana que permiten rodear al agente a fagocitar; 3) el agente es fagocitado dentro de una vesícula que recibe el nombre de fagosoma; 4) el fagosoma se fusiona con el lisosoma, causando la degradación del agente fagocitado mediante enzimas y el bajo pH del lisosoma.

Fuente: Elaboración de los autores (imagen creada en BioRender.com).

manera específica y generar memoria contra una posterior invasión por parte del mismo agente (Gordon, 2016). Sin embargo, estos procesos no ocurren posterior a la fagocitosis de nanopartículas y se desconocen los mecanismos moleculares y las consecuencias de la persistencia en los macrófagos debido a la incapacidad de degradarlos a través de enzimas, así como su impacto en las funciones del sistema inmunológico en general.

La fagocitosis es activada a través de cuatro mecanismos moleculares de señalización: fagocitosis mediada por el receptor Fc_γ , fagocitosis mediada por receptores TLR, fagocitosis mediada por receptores lectina tipo C y fagocitosis mediada por receptores scavenger (Gustafson *et al.*, 2015).

Fagocitosis mediada por el receptor Fc_γ

La activación del receptor Fc_γ ($Fc_\gamma R$) es un proceso de replicación a medida que la membrana envuelve la partícula a fagocitar. Esto es posible gracias a la extensión de los pseudópodos que permite encuentros adicionales entre los receptores desocupados y los ligandos disponibles en la superficie de la partícula, lo que al mismo tiempo permite el acercamiento del motivo de activación basado en tirosina inmunorreceptora (ITAM), que es un sustrato para la fosforilación por tirosina cinasas de la familia Src. Seguidamente, se lleva a cabo la incorporación de proteínas adaptadoras que actúan como plataformas para el reclutamiento de componentes de señalización río abajo. Un ejemplo de proteína adaptadora es CrkII, que recluta el complejo entre un factor promotor de la nucleación (Dock180) y un factor intercambiador de nucleótidos de guanina (ELMO1). Los factores promotores de la nucleación activan el complejo de nucleación de actina Arp2/3 a través de Rac1 que, a su vez, provoca la polimerización de actina, proteína del citoesqueleto celular, que impulsa la extensión del pseudópodo, permitiendo la fagocitosis (Flanagan *et al.*, 2012). Los principales factores de transcripción activados son el NF κ - β y AP-1.

Fagocitosis mediada por receptores TLR

Los receptores tipo Toll (TLR) son receptores transmembranales de tipo 1. Actualmente se han descrito 10 TLR distintos en humanos con un amplio rango de ligandos que van desde motivos estructurales característicos de microorganismos como bacterias, hongos y parásitos, hasta componentes derivados del propio hospedero. Posterior a la unión del ligando con su receptor TLR, ocurre una dimerización que causa cambios conformacionales necesarios para la señalización río abajo, por la presencia de moléculas adaptadoras como MyD88, TIRAP/MAL, TRIF, TRAM, cinasas asociadas con el receptor de IL-2 (IRAK), cinasas activadas por el factor transformante beta/TGF- β (TAK1), entre otras. La ruta de señalización intracelular promueve la transcripción de genes de citocinas pro-inflamatorias, quimiocinas y coestimuladoras de manera dependiente de la molécula adaptadora río arriba (Mesa-Villanueva y Patiño, 2006).

Fagocitosis mediada por receptores lectina tipo C

Los receptores lectina C son un grupo de receptores no opsónicos que reconocen carbohidratos y uno de los más estudiados es el receptor para la manosa MRC1 que reconoce carbohidratos presentes en microorganismos como manosa, fucosa, N-acetilglucosamina y otros ligandos para su eliminación, y sus moléculas adaptadoras incluyen CDC42 y Rho (Gordon, 2016).

Fagocitosis mediada por receptores scavenger

Entre este grupo de receptores se incluye el receptor scavenger A (SRA-1), receptor de macrófago con estructura de colágeno (MARCO) y CD36. Estos receptores promiscuos se unen a ligandos polianiónicos, tienen una capacidad de señalización pobremente definida, varían en dominio estructural y tienen un reconocimiento distinto, aunque superpuesto, de ligandos apoptóticos y microbianos. En la mayoría de los casos, la participación de CD36 provoca la activación de las tirosinas cinasas de la familia SRC. Después de la unión de lipoproteína oxidada de baja densidad (oxLDL), la activación prolongada de la cinasa de adhesión focal 1 (FAK1), junto con la activación mediada por VAV1 de RAC y la inhibición de la miosina II no muscular, dan como resultado una polimerización de actina, un aumento de la propagación celular y la pérdida de polaridad celular. Otras cascadas de señalización orquestadas por CD36 inducen el reordenamiento de actina y estimulan la producción de citocinas pro-inflamatorias y de señales pro-apoptóticas (Canton *et al.*, 2013).

Estos receptores se diferencian entre sí porque poseen distintos grados de afinidad a un grupo de ligandos, su expresión en los macrófagos varía entre los distintos fenotipos y su activación dirige distintas respuestas inmunológicas las cuales son específicas contra el patógeno a erradicar, lo que impacta de manera directa en su toxicidad. Si bien cualquiera de los procesos moleculares mencionados previamente podría estar involucrado en la internalización de nanopartículas debido a la adsorción de proteínas, se ha observado que los receptores de manosa y $Fc\gamma$ internalizan nanopartículas de manera más rápida y eficiente que la fagocitosis mediada por receptores scavenger e inclusive se sugiere que más de un grupo de receptores podría causar la internalización en conjunto (Taylor *et al.*, 2005). Sin embargo, debido a la promiscuidad de los receptores scavenger y su capacidad de unir ligandos polianiónicos, este mecanismo en particular resulta de especial interés debido a que permite el reconocimiento por parte del hospedero de materiales extraños como nanopartículas e implantes quirúrgicos, y su internalización por los macrófagos contribuye a la inflamación crónica y a daño progresivo en el tejido. Por ejemplo, un estudio por Arredouani *et al.* (2005) determinó que partículas de TiO_2 fueron reconocidas e internalizadas por macrófagos a través del receptor scavenger MARCO, lo que a su vez ocasionó cambios a nivel de expresión génica en los mismos. Por otro lado, Chao *et al.* (2012) evidenciaron que la inhibición de receptores scavenger MARCO evita la internalización de nanopartículas de óxido de hierro cubiertas con dextrano.

Finalmente, las características fisicoquímicas de las nanopartículas determinan el proceso molecular que conlleva su internalización, y, por lo tanto, la respuesta inmunológica orquestada. Entre estas características se encuentran su tamaño, forma y carga superficial (Behzadi *et al.*, 2017). Por lo anterior, diversos autores sugieren que modificar las propiedades fisicoquímicas de las nanopartículas podrían disminuir su internalización en células del sistema inmunológico y con ello, su toxicidad, o bien, dirigir la internalización por una ruta específica con fines terapéuticos. También se han estudiado las estrategias de evasión del sistema inmunológico de algunos microorganismos patógenos, con la finalidad de que puedan ser mimetizados por nanopartículas (Parton y Richards, 2003). Sin embargo, es necesario llevar a cabo más estudios de la relación entre estas características y la internalización, para mejorar nuestro conocimiento y diseñar nanopartículas de manera más específica, para reducir la toxicidad y aumentar la especificidad.

Inmunomodulación de macrófagos por exposición a nanopartículas óxido metálicas

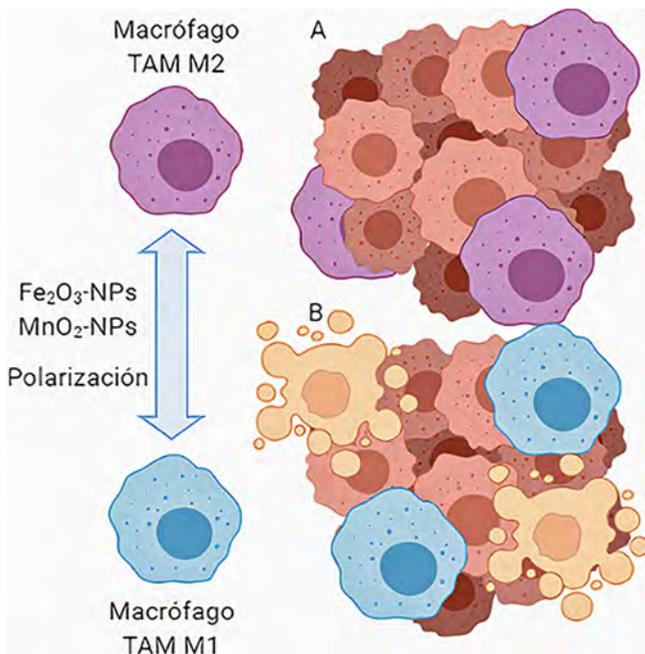
Con anterioridad se ha planteado el papel y la importancia del sistema inmunológico para el adecuado funcionamiento del organismo; no obstante, una respuesta inmunológica adecuada depende de un delicado equilibrio. En condiciones patológicas como en algunas enfermedades autoinmunes, se presenta una exacerbación de la respuesta inmunológica y una falta de tolerancia hacia lo propio que causa daños en el hospedero, por lo cual el tratamiento consiste en tratar de disminuir dicha respuesta, a este proceso se le conoce como inmunosupresión. Por otro lado, el desarrollo de vacunas y los recientes avances en la inmunoterapia contra el cáncer tienen como objetivo estimular la respuesta inmunológica, por ello, se define como inmunoestimulación. De manera general, tanto la inmunosupresión como la inmunoestimulación son tipos de inmunomodulación, que consiste en optimizar la respuesta inmunológica. Las capacidades inmunomoduladoras de algunas nanopartículas óxido metálicas han sido estudiadas para poder aprovecharlas en el área de la inmunología (Kubackova *et al.*, 2019). A continuación, se describen algunas estrategias biotecnológicas para el uso de nanopartículas en la inmunoterapia.

Modulación de macrófagos para inmunoterapia en cáncer

La inmunoterapia consiste en aprovechar y potenciar la habilidad natural del sistema inmunológico para combatir enfermedades de distinta naturaleza. Resultados prometedores se han obtenido en la investigación de la inmunoterapia como tratamiento contra algunos tipos de cáncer, con el objetivo de superar los obstáculos que impone el tumor al evadir y controlar las células inmunitarias. En este sentido, el sistema inmunológico puede inhibir o promover el crecimiento tumoral. Por ello, se propone el uso de inmunomoduladores para potenciar la respuesta inmunológica; asimismo, se requiere modu-

lar de manera selectiva las células inmunitarias. Debido a la gran plasticidad fenotípica que poseen los macrófagos, estos pueden adoptar distintas funciones en respuesta a las señales del microambiente, lo que se conoce como polarización de macrófagos (Perisé, 2013). Los macrófagos asociados con tumores (TAM) han sido ampliamente estudiados como blancos terapéuticos en la inmunoterapia contra el cáncer, al localizarse en el microambiente natural del tumor, y se ha observado que pueden tener un papel tanto antitumoral como protumoral y que difieren de las funciones de los macrófagos presentes en el tejido sano. En los primeros estadios de la formación del tumor, se reclutan monocitos y macrófagos que se polarizan hacia un fenotipo conocido como M1, caracterizado por tener efectos antitumorales, y conforme el tumor avanza hacia un estadio avanzado, los macrófagos M1 se transforman en M2, que poseen efectos protumorales y participan en la supresión de la respuesta inmunológica (Mantonovani *et al.*, 2017). Algunas nanopartículas óxido metálicas presentan la capacidad de modular estos fenotipos y las actividades de los TAM (figura 3).

Figura 3. Polarización del fenotipo de macrófagos asociados con tumores (TAM) por nanopartículas de óxidos metálicos como estrategia de inmunoterapia.



Nota: Nanopartículas de óxido de hierro (Fe_2O_3 -NPs) y dióxido de manganeso (MnO_2 -NPs) cubiertas con ácido hialurónico pueden causar cambios a nivel de expresión genética que conducen en un cambio de fenotipo de M2 (anti-inflamatorio) a un fenotipo M1 (pro-inflamatorio) para disminuir la tasa de crecimiento del tumor.

Fuente: Elaboración de los autores (imagen creada en BioRender.com).

Por ejemplo, en 2016, Zanganeh *et al.* observaron que el medicamento Ferumoxytol, compuesto por nanopartículas de óxido de hierro aprobadas por la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos de América (FDA, por sus siglas en inglés) para el tratamiento de las deficiencias de hierro, tiene un efecto terapéutico intrínseco en tumores, ya que células tumorales coinyectadas con Ferumoxytol exhibieron un considerable retraso en la tasa de crecimiento tumoral en comparación con la inyección de células sin Ferumoxytol. Además, se observó una mayor presencia de macrófagos pro-inflamatorios con fenotipo M1 en el tumor. Estudios posteriores demostraron que el tratamiento con Ferumoxytol causó el aumento de la expresión de genes involucrados en respuestas pro-inflamatorias. Los autores sugieren que este tipo de compuesto modula el fenotipo TAM a través de la reacción Fenton, en donde el peróxido de hidrógeno secretado por los macrófagos M1 podría reaccionar con el hierro para producir radicales hidroxilos tóxicos. En otro estudio, también se reportó que la entrega dirigida de nanopartículas de dióxido de manganeso conjugadas con manano y recubiertas con ácido hialurónico a macrófagos asociados con tumor incrementó la oxigenación tumoral y causó la polarización de macrófagos del fenotipo M2 al M1 (Song, M. *et al.*, 2016).

Respuestas celulares de macrófagos a la exposición a nanopartículas óxido metálicas: ¿modulación o inmunotoxicidad?

A pesar de los resultados prometedores en la inmunoterapia con el uso de diferentes nanopartículas óxido metálicas, diversos autores han reportado que la exposición de macrófagos a nanopartículas óxido metálicas induce respuestas de inmunotoxicidad, entre las que se encuentran la inducción de la inflamación, internalización de las nanopartículas, perturbación de las funciones fagocíticas, aumento en la producción de ROS y óxido nítrico, entre otras (figura 4) (Nel *et al.*, 2006). La inmunotoxicidad se define como todo efecto adverso sobre la estructura o función del sistema inmune, o en otros sistemas, a consecuencia de la disfunción inmune. Por lo tanto, un efecto adverso o inmunotóxico afecta la inmunidad humoral o celular necesaria para que el hospedero pueda suscitar una respuesta adecuada para su defensa (inmunosupresión) o que cause daño tisular innecesario (autoinmunidad, hipersensibilidad o inflamación crónica) (FDA, 1999). En este contexto, hay que tener en cuenta que, si bien un nanomaterial puede presentar propiedades sumamente interesantes y con potencial terapéutico, es sumamente importante no perder de vista su toxicidad, pues esta última limita su aplicación.

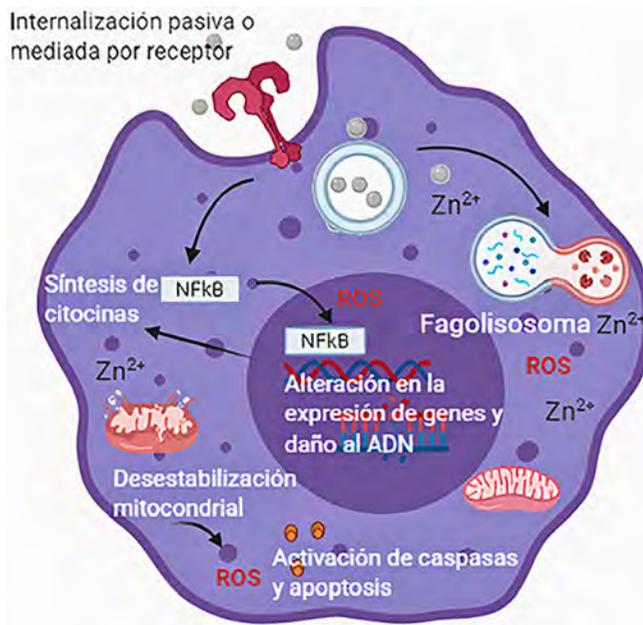
Durante los últimos años, diversos grupos de investigación han enfocado sus esfuerzos en tratar de elucidar los mecanismos toxicológicos de los nanomateriales; sin embargo, los resultados en ocasiones son contradictorios debido en parte a las diferencias en las características fisicoquímicas de los nanomateriales evaluados. Varios autores han reportado la toxicidad *in*

vitro en macrófagos expuestos a distintas concentraciones de nanopartículas de óxido de zinc (ZnO-NPs) de distinto tamaño y concuerdan en que las nanopartículas de menor tamaño y carga positiva presentan mayor toxicidad, la cual es dependiente de la concentración y el tiempo. Además, se ha reportado que existe un incremento en la producción de las citocinas proinflamatorias IL-1b, TNF- α e IL-8, lo cual sugiere activación inmunológica (Feltis *et al.*, 2012). Por otro lado, en 2014, Wang *et al.* evidenciaron que la solubilidad de los iones Zn²⁺ es dependiente del pH del medio, de manera que, a menor pH, mayor concentración de iones Zn²⁺. Esto sugiere que el potencial tóxico de las ZnO-NPs podría verse incrementado en los macrófagos, ya que, como se mencionó anteriormente, el fagolisosoma formado después de la fagocitosis de agentes exógenos posee un bajo pH; por esto se ha especulado que la toxicidad de las ZnO-NPs se debe principalmente a la liberación de iones Zn²⁺ producto de su disociación.

Por otro lado, se han utilizado las herramientas ómicas para estudiar de manera más general las respuestas celulares suscitadas por la exposición de los macrófagos a las ZnO-NPs. Ejemplo de ello es un estudio del perfil transcriptómico de macrófagos humanos expuestos a ZnO-NPs de 15 y 12 nm de diámetro conducido en el año 2013 por Tuomela *et al.*, en donde se estableció que los principales procesos biológicos afectados fueron regulación del crecimiento, muerte celular, desarrollo y control del sistema inmune. Por otro lado, el análisis proteómico reveló alteraciones en rutas implicadas en estrés oxidativo que podrían conducir a genotoxicidad y una fuerte respuesta en rutas de degradación de proteínas (Triboulet *et al.*, 2014). No obstante, elucidar un mecanismo molecular que explique los efectos tóxicos e inflamatorios de las nanopartículas óxido metálicas en macrófagos requiere aún de más investigación.

En este contexto, en 2014, Roy *et al.* evidenciaron que el aumento de ROS es causado por la disminución y la inhibición de la actividad de enzimas antioxidantes, como consecuencia de la supresión del factor de transcripción Nrf2, dirigiendo a la peroxidación lipídica y de proteínas. Otros estudios llevados a cabo por el mismo grupo de investigación indican que ZnO-NPs de aproximadamente 50 nm presentan propiedades adyuvantes al alérgeno ovoalbúmina en ratones Balb/c. Además, describieron que este efecto involucra las vías de señalización mediadas por receptores tipo Toll y Src, debido al incremento en la expresión de TLR2, 4 y 6, así como la proteína de respuesta primaria de diferenciación mielóide 88 (MyD88), la cinasa 1 asociada con el receptor de IL-1 (IRAK-1) y el factor 6 asociado con TNFR (TRAF-6). Todo esto se atribuye a respuestas inflamatorias por el reclutamiento y activación de moléculas de adhesión y células inflamatorias (Roy *et al.*, 2014). Si bien los autores sugieren que este mecanismo podría utilizarse para desarrollar estrategias para su uso terapéutico, es necesario considerar los efectos adversos que podrían desencadenarse por la exposición a las ZnO-NPs de 50 nm en pacientes sanos debido al potencial inmunomodulador de este tipo de NPs.

Figura 4. Respuestas celulares de macrófagos expuestos a nanopartículas de óxido de zinc (ZnO-NPs).



Nota: La internalización de ZnO-NPs puede ocurrir de manera directa por daño a la membrana celular, o bien, puede ser mediada por receptores. La endocitosis de ZnO-NPs forma un fagosoma que se fusiona con un lisosoma, en donde se degrada la cubierta de las nanopartículas y se incrementa la liberación de iones zinc, los cuales se consideran los causantes de su toxicidad. Una vez en el citoplasma, las ZnO-NPs pueden modular de manera directa o indirecta vías de señalización que podrían conducir a la activación de la ruta inflamatoria NF- κ B, lo que a su vez ocasionará cambios en la expresión de genes y respuestas celulares. Por otro lado, las ZnO-NPs tienen la capacidad de alterar la función mitocondrial y conducir a la activación de caspasas y la inducción de la muerte celular por apoptosis a través de diversos mecanismos como el incremento en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). Fuente: Elaboración de los autores (imagen creada en BioRender.com).

Al igual que con las ZnO-NPs, múltiples estudios sugieren que la rápida disolución y la liberación de iones Cu^{2+} , el tamaño y la forma son los principales factores que influyen en la toxicidad de las nanopartículas de óxido de cobre (CuO-NPs) (Bucchianico *et al.*, 2013). Debido a su evidente potencial tóxico, los autores sugieren que las CuO-NPs podrían ser buenos candidatos como control positivo en ensayos de nanotoxicología. Asimismo, los ensayos *in vivo* evidencian el potencial tóxico de las CuO-NPs. Por ejemplo, Gosens *et al.*, en 2016, realizaron un estudio en ratas, a las que se les administraron CuO-NPs de un tamaño promedio de 14 nm. Después de 5 días de exposición a CuO-NPs, las ratas presentaron inflamación pulmonar, además, los análisis histopatológicos indicaron alveolitis, bronquiolitis, vacuolación del epitelio respiratorio y enfisema pulmonar. Los efectos adversos a causa de la toxicidad fueron desapareciendo en un periodo de 3 semanas post-exposición.

Por otra parte, se ha discutido sobre el impacto en la reactividad inmunológica de la administración o inhalación de este tipo de nanopartículas. En un estudio realizado en el año 2019 por Holan *et al.*, analizaron la composición de poblaciones celulares de la inmunidad innata y adaptativa en el bazo presentes en ratones expuestos a una inhalación continua de CuO-NPs de 30 nm durante 3 meses. Los resultados demostraron que la inhalación de las CuO-NPs afecta de forma más severa las células de la inmunidad innata, pues hubo cambios en la proporción de eosinófilos, neutrófilos, macrófagos y células presentadoras de antígeno, mientras que el impacto en las células de inmunidad adaptativa, como linfocitos T y B, fue mínimo. Esto sugiere que existe un efecto modulador de las CuO-NPs dependiente del tiempo de inhalación en la producción de citocinas de las células del sistema inmune adaptativo. Los efectos adversos en las células del sistema inmune por la exposición a CuO-NPs pone en evidencia su capacidad de causar inmunotoxicidad.

Lo anterior evidencia el efecto citotóxico, genotóxico e inmunotóxico de las ZnO-NPs y las CuO-NPs en distintos modelos *in vitro* e *in vivo*; sin embargo, es necesario realizar más estudios que establezcan escenarios más reales (concentración y tiempo de exposición), para comprender y lograr elucidar los mecanismos involucrados en dichos efectos adversos; y de este modo, diseñar estrategias que permitan evitar la toxicidad de nanomateriales y aprovechar sus propiedades únicas.

Conclusiones

Las nanopartículas óxido metálicas presentan una gran variedad de propiedades de interés para la investigación y la industria, por ello se exploran sus usos potenciales. Debido a sus capacidades inmunomoduladoras se ha sugerido su uso para el tratamiento de disfunciones inmunológicas; sin embargo, es necesario considerar el posible efecto tóxico. Los macrófagos son un buen modelo de estudio de inmunotoxicidad debido a sus funciones primordiales para el mantenimiento del organismo y la orquestación de la respuesta inmunológica. Además, se ha sugerido que son las primeras células en interactuar con los nanomateriales una vez que estos ingresan al organismo. Si bien diversos estudios han probado que las nanopartículas óxido metálicas pueden inducir inmunotoxicidad en macrófagos tanto *in vitro* como *in vivo*, es necesario realizar más investigación que permita elucidar los mecanismos precisos de toxicidad. Este conocimiento es indispensable para el diseño de nanomateriales mediante la modificación de sus propiedades fisicoquímicas con la finalidad de ampliar su potencial y así pueda ser aprovechado en futuras aplicaciones biomédicas, específicamente en el campo de la inmunomodulación y el combate a enfermedades crónicas como el cáncer.

Referencias

- Abbas, A., Lichtman A., Pillai S. (2015). *Cellular and molecular immunology*, 8a ed. España: Elsevier Inc.
- Arredouani, M. S., Palecanda A., Koziel H., Huang Y. C., Imrich A., Sulahian T. H., Ning Y. Y., Yang Z., Pikkarainen T., Sankala M., Vargas S. O., Takeya M., Trygvason K., Kobzik L. (2005). MARCO is the major binding receptor for unopsonized particles and bacteria on human alveolar macrophages. *Journal of immunology*, 175(9): 6058-64. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.175.9.6058>
- Behzadi, S., Serpooshan V., Tao W., Hamaly M. A., Alkawarek M. Y., Dreaden E. C., Brown D., Aiklany A. M., Farokhzad O. C., Mahmoudi M. (2017). Cellular uptake of nanoparticles: journey inside the cell. *Chemical Society Reviews*, 46(14): 4113-4376. <https://doi.org/10.1039/C6CS00636A>
- Bucchianico, S., Fabbrizi M., Misra S., Valsami-Jones E., Berhanu D., Bergamaschi E., Migliore L. (2013). Multiple cytotoxic and genotoxic effects induced *in vitro* by differently shaped copper oxide nanomaterials. *Mutagenesis*, 28(3): 287-299. <https://doi.org/10.1093/mutage/get014>
- Canton, J., Neculai D., Grinstein S. (2013). Scavenger receptors in homeostasis and immunity. *Nature Reviews Immunology*, 13(9): 621-34. <https://doi.org/10.1038/nri3515>
- Chao, Y., Makale M., Karmali P. P., Sharikov T., Tsigelny I., Merkulov S., Kesari S., Wrasidio W., Ruoslahti E., Simberg D. (2012). Recognition of dextran-superparamagnetic iron oxide nanoparticle conjugates (Feridex) via macrophage scavenger receptor charged domains. *Bioconjugate Chemistry*, 23(5): 1003-1009. <https://doi.org/10.1021/bc200685a>
- Dakal, T. C., Kumar A., Majumdar R. S. y Yadav V. (2016). Mechanistic basis of antimicrobial actions of silver nanoparticles. *Frontiers of Microbiology*, 7: 1831-1840. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01831>
- Dolez, P. I. (2015). *Nanomaterials definitions, classifications, and applications in nano-engineering: Global approaches to health and safety issues*. Amsterdam: Elsevier, 3-40.
- FDA (Food and Drug Administration). (1999). *Immunotoxicity testing guidance*. EUA.
- Feltis, B., Okeefe S., Harford A., Piva T., Turney T., Wright P. (2012). Independent cytotoxic and inflammatory responses to zinc oxide nanoparticles in human monocytes and macrophages. *Nanotoxicology*, 6(7): 757-765. <https://doi.org/10.3109/17435390.2011.620718>
- Fischer, H. C. y Chan W. C. N. (2007). Nanotoxicity: The growing need for *in vivo* study. *Current Opinion in Biotechnology*, 18(6): 565-571. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2007.11.008>
- Flannagan, R., Jaumouillé V., Grinstein S. (2012). The cell biology of phagocytosis. *Annual Review of Pathology; Mechanisms of Disease*, 7: 61-98. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-011811-132445>
- Gordon, S. (2016). Phagocytosis: an immunobiologic process. *Immunity*, 44: 463-475. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.02.026>

- Gosens, I., Cassee F., Zanella M., Manodori L., Brunelli A., Costa A., Bokkers B., Jong W., Brown D., Hristozov D., Stone V. (2016.) Organ burden and pulmonary toxicity of nano-sized copper (II) oxide particles after short-term inhalation exposure. *Nanotoxicology*, 10(8): 1084-1095. <https://doi.org/10.3109/17435390.2016.1172678>
- Gustafson, H. H., Holt-Casper D., Grainger D. W., Ghandehari H. (2015). Nanoparticle uptake: The phagocyte problem. *Nano Today*, 10(4): 487-510. <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2015.06.006>
- Holan, V., Javorkova E., Vrbova K., Vecera Z., Mikuska P., Coufalik P., Kulich P., Skoupy R., Machala M., Zajicova A., Rossner P. (2019). A murine model of the effects of inhaled CuO nanoparticles on cells of innate and adaptive immunity – a kinetic study of a continuous three-month exposure. *Nanotoxicology*, 13(7): 1-12. <https://doi.org/10.1080/17435390.2019.1602679>
- Inshakova, E., Inshakov O. (2017). *World market for nanomaterials: structure and trends*. International Conference on Modern Trends in Manufacturing Technologies and Equipment. 129, 02013.
- INSHT (Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el trabajo). (2015). *Seguridad y salud en el trabajo con nanomateriales*. Madrid, España: Ministerio de Empleo y Seguridad Social.
- Kubackova, J., Zbytovska J., Holas O. (2019). Nanomaterials for direct and indirect immunomodulation: A review of applications. *European Journal Pharmaceutical Sciences*, 15(142): 105139. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2019.105139>
- Kumar, V., Dasgupta N., Ranjan S. (2018). *Nanotoxicology: toxicity evaluation, risk assessment and management*. CRC Press Taylor y Francis Group.
- Le, Q., Yang G., Wu Y., Jang H., Shokouhimehr M., Oh Y. (2019). Nanomaterials for modulating innate immune cells in cancer immunotherapy. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 14: 16-29. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2018.07.003>
- Mantovani, A., Marchesi F., Malesci A., Laghi L., Allavena P. (2017). Tumour-associated macrophages as treatment targets in oncology. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 14(7): 399–416. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2016.217>
- Mesa-Villanueva, M., Patiño P. J. (2006). Receptores tipo Toll: entre el reconocimiento de lo no propio infeccioso y las señales endógenas de peligro. *Inmunología*, 25(2): 115-130.
- Nagamune, T. (2017). Biomolecular engineering for nanobio/bionanotechnology. *Nano convergence*, 4(9): 1-56. <https://doi.org/10.1186/s40580-017-0103-4>
- Nel, A., Xia T., Madler L., Li N. (2006). Toxic potential of materials at the nanolevel. *Science*, 311: 622–627. <https://doi.org/10.1126/science.1114397>
- Parton, R. G., Richards A. A. (2003). Lipid rafts and caveolae as portals for endocytosis: new insights and common mechanism. *Traffic*, 4: 724-738. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0854.2003.00128.x>
- Perisé, B. 2013. *Efecto del VIH-1 en la desregulación de los linfocitos B. Papel de dendrímeros carboxilato en la respuesta inflamatoria, como agentes transfectantes y en la polarización de macrófagos de tipo M2*. Tesis de doctorado. Universidad Autónoma de Madrid, España, 177.

- Ramsden, J. J. (2016). *Nanotechnology an introduction*. 2a ed. Cambridge: Elsevier Inc., 358.
- Roduner, E. (2006). Size matters: why nanomaterials are different. *Chemical Society Reviews*, 35: 583e92. <https://doi.org/10.1039/b502142c>
- Roy, R. Kumar D., Sharma A., Gupta P., Chaudhari B., Tripathi A., Das M., Dwivedi P. (2014). ZnO nanoparticles induced adjuvant effect via toll-like receptors and Src signaling in Balb/c mice. *Toxicology Letters*, 230: 421-433. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.08.008>
- Song, B., Zhang Y., Liu J., Feng X., Zhou T., Shao L. (2016). Is neurotoxicity of metallic nanoparticles the cascades of oxidative stress? *Nanoscale Research Letters*, 11: 291. <https://doi.org/10.1186/s11671-016-1508-4>
- Song, M., Liu T., Shi C., Zhang X., Chen X. (2016). Bioconjugated manganese dioxide nanoparticles enhance chemotherapy response by priming tumour-associated macrophages toward M1-like phenotype and attenuating tumor hypoxia. *ACS Nano*, 10(3): 633-647. <https://doi.org/10.1021/acsnano.5b06779>
- Taylor, P. R., Martinez-Pomares L., Stacey M., Lin H. H., Brown G. D., Gordon S. (2005). Macrophage receptors and immune recognition. *Annual Review of Immunology*, 23:901-44. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.23.021704.115816>
- Triboulet, S., Aude-García C., Armand L., Gerdil A., Diemer H., Proamer F., Collin-Faure V., Habert A., Strub J., Hanau D., Herlin N., Carrière M., Dorsselaer A., Rabilloud T. (2014). Analysis of cellular responses of macrophages to zinc ions and zinc oxide nanoparticles: a combined targeted and proteomic approach. *Nanoscale*, 6: 6102-6114. <https://doi.org/10.1039/C4NR00319E>
- Tuomela, S., Autio R., Thurnherr T., Arslan O., Kunzmann A., Andersson-Willman B., Wick P., Mathur S., Scheynius A., Krug H., Fadeel B., Lahesmaa R. (2013). Gene expression profiling of immune-competent human cells exposed to engineered zinc oxide or titanium dioxide nanoparticles. *PLOS ONE*, 8(7): e68415. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068415>
- Villanueva-Flores, F., Castro-Luego A., Ramirez O., Palomares L. (2020). Understanding celular interactions with nanomaterials: towards a rational of medical nanodevices. *Nanotechnology*, 31: 132002 19 pp. <https://doi.org/10.1088/1361-6528/ab5bc8>
- Wang, B., Zhang Y., Mao Z., Yu D., Gao C. (2014). Toxicity of ZnO nanoparticles to macrophages due to cell uptake and intracellular release of zinc ions. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, 14: 5688-5696. <https://doi.org/10.1166/jnn.2014.8876>
- Wiechers, J., Musee N. (2010). Engineered inorganic nanoparticles and cosmetics: facts, issues, knowledge gaps and challenges. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 6(5): 408-431. <https://doi.org/10.1166/jbn.2010.1143>
- Zanganeh, S., Hutter G., Spitler R., Lenkov O., Mahmoudi M., Shaw A., Pajarinen J. S., Nejadnik H., Goodman S., Moseley M., Coussens L. M., Daldrup-Link H. E. (2016). Iron oxide nanoparticles inhibit tumour growth by inducing pro-inflammatory macrophage polarization in tumour tissues. *Nature Nanotechnology*, 11(11): 986-994. <https://doi.org/10.1038/nnano.2016.168>

Biocompatibilidad y actividad microbiana de sulfuro de plata nanoestructurado para aplicación en biomateriales: revisión sistemática[◇]

Biocompatibility and microbial activity of silver sulfide nanostructured for application in biomaterials: a systematic review

Aimee Marlene Mendoza Avilés,* Mercedes Guadalupe Mendoza Ornelas,* Lilia Michelle Andrade Martínez,* Héctor Javier Miranda Fernández,* Sayra Susana Mares Muñoz,* Edna Pamela Vilchis Valadez,** Jesús Enrique Castañeda Cisneros,*** María Concepción Arenas-Arrocena[†]

ABSTRACT: We are currently facing a difficult outlook due to the marked antibiotic resistance to existing antimicrobial agents. Microbial infections represent an important clinical threat, which is why it is necessary to look for alternatives for new agents, carrying out tests for microbial sensitivity and biocompatibility. The aim of this review is to do a systematic search about the microbial activity and the biocompatibility of silver sulfide nanostructured for biomaterial applications. The search was carried out in October 2020 in the ScienceDirect, Web of science y PubMed databases by using the keywords, biocompatibility, cell viability, antimicrobial activity or antifungal effect. The PRISMA recommendations for systematic reviews were used. From thirteen full-text articles included about *in vitro* or *in vivo* studies shown that silver sulfide nanostructures inhibited Gram (+) and Gram (-) microorganisms such as, *S. aureus* and *E. coli*, respectively, regardless of size of nanoparticles. Quantum dots smaller than 5 nm of silver sulfide presented over 65% cell viability with fibroblasts or human cells. It is concluded that the antimicrobial activity and cell viability exhibited by the silver sulfide nanostructures do not show a dependence with size and concentration, but it could be used in biomaterials.

KEYWORDS: biocompatibility, metallic chalcogenide, microbial inhibition, silver sulfide.

RESUMEN: Actualmente nos enfrentamos a un panorama difícil por la marcada resistencia antibiótica a los agentes antimicrobianos existentes. Las infecciones microbianas representan una importante amenaza clínica por lo que es necesario buscar alternativas de nuevos agentes, realizando pruebas de sensibilidad microbiana y de biocompatibilidad. El objetivo de esta revisión es realizar una búsqueda sistemática sobre la actividad microbiana y la biocompatibilidad de

Recibido: 28 de diciembre de 2020.

Aceptado: 2 de febrero 2021.

[◇]Agradecimientos: a los proyectos PAPIIT-DGAPA IN115018 y PAPIIT-DGAPA IN112921.

* Universidad Nacional Autónoma de México, licenciatura en odontología, Escuela Nacional de Estudios Superiores Unidad León, León, Guanajuato, México.

** Universidad Nacional Autónoma de México, Posgrado en Ciencias Odontológicas, Escuela Nacional de Estudios Superiores Unidad León, León, Guanajuato, México.

*** Universidad Politécnica de Sinaloa, Unidad Académica de Ingeniería en Nanotecnología, Mazatlán, Sinaloa, México.

[†] Universidad Nacional Autónoma de México, Nanoestructuras y Biomateriales, Escuela Nacional de Estudios Superiores, Unidad León, León, Guanajuato, México.

Autora de correspondencia: carenas@enes.unam.mx

nanoestructuras de sulfuro de plata, para aplicaciones en los biomateriales. La búsqueda se realizó en las bases de datos ScienceDirect, Web of science y PubMed en octubre de 2020, utilizando las palabras clave: biocompatibilidad, viabilidad celular, actividad antimicrobiana o efecto antifúngico. Se siguieron los lineamientos del PRISMA para las revisiones sistemáticas. Los trece artículos incluidos de estudios *in vitro* o *in vivo* mostraron que las nanoestructuras de sulfuro de plata inhiben microorganismos Gram(+) y Gram (-) como *S. aureus* y *E. coli*, respectivamente, sin importar el tamaño. Puntos cuánticos menores a 5 nm de sulfuro de plata presentan más del 65% de viabilidad celular con fibroblastos o células humanas. Se concluye que la actividad antimicrobiana y viabilidad celular que presentan las nanoestructuras de sulfuro de plata no mostraron una dependencia con el tamaño y la concentración, pero podrían utilizarse en biomateriales.

PALABRAS CLAVE: biocompatibilidad, calcogenuro metálico, inhibición microbiana, sulfuro de plata.

Introducción

El desarrollo de nanopartículas metálicas (NPs) como agentes antimicrobianos es altamente valorado por la comunidad científica debido a su potencial microbiano contra bacterias, hongos y virus (Subramaniyan *et al.*, 2018). También por sus propiedades dependientes del tamaño para aplicación en optoelectrónica, fotocatalisis o biomedicina (Ayoghya y Veerabhadram, 2016; Huo *et al.*, 2018).

El sulfuro de plata (Ag_2S) es un calcogenuro metálico semiconductor con tres acomodos cristalográficos: monoclinico, cúbico centrado en el cuerpo y cúbico centrado en la cara (Sadovnikov *et al.*, 2018). El Ag_2S presenta una banda de energía directa de 1.1 eV, es químicamente estable y presenta excelente emisión en la segunda región del infrarrojo cercano que va de 1000 a 1400 nm (NIR-II) (Feng Lu *et al.*, 2019). El Ag_2S puede ser utilizado en biomedicina debido a sus propiedades antimicrobianas contra una amplia gama de microorganismos Gram positivos y Gram negativos (Subramaniyan *et al.*, 2018; Xiong *et al.*, 2019) y por su baja citotoxicidad con diversas células (Vardar *et al.*, 2018; Aydemir *et al.*, 2020). Puntos cuánticos (QDs) de este tipo de semiconductor se han aplicado en sistemas de imagen *in vivo* para la detección de células cancerosas en etapa temprana (Javidi *et al.*, 2017; Zhong *et al.*, 2020). Imágenes de vasos sanguíneos de cuerpo entero e imágenes de tumores fueron obtenidos con puntos cuánticos de sulfuro de plata pegilados (Ag_2S -PEG) (Feng Lu *et al.*, 2019).

El Ag_2S puede tener varias aplicaciones en diferentes áreas de la ciencia, sin embargo, la conjugación de estas nanopartículas con otras nanoestructuras o agentes limitantes pueden otorgarle propiedades diferentes. Por ejemplo, nanopartículas recubiertas con oleamina con un tamaño mayor a 10 nm no presentan propiedades fotoluminiscentes, mientras que una mezcla 1-dodecanotiol y octadeceno, una banda de emisión a 1190 nm está presente bajo una excitación de 500 nm (Mohamed *et al.*, 2017). A pesar de que la oleamina afecta las propiedades fotoluminiscentes del sulfuro de plata, esta previene la formación de plata, lo cual facilita el manejo de la síntesis (Feng Lu *et al.*, 2019).

El objetivo de esta revisión sistemática es conocer las propiedades de las nanopartículas de sulfuro de plata con o sin un agente adicional, así como la concentración adecuada para su aplicación en los biomateriales y conocer su efectividad como agente antimicrobiano.

Métodología

La revisión sistemática se realizó considerando los lineamientos de la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)[<https://n9.cl/n1np>]. Se incluyeron artículos publicados en los últimos 6 años, en texto completo y en idioma inglés. También artículos con estudios *in-vitro* o *in-vivo* sobre biocompatibilidad o actividad antimicrobiana de nanopartículas o puntos cuánticos de sulfuro de plata con o sin agentes adicionales.

Se excluyeron artículos de revisiones sistemáticas y meta-análisis, así como estudios con nanopartículas diferentes al sulfuro de plata.

En octubre de 2020, se realizó una búsqueda de información científica en tres bases de datos: ScienceDirect, Web of science y PubMed con la siguiente estrategia PICO:

Problema: Crecimiento microbiano y citotoxicidad.

Intervención: Sulfuro de plata con o sin agentes adicionales.

Comparación: Sulfuro de plata con y sin agentes adicionales.

O (resultados): Efecto antimicrobiano y biocompatibilidad de nanopartículas de sulfuro de plata en función de la concentración para aplicarse en biomateriales.

Las palabras clave utilizadas fueron: *silver sulfide, biocompatibility, antimicrobial activity, cytotoxicity, antifungal effect, cell viability*. En todas las bases de datos se conjuntaron palabras clave para la búsqueda con el operador de búsqueda AND.

Para la selección de los estudios individuales, primero se revisaron los títulos y después la información que aportaban en el resumen con base en los criterios de inclusión.

Para extraer datos de los artículos seleccionados, se leyeron el resumen, objetivo, materiales y métodos, resultados y conclusiones; obteniendo los siguientes: métodos de síntesis, tamaño y morfología del sulfuro de plata, así como los agentes o compuestos adicionales utilizados para su obtención. Asimismo, se obtuvieron las técnicas o métodos utilizados en los ensayos, así como la concentración de nanopartículas empleada para comparar la efectividad antimicrobiana y viabilidad celular con los microorganismos y células expuestas, respectivamente.

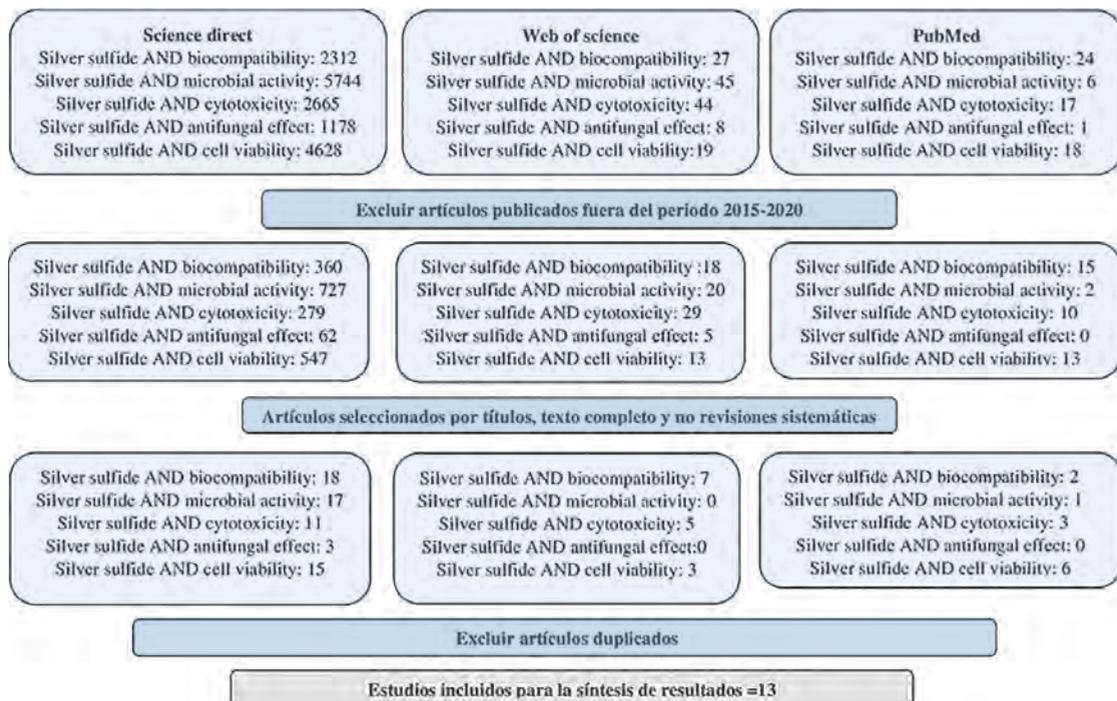
La calidad de la evidencia de los estudios individuales se evaluó con el sistema GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation).

Resultados

Los frutos de esta indagación se muestran en la figura 1. Se encontraron un total de 16,736 artículos, en las tres bases de datos, que contenían las palabras clave de interés. Después de filtrar la información de los últimos 6 años, obtuvimos 2,100 artículos, de los cuales, al realizar el cribado por título, resumen y texto completo, solo 91 fueron seleccionados. Para esta revisión sistemática se incluyeron solo 13 artículos que cumplieran los criterios de elegibilidad.

Esto se resume en la tabla 1, donde se exhibe la evidencia de los estudios individuales. Se encontró presencia de riesgo de sesgo en la mayoría de los artículos seleccionados, debido a que 8 de los 13 artículos incluidos no especificaron claramente si los ensayos de actividad microbiana y biocompatibilidad se realizaron por triplicado. En la mayoría no se incorporaba un grupo control positivo para un análisis completo. Por otro lado, el tiempo de seguimiento de los ensayos antimicrobianos y de biocompatibilidad fue de 12, 24 y 48 horas (Javidi *et al.*, 2016, Delgado-Beleño, *et al.*, 2018, Vardar *et al.*, 2018, Vardar *et al.*, 2019, Zhong *et al.*, 2020), sin embargo, en esta revisión solo se reportan los datos a las 24 horas.

Figura 1. Diagrama PRISMA que representa la selección de los estudios.



Fuente: Elaboración de los autores.

Tabla 1. Análisis de calidad de los estudios incluidos para la síntesis de resultados.

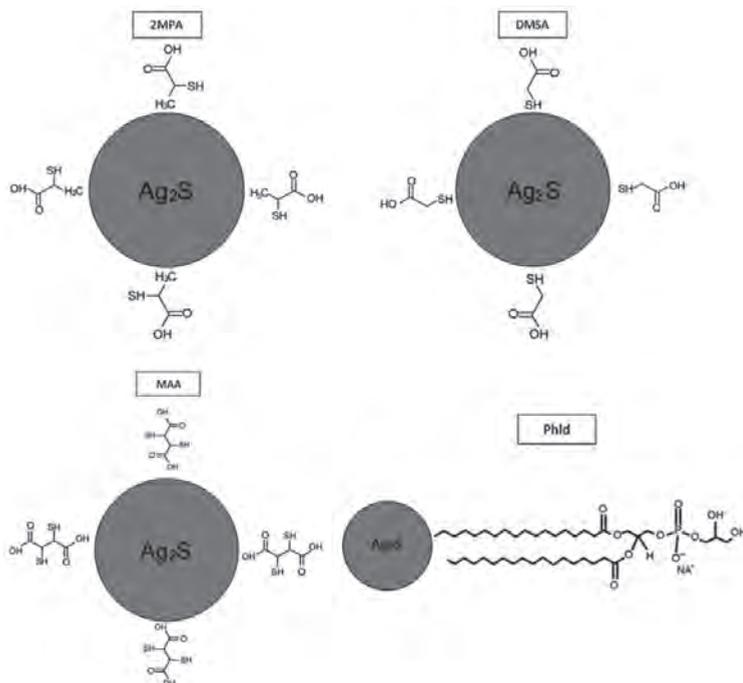
Referencia	Tamaño de muestra 1=Inespecífica/ estudio piloto 2=Presente	Cegado 0=No presenta 1=Intención a tratar/ otro método de análisis 2=Presente y descrito	Seguimiento 0=Incompleto 1=Intención de tratar/otro método 2=Completo	Variante de respuesta 0=Cualitativa subjetiva 1=Cualitativa objetiva 2=Cuantitativa	Concordancia en los métodos de medición 0=No presenta 1=No es claro 2=Presente	Resultados 0=Incompleto 2=Completo	Total
Javidi <i>et al.</i> , 2016	1	2	2	1	2	2	10
Ayoghya y Veerabhadram, 2017	1	0	1	2	2	2	8
Jafari <i>et al.</i> , 2017	2	0	1	1	2	2	8
Delgado- Beleño, <i>et al.</i> , 2018	1	1	2	1	2	2	9
Huo, <i>et al.</i> , 2018	1	1	1	2	2	2	9
Subramaniyan <i>et al.</i> , 2018	2	1	1	2	1	2	9
Vardar <i>et al.</i> , 2018	2	1	2	2	2	2	11
Iqbal <i>et al.</i> , 2019	1	0	1	1	2	2	7
Xiong <i>et al.</i> , 2019	1	2	1	2	2	2	10
Wiercigroch- Walkosz <i>et al.</i> , 2019	2	0	1	1	1	2	7
Vardar <i>et al.</i> , 2019	1	1	2	2	2	2	10
Aydemir <i>et al.</i> , 2020	1	2	1	2	2	2	10
Zhong <i>et al.</i> , 2020	2	1	2	2	2	2	11

Fuente: Elaboración de los autores.

El tamaño y la morfología del sulfuro de plata varía en función del agente o compuesto adicional que se utilizó durante la síntesis (tablas 2, 3, 4). Por caso, aglomerados o nanopartículas cuasi-esféricas son obtenidas al utilizar como soporte óxido de grafeno reducido (rGO) (Huo *et al.*, 2018), goma de kondagogu (GK) (Ayoghya y Veerabhadram, 2017), agentes limitantes (*capping agents*, por sus siglas en inglés) o zeolitas (Delgado-Beleño *et al.*, 2018). Mientras que, puntos cuánticos esféricos con diámetros menores a 5 nm fueron obtenidos en medios acuosos u orgánicos al utilizar ácidos orgánicos (Javidi *et al.*, 2016; Vardar *et al.*, 2018; Vardar *et al.*, 2019), fosfolípidos (Wiercigroch-Walkosz *et al.*, 2019) o aminoácidos (Aydemir *et al.*, 2020) (figura 2).

En la tabla 2, se describen los métodos de síntesis y las propiedades estructurales del sulfuro de plata obtenidos de los estudios individuales. Para la síntesis, el nitrato de plata fue utilizado como precursor de plata, mientras que la tiourea, la tioacetamida y el sulfuro de sodio como precursores de azufre. La fase cristalina monoclinica (α -Ag₂S) conocida como acantita (JCPDS: 00-014-0072) fue la más utilizada debido a su gran estabilidad a temperaturas < 178 °C (\approx 450K) (Sadovnikov *et al.*, 2017; Ibrahim *et al.*, 2016).

Figura 2. Representación esquemática de los agentes limitantes utilizados en la síntesis de puntos cuánticos de sulfuro de plata con un tamaño < 5 nm.



Fuente: Elaboración de los autores.

En la tabla 2, se describen los métodos de síntesis y las propiedades estructurales del sulfuro de plata obtenidos de los estudios individuales. Para la síntesis, el nitrato de plata fue utilizado como precursor de plata, mientras que la tiourea, la tioacetamida y el sulfuro de sodio como precursores de azufre. La fase cristalina monoclinica (α - Ag_2S) conocida como acantita (JCPDS: 00-014-0072) fue la más utilizada debido a su gran estabilidad a temperaturas < 178 °C (\approx 450K) (Sadovnikov *et al.*, 2017; Ibrahim *et al.*, 2016).

Los resultados de la actividad antimicrobiana y de citotoxicidad del sulfuro de plata se presentan en las tablas 3 y 4, respectivamente.

Actividad antimicrobiana

Al momento de comparar los resultados del efecto antimicrobiano se observa que todos los estudios utilizaron *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) y *Escherichia coli* (*E. coli*) como microorganismos Gram-positivos y Gram-negativos, respectivamente. Otros microorganismos Gram-positivos, tales como *Bacillus thuringiensis* (*B. thuringiensis*), *Streptococcus agalactiae* (*S. agalactiae*) y *Bacillus subtilis* (*B. subtilis*), así como especies de la familia de pseudomonas (Gram-negativos) se han utilizado para los ensayos de inhibición.

Tabla 2. Métodos de síntesis de nanoestructuras de sulfuro de plata con o sin un compuesto adicional.

Referencia	Nanoestructuras Ag ₂ S/Agente o compuesto adicional	Método síntesis	Descripción	Estructura cristalina/información relevante
Javidi <i>et al.</i> , 2016	QDs esféricos/MAA	Síntesis por co-precipitación con agente estabilizador MAA	0.2 g de AgNO ₃ se disolvieron en una solución de PEG y agua (20:80 v/v), la solución se puso en agitación continua a 800 rpm, 100 °C, 0.5 hora mientras se agregaba gota a gota el ácido mercaptoacético (MAA). Los puntos cuánticos (QDs) fueron centrifugados a 14,000 rpm, 20 min.	La cristalinidad es mostrada por rayos X, pero solo hace referencia a que es similar a la reportada por otros autores.
Ayoghya y Veerabhadram, 2017	NPs esféricas/GK	Síntesis verde y método hidrotermal	50 mL de AgNO ₃ (0,1 mol/L) se le agrega 1% (w/v) de polvo de goma Konda Goku (GK); después de 2 horas de agitación a temperatura ambiente, se añadieron gota a gota 50 mL de Na ₂ S (0,1 mol/L) y se dejó en agitación 1 hora. El producto se introdujo a una autoclave a 15 libras de presión a 120 °C, 1 hora, después el producto se dejó enfriar para lavarlo con agua bidestilada y filtrarlo.	Ag ₂ S de estructura cristalina monocínica (acantita) JCPDS: 00-014-0072
Jafari <i>et al.</i> , 2017	NPs/RHA-MCM-41	Síntesis verde y método de intercambio iónico	Una solución de 50 mL de AgNO ₃ (0.05mol/L) con 1 g de RHA-MCM-41 se agitó a 25 °C, 5 horas. La muestra se lavó y se secó al aire y posteriormente se extrajo 1g del Ag ⁺ /RHA-MCM-41 para mezclar con 50 mL de 0.1M de Na ₂ S, se agitó 5 horas a una temperatura constante. El producto se lavó con agua desionizada y se recolectó por filtración.	Estructura cristalina monocínica (acantita) JCPDS: 00-014-0072. Las micrografías de TEM mostraron NPs de Ag ₂ S incorporadas a las RHA-MCM-41.
Delgado-Beleño <i>et al.</i> , 2018	NPs cuasi-esféricas-zeolita A4	Síntesis de intercambio iónico	Se realizó la incrustación de iones de plata en la zeolita A4 mezclando 8g de A4 hidratado y 25 mL de AgNO ₃ , 0.02M y se dejó en agitación magnética durante 0.5 horas a 50 °C. La muestra se filtró y se lavó con 200 mL de agua desionizada. 0.2g del producto obtenido (A4 + Ag ⁺) se expusieron a un tratamiento térmico a 400 °C, 3 horas. Se colocó A4 + Ag ⁺ en 0.5 mL a 0.05M de tiourea (TU), 0.5 horas a 50 °C, para obtener los nanocompuestos de la zeolita con Ag ₂ S.	Por medio de imágenes de HRTEM se identificaron las distancias interplanares de 2.18, 2.35 y 2.61 Å, que concuerdan con los planos (031), (120) y (120) de la estructura monocínica (acantita) del α-Ag ₂ S. JCPDS: 00-014-0072. Morfología cuasi-esférica, se encontraron NPs de Ag ₂ S en la matriz de zeolita A4.
Huo <i>et al.</i> , 2018	Ag/Ag ₂ S/rGO	Método hidrotermal a baja temperatura	10 mL de AgNO ₃ y 10 mL de TU fueron depositados gota a gota en una solución de óxido de grafeno y se dejó agitar 2 horas. 50 mL de la solución fue transferido a un reactor de teflón, el cual se puso en un horno de aire seco 10 horas a 170 °C. El producto de óxido de grafeno con las nanopartículas de sulfuro de plata (Ag ₂ S/rGO) fue filtrado y lavado con alcohol etílico absoluto y agua desionizada 3 veces y se dejó secar toda la noche a 80 °C. El compuesto Ag/Ag ₂ S/rGO fue obtenido por reducción del Ag ₂ S/rGO usando una luz UV con potencia de 250W, 3 minutos.	Estructura cristalina monocínica (acantita) JCPDS: 00-014-0072. Las NPs de Ag ₂ S mostraron una morfología irregular.
Subramaniyan <i>et al.</i> , 2018	NPs/N14E	Síntesis por reducción con agente estabilizador N14E	0.3 mM de N-miristoiletanolamina (N14E) disuelto en hidróxido de sodio 1mM y 1mL de etanol se mezclaron en 50 mL de una solución acuosa de AgNO ₃ (0.25mM). A la solución se añadió NaBH ₄ (10 μM) y se dejó reposar 24 horas para obtener AgNPs. Para la sulfuración se extrajeron 25 mL de AgNPs y se mezclaron con 0.25mM de sulfuro de sodio (Na ₂ S).	No presenta difracción rayos X. Nanopartículas semiesféricas.
Vardar <i>et al.</i> , 2018	QDs esféricos/2-MPA	Síntesis química	Se disolvió el ácido 2-mercaptopropiónico (2-MPA) (1.25 mmol) en 375 mL de agua desionizada, desoxigenada; se ajustó el pH a 7.5 usando las soluciones de NaOH y CH ₃ COOH (2M). Después se añadió el precursor AgNO ₃ (0.25mmol) y se ajustó de nuevo el pH a 7.5, posteriormente la mezcla se puso en agitación 5 horas a temperatura ambiente y se añadieron 125 mL de solución acuosa desoxigenada de Na ₂ S (0.0625 mmol) con agitación vigorosa. Finalmente, la muestra se lavó con agua desionizada usando filtros centrifugos y los QDs de Ag ₂ S/2-MPA fueron almacenados en la oscuridad a 4 °C y secados en un liofilizador.	En la micrografía realizada por TEM se observó que los QDs de Ag ₂ S/2-MPA presentaban una morfología esférica.

Continúa ►

Tabla 2. Métodos de síntesis de nanoestructuras de sulfuro de plata con o sin un compuesto adicional. (Continuación)

Referencia	Nanoestructuras Ag ₂ S/Agente o compuesto adicional	Método síntesis	Descripción	Estructura cristalina/información relevante
Iqbal <i>et al.</i> , 2019	NPs/CdS	Método de co-precipitación	Se agregaron 60 mL de Na ₂ S (0.1M) y 0.2g de polivinilpirrolidona (PVP) a una solución de 120 mL de AgNO ₃ 0.1M con agitación vigorosa, 1 hora a temperatura ambiente. Después se añadieron gota a gota 60 mL de acetato de cadmio (Cd(CH ₃ COO) ₂) 0.5 M y se dejó en agitación 2.5 horas. Se obtuvo una precipitación de color marrón oscuro la cual fue filtrada y lavada muchas veces con etanol y acetona, después se dejó secar a una temperatura de 50 °C, 4 horas.	Los resultados de XRD concordaron con la estructura monoclinica (acantita) JCP DS: 00-014-0072. Morfología esférica del sulfuro de plata.
Xiong <i>et al.</i> , 2019	NPs/NC(ZIF-8)	Método de síntesis asistida por ultrasonido	20 mg de nanocubos (NC) de imidazolato zeolítico (ZIF-8) se depositaron en 5 mL de etanol y se dejó con tratamiento ultrasónico 1 hora. Posteriormente se añadieron 2 mL de etanol de AgNO ₃ (34 mg) y la mezcla fue sometida a ultrasonido 2 horas para obtener un precipitado, el cual fue lavado con agua y extraído por medio de centrifugación a 8000 rpm. El producto se dejó secar al vacío a temperatura ambiente. Los nanocubos con plata (Ag ⁺ /NC) fueron sulfurados agregando 5 mL de etanol, 5 mL de tioacetamida (TA) en etanol (0.5 mg/mL). Se dejó reaccionar durante 8 horas y el polvo resultante se lavó tres veces con etanol, fue recolectado por centrifugación a 8000 rpm, 15 minutos y se dejó secar a 60 °C.	NPs se encuentran homogéneamente distribuidas en la superficie del nanocubos de ZIF-8 que presentan una morfología de dodecaedro rómbico.
Wiercigroch-Walkosz <i>et al.</i> , 2019	QDs esféricos/ PhLd	Método de descomposición térmica y método de hidratación con agente de recubrimiento dodecanotiol	0.1 mmol de plata recubierta con dodecanotiol (C ₂₂ H ₄₄) 2NC ₂ Na 3H ₂ O (Na (DDTC) se añadieron a un matraz schlenk con 12 mL de dodecanotiol, se calentó a 70 °C y se desgasificó 1 hora al vacío. después el matraz se llenó con N ₂ y la temperatura se elevó a 150 °C en 3 minutos y se mantuvo por 2 minutos más. La solución fue enfriada rápidamente sumergiendo el matraz en agua fría y la mezcla fue centrifugada y lavada con metanol obteniendo así la precipitación de los puntos cuánticos de Ag ₂ S. Luego fueron dispersados con cloroformo con una concentración de 1.3 mg/mL. Los QDs de Ag ₂ S se cargaron en nanoestructuras de fosfolípidos (Phld) mediante una técnica de hidratación de película delgada. Primero se disolvieron en 10 mL de cloroformo y para la encapsulación se mezcló 1 mL de la suspensión de los QDs con una solución de cloroformo de fosfolípidos en un matraz de fondo redondo. Después se usó un evaporador rotatorio al vacío en baño de agua a temperatura ambiente para evaporar el cloroformo, luego se calentó en un baño de agua a 75 °C, 5 minutos. Después se agregó 1 mL de agua caliente a 75 °C de calidad HPLC, se agitó a 75 °C durante 15 minutos y la mezcla resultante se extrajo a través de un filtro con poros de 200 nm de diámetro. Finalmente, se centrifugó a 12.000 rpm, 10 minutos, el sobrenadante fue descartado y el precipitado fue puesto en agua o tampón PBS y fue almacenado a 4 °C.	Los QDs de Ag ₂ S fueron eficazmente encapsulados y las estructuras de fosfolípidos presentaron un tamaño de 134 ± 28 nm.
Vardar <i>et al.</i> , 2019	QDs esféricos/ DMSA	Método en un solo paso con agente estabilizador DMSA	Se disolvió la cantidad de 42.5 mg de AgNO ₃ (0.25 mmol) en 75 mL de agua desionizada. Después se disolvieron 113.89 mg de ácido meso-2,3-dimercaptosuccínico (DMSA) (0.625 mmol), se agregaron a 25 mL de agua desionizada a un pH de 7.5 y se añadieron a la mezcla con AgNO ₃ . El pH fue ajustado a 7.5 usando las soluciones de NaOH y CH ₃ COOH (2M), posteriormente la mezcla fue agitada 4 horas a 70 °C, luego fue lavada con agua desionizada y fue centrifugada para obtener los puntos cuánticos coloidales de Ag ₂ S/DMSA y fueron almacenados toda una noche a 4 °C.	El tamaño de los QDs fue medido por dispersión dinámica de luz la cual mostró que los QDs no se aglomeraban en el medio de cultivo celular.
Aydemir <i>et al.</i> , 2020	QDs esféricos/ GSH	Síntesis química	Se disolvieron 0.25 mmol de AgNO ₃ en 75 mL de agua desoxigenada y 0.125 mmol de Na ₂ S en una solución de 25 mL de agua desoxigenada. Después se agregaron 0.5 mmol de glutatión (GSH) a la solución de AgNO ₃ y luego se ajustó el pH a 9 utilizando NaOH y CH ₃ COOH (1M) a 50 °C. Después se añadió la solución de Na ₂ S a la solución de AgNO ₃ . con	Los QDs presentaron una morfología esférica cristalina, pero no muestran patrones de rayos X.

Continúa ►

Tabla 2. Métodos de síntesis de nanoestructuras de sulfuro de plata con o sin un compuesto adicional. (Continuación)

Referencia	Nanoestructuras Ag ₂ S/Agente o compuesto adicional	Método síntesis	Descripción	Estructura cristalina/información relevante
			agitación mecánica vigorosa a 500 rpm, 2 horas. Para la extracción de los puntos cuánticos de GSH-Ag ₂ S se utilizaron filtros centrifugos sartorius (corte de 3kDa) y fueron lavados con agua desionizada. El producto de GSH-Ag ₂ S QDs fue almacenado en la oscuridad a 4 °C	
Zhong <i>et al.</i> , 2020	NDS/QE-PEG	Síntesis química y ultrasónico con agente estabilizador PEG	A un matraz de tres bocas se agregaron 20mmol de 1-octadecano (ODA), 10 mmol de octadecilamina (ODE) y 10 mmol de ácido oléico (OA). La mezcla se calentó a 70 °C y se desoxigenó durante 10 minutos. Se inyectaron 0.1 mmol de dietilditiocarbamato de plata (Ag-DDTC) en 1.5 ml de piridina, se puso al vacío 30 minutos a 200 °C. El producto se lavó tres veces con exceso de etanol y fue dispersado en 10 mL de ciclohexano. Después se realizó una mezcla con 3 mg de poli (etilenglicol) – poli (β-amino ésteres) (PEG 5k-PAE 10K) y 1.5 mg del producto, y se puso en ultrasónico 10 minutos. Posteriormente, se agregó 1 mg de quercetina (QE), se dejó otros 10 minutos en ultrasónico. La solución obtenida se añadió gota a gota en agua ultrapura a 40 °C, se dejó otros 10 minutos en ultrasónico y luego la mezcla se sometió a evaporación rotatoria. Se mezclaron 3 mg de PEG 5k-PAE 10k y 1.5 mg de nanodots (NDS) Ag ₂ S hidrófobos y se dejó en ultrasónico 10 minutos, luego se le añadieron 0.5 mg de QE y 0.25 mg de DCM-NH ₂ y fue ultrasonificada 10 minutos. Posteriormente, la mezcla fue añadida gota a gota a agua ultrapura a una temperatura de 40 °C. Después la mezcla fue agitada otros 10 minutos en ultrasónico, se sometió a evaporación rotatoria y el producto fue dispersado en agua.	No se menciona estructura cristalina.

Notas: NPs: nanopartículas; GK: goma de ondagogu (*Cochlospermum gossypium*); RHA-MCM-41: nanopartículas de la ceniza de cáscara de arroz; rGO: óxido de grafeno reducido.

Fuente: Elaboración de los autores.

El método para el ensayo antimicrobiano más empleado para las nanopartículas de Ag₂S es el de difusión en disco o en placa, pero no en todos los estudios compararon los resultados con un control positivo como la ampicilina o la gentamicina (Ayoghya y Veerabhadram, 2016; Jafari *et al.*, 2017). La actividad antimicrobiana del sulfuro de plata se potencializa cuando es sintetizado con agentes estabilizadores o con un compuesto adicional para formar nanocompuestos. No obstante, la zona de inhibición para *S. aureus* varía de 11 a 38 mm independientemente del tamaño y del agente o compuesto adicional con el que se encuentre el Ag₂S. Podemos citar el trabajo de Jafari y colaboradores (2017), quienes reportaron un halo de inhibición de 11 mm y una concentración mínima inhibitoria (MIC) de 15 µg/mL en Ag₂S sintetizadas con nanopartículas de cáscara de arroz (RHA-MCM-41) con un tamaño de 70 nm. Iqbal y colaboradores (2019) reportaron un halo de 22 mm y un valor de MIC de 470 µg/mL en nanopartículas de Ag₂S de 50-100 nm. Mientras que, Ayodhya y Veerabhadram (2016) reportaron 38 mm a 10 µL de nanopartículas Ag₂S/GK con un tamaño de 25 nm. Los mismos autores Jafari *et al.* (2017), Ayoghya Veerabhadram (2016) e Iqbal *et al.* (2019) reportan la inhibición contra *E. Coli* de 11 mm, MIC=15 µg/mL (Ag₂S-RHA-MCM-41); 28 mm, MIC=135 µg/mL (Ag₂S) y 22.38 mm y 10 µL (Ag₂S/GK), respectivamente.

Tabla 3. Comparación de propiedades antimicrobianas de los artículos de estudio a una incubación de 24 h.

Referencia	Nanoestructuras Ag ₂ S / Agente o compuesto adicional	Tamaño nanopartículas de Ag ₂ S (nm)	Método de ensayo antimicrobiano	Control positivo	Microrganismos de estudio	Concentración de Ag ₂ S	Zona de Inhibición (mm)
Ayoghya y Veerabhadram, 2017	NPs esféricas/ GK	25 nm	Método difusión de disco (Kirby- Bauer)	Ampicilina	<i>E. coli</i> (Gram -)	10 µL	NPs = 10.34 mm
					<i>P. aeruginosa</i> (Gram -)		NPs /GK = 22.38 mm
					<i>S. aureus</i> (Gram +)		NPs = 13.68 mm
					<i>B. thuringiensis</i> (Gram +)		NPs /GK = 28.82 mm
							NPs = 15.81 mm
		NPs /GK = 38.34 mm					
							NPs = 8.43 mm
							NPs /GK = 24.48 mm
Jafari et al., 2017	NPs/RHA-MCM-41	70 nm	Método de difusión de disco (Kirby-Bauer)	Gentamicina	<i>E. coli</i> (Gram -)	MIC = 15 µg/mL	11 mm
					<i>S. aureus</i> (Gram +)		11 mm
Huo et al., 2018	Ag/Ag ₂ S	Aglomerados con morfología irregular	En tubo de ensayo (Test tube)	No menciona	<i>E. coli</i> (Gram -)	100 µg/mL	86.14 %
	Ag ₂ S/rGO						79.12 %
	Ag/Ag ₂ S/rGO						97.76%
Delgado-Beleño et al., 2018	NPs cuasi-esféricas-zeolita A4	9.2 ± 3.5 nm	Método de difusión de disco (Kirby-Bauer)	Gentamicina	<i>E. coli</i> (Gram -)	20,000 µg	9.5 mm
					<i>K. pseudomona</i> (Gram -)		10 mm
					<i>S. aureus</i> (Gram +)		15 mm
					<i>S. agalactiae</i> (Gram +)		11 mm
Subramaniyan et al., 2018	NPs/N14E	8-30 nm	Ensayo en placa microtitulación de resazurina (REMA)	No menciona	<i>E. coli</i> (Gram -)	MIC = 50 µM	~ 62% Fluorescencia (λ _{ex} = 350 nm)
					<i>P. aeruginosa</i> (Gram -)		~ 65% Fluorescencia (λ _{ex} = 350 nm)
					<i>S. aureus</i> (Gram +)		~ 65% Fluorescencia (λ _{ex} = 543 nm)
					<i>B. subtilis</i> (Gram +)		~ 72% Fluorescencia (λ _{ex} = 543 nm)
Iqbal et al., 2019	NPs/CdS	~ 50-100 nm	Método difusión en Agar (Agar Well diffusion)	No menciona	<i>E. coli</i> (Gram -)	NPs MIC=135 µg/mL	28.10 mm
						NPs/CdS (10%) MIC=169 µg/mL	39.24 mm
					<i>P. aeruginosa</i> (Gram -)	NPs MIC=69 µg/ml	25.10 mm
						NPs/CdS (10%) MIC=87 µg/mL	35.88 mm
					<i>S. aureus</i> (Gram +)	NPs MIC=470 µg/mL	22.77 mm
	NPs/CdS (10%) MIC=565 µg/mL	30.23 mm					

Nota: NPs: nanopartículas; GK: goma de kondagogu (*Cochlospermum gossypium*); RHA-MCM-41: nanopartículas de la ceniza de cáscara de arroz; rGO: óxido de grafeno reducido.
 Fuente: Elaboración de los autores.

Tabla 4. Viabilidad celular y citotoxicidad del sulfuro de plata a 24 h.

Referencia	Tipo de Ag ₂ S/ Agente o compuesto adicional	Tamaño nanopartículas de Ag ₂ S (nm)	Método de ensayo	Células de estudio	Concentración (µg/mL)	Resultados de biocompatibilidad
Javidi <i>et al.</i> , 2016	QDs esféricos/ MAA	< 5	MTT	HCL A549	6.25–200	~ 95-90%
				Hep G2		~ 80-100%
Vardar <i>et al.</i> , 2018	QDs esféricos/ 2-MPA	3.74 ± 0.33	MTT	V79	IC ₅₀ = 1361	80%-40% a 200-2000 µg/mL
			NRU			IC ₅₀ = 1269
Xiong <i>et al.</i> , 2019	NPs/NC(ZIF-8)	15 nm	MTT	NIH3T3	50-200	~ 68-78%
Wiercigroch- Walkosz <i>et al.</i> , 2019	QDs esféricos/ PhLd	< 5 nm	MTS	NIH3T3	1300	No cambió la morfología celular en la mayoría de las células tratadas, los cambios fueron visibles solo en las células NIH3T3.
				HCT116		
Vardar <i>et al.</i> , 2019	QDs esféricos/ DMSA	2.9 nm	MTT	V79	5-2000	54.0 ± 4.8% a 2000 µg/mL
			NRU			65.7 ± 4.1% a 2000 µg/mL
Aydemir <i>et al.</i> , 2020	QDs esféricos/ GSH	3.16 nm	MTT	293 T	0-300	~ 98-65 %
				CFPAC-1		~ 98-75%
Zhong <i>et al.</i> , 2020	NDs/QE-PEG	52 nm	MTT	HepG-2	10-300	~ 90%
				HL-7702		

Nota: Se considera la viabilidad superior al 80% como base no tóxica en ISO 10993-5. MTT: método colorimétrico que utiliza Bromuro de 3- (4,5-dimetiltiazol-2-il) -2,5-difeniltetrazolio; NRU: ensayos de captación de rojo neutro; MTS: ensayo de proliferación celular; CellTiter 96 Aqueous One Solution. NIH3T3: línea celular de fibroblastos embrionarios de ratón; HCT116: línea celular de carcinoma colorrectal humano; 293 T: células de riñón embrionario humano; CFPAC-1: células de adenocarcinoma ductal humano; HCL A549: células humanas A549 (lung carcinoma). QE-PEG: inhibidor de HSP70; GSH: glutatión; NC: nanocubos; PhLd: nanoestructuras de fosfolípidos.

Fuente: Elaboración de los autores.

Viabilidad celular

La comparación de los resultados de viabilidad celular en función de la concentración de sulfuro de plata en los estudios individuales se describe en la tabla 4. Se observa que los puntos cuánticos < 5 nm de sulfuro de plata y el método de MTT para determinar la biocompatibilidad son los más utilizados. Los estudios que usaron ácidos orgánicos (ácido mercaptoacético, MAA; ácido meso-2,3-dimercaptosuccínico, DMSA; ácido 2-mercaptopropiónico, 2-MPA) como agentes estabilizadores en la síntesis de los puntos cuánticos, mostraron porcentajes bajos de viabilidad celular. Puntos cuánticos esféricos de Ag₂S/DMSA de 2.9 nm presentan el 65% de viabilidad celular a 2000 µg/mL con células de fibroblastos de pulmón de hámster chino (V79) (Vardar *et al.*, 2019). En un rango de 10 a 300 µg/mL de nanopuntos (NDs) de Ag₂S/QE-PEG (52 nm de diámetro) exhibieron alrededor del 90% de viabilidad celular con una línea celular de carcinoma hepatocelular (HepG-2) (Zhong *et al.*,

2020). La concentración utilizada en los estudios varía de 5 a 2000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de nanopartículas de sulfuro de plata.

Discusión

En los artículos seleccionados se observó una gran variedad de resultados, tanto en los métodos de síntesis como en los métodos de los ensayos biológicos y antimicrobianos. A pesar de que en algunos estudios utilizaron diferentes microorganismos Gram (+) y Gram (-), no se observan diferencias en las medidas de los halos de inhibición.

Por otro lado, la comparación de la viabilidad celular y el rango de concentración de nanopartículas fue complicada debido a la utilización de distintas células. Sin embargo, se pudo observar que el tamaño de la partícula de Ag_2S influye en la viabilidad celular. Al exponer fibroblastos NIH3T3 con nanopartículas $\text{Ag}_2\text{S}/\text{NC}(\text{ZIF}-8)$ de 15 nm, se presentó una viabilidad celular entre el 68 y el 78% en un rango de concentración de 50-200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (Xiong *et al.*, 2019). Mientras que con una concentración de 1300 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de QDs- Ag_2S (< 5 nm) no se observó un cambio en la morfología celular con el mismo tipo de fibroblastos (Wiercigroch-Walkosz *et al.*, 2019). Javidi y Zhong reportaron una biocompatibilidad de 80-100% con células Hep G2 en un rango de concentración de 6.25 a 300 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (Javidi *et al.*, 2016, Zhong *et al.*, 2020).

Aunque la falta de evidencia es abundante, se puede decir que el tamaño de las partículas de sulfuro de plata influye, efectivamente, en su biocompatibilidad y efecto inhibitorio, pero sin dependencia clara alguna.

Limitaciones

Las restricciones encontradas en esta revisión sistemática fueron: a) una insuficiente cantidad de artículos que estudiaran específicamente las partículas de sulfuro de plata sin algún agente o compuesto; b) descripción cualitativa o cuantitativa de los resultados de citotoxicidad, de efecto antimicrobiano de las partículas de sulfuro de plata, esto es, falta de un formato universal para la expresión de los resultados, con el fin de comparar entre estudios con la misma bacteria o células.

Otra de las limitaciones es la falta de artículos que hablaran sobre las diferentes estructuras cristalinas del sulfuro de plata (monoclínica, cúbica centrada en el cuerpo y cúbica centrada en las caras), pues solo se estudiaron partículas con estructura monoclínica. Por lo cual, también es importante evaluar los resultados que presentarían cada una de las estructuras cristalinas al ser sometidas a estudios de citotoxicidad, inhibición bacteriana y genotoxicidad.

Conclusiones

La mayoría de los artículos seleccionados revelan que las nanoestructuras de Ag_2S poseen efectividad contra microorganismos Gram(+) y Gram(-) indepen-

dientemente del tamaño de la partícula y la concentración. La viabilidad celular que presentan los puntos cuánticos menores a 5 nm no muestran una tendencia clara con el tamaño y la concentración.

Por otro lado, la síntesis para obtener las nanopartículas de sulfuro de plata no muestran una modificación en la inhibición bacteriana y viabilidad celular, pero sí representan una importante diferencia en el tamaño del Ag_2S .

Es necesario realizar nuevos estudios *in vitro* o *in vivo* para determinar si existe dependencia de la concentración y del tamaño de las nanoestructuras en las propiedades biológicas y antimicrobianas de sulfuro de plata.

Referencias

- Aydemir, Duygu., Hashemkhani, Mahshid., Acar, Havva, Yagci y Ulusu, Nuriye, Nuriye. (2020). Evaluation of the biocompatibility of the GSH- coated Ag_2S quantum dots *in vitro*: a perfect example for the non-toxic optical probes. *Molecular Biology Reports*, 47: 4117-4129. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05522-3>
- Ayoghya, Dasari y Veerabhadram, Guttena. (2016). Green synthesis, characterization, photocatalytic, fluorescence and antimicrobial activities of *Cochlospermum gossypium* capped Ag_2S nanoparticles. *Journal of Photochemistry & Photobiology, B: Biology*, 157: 57-69. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2016.02.002>
- Delgado-Beleño, Y., Martínez-Nuñez, C. E., Cortez-Valadez, M. y Flores-Lopez, N. S. (2018). Optical properties of silver, silver sulfide and silver selenide nanoparticles and antibacterial applications. *Materials Research Bulletin*, 99: 385-392. <https://doi.org/10.1016/j.materresbull.2017.11.015>
- Feng Lu, Yi Gong, Wenwen Ju, Feng Cheng, Kaiwei Zhang, Qi Wang, Wenjun Wang, Junbo Zhong, Quli Fan, y Wei Huang. (2019). Facile one-pot synthesis of mono-dispersed NIR-II emissive silver sulfide quantum dots. *Inorganic Chemistry Communications*, 106: 233-239. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2019.06.013>
- Jafari, Leila., Pourahman, Afshin y Asadpour, Leila. (2017). Rice husk based MCM-41 nanoparticles loaded with Ag_2S nanostructures by a green and room temperature method and its antimicrobial property. *Inorganic and Nano-Metal Chemistry*, 47(11): 1552-1559. <https://doi.org/10.1080/24701556.2017.1357609>
- Javidi, Javidi., Haeri, Azadeh., Shirazi, Farshad, Hosseini., Kobarfard, Farzad y Dashedzadeh, S. (2017). Synthesis, characterization, *in vivo* imaging, hemolysis, and toxicity of hydrophilic Ag_2S near-infrared quantum dots. *Journal of Cluster Science*, 28(1): 165-178. <https://doi.org/10.1007/s10876-016-1060-5>
- Huo, Pengwei., Liu, Chongyang., Wu, Dongyao., Guan, Jingru., Li, Jinze., Wang, Huiqin y Yuan, Shouqiu. (2018). Fabricated $\text{Ag}/\text{Ag}_2\text{S}$ /reduced graphene oxide composite photocatalysts for enhancing visible light photocatalytic and antibacterial activity. *Journal of industrial and engineering chemistry*, 57: 125-133. <https://doi.org/10.1016/j.jiec.2017.08.015>
- Ibrahim Khaleelullah, M. M. S., Dheivasigamani, T., Natarajan, P., Masuda, Y., Inami, W., Kawata, Y., y Hayakawa, Y. (2016). Size controlled synthesis of silver sulfide

- nanostructures by multi-solvent thermal decomposition method. *Journal of Crystal Growth*, 468: 119-124. <https://doi.org/10.1016/j.jcrysgr.2016.10.081>
- Iqbal, Tahir., Ali, Faisal., Khalid, N.R., Tahir, M. Bilal y Ijaz, Mohsin. (2019). Facile synthesis and antimicrobial activity of CdS-Ag₂S nanocomposites. *Bioorganic Chemistry*, 90: 103064. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.103064>
- Mohamed Mathar Sahib Ibrahim Khaleelullah, Thangaraju Dheivasigamani, Prakash Natarajan, Yuriko Masuda, Wataru Inami, Yoshimasa Kawata, Yasuhiro Hayakawa. (2017). Size controlled synthesis of silver sulfide nanostructures by multi-solvent thermal decomposition method. *Journal of Crystal Growth*, 468: 119-124. <https://doi.org/10.1016/j.jcrysgr.2016.10.081>
- Subramaniyan, Siva, Bola., Megarajan, Segan., Vijayakumar, Santhash., Mariappan, Mariappan y Anbazhagan, Veerappan. (2018). Evaluation of the toxicities of silver and silver sulfide nanoparticles against Gram-positive and Gram-negative bacteria. *IET nanobiotechnology*, 13(3): 326-331. <https://doi.org/10.1049/iet-nbt.2018.5221>
- Sadovnikov, S. I., Rempel, A. A., y Gusev, A. I. (2018). Nanostructured silver sulfide Ag₂S nanostructured lead, cadmium, and silver sulfides. En *Nanostructured lead, cadmium, and silver sulfides*. Suiza: Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-56387-9>
- Vardar Deniz Özkan, Aydin Sevtap, Hocaoglu İbrahim, Acar Havva Yağci y Basarın Nursen. (2018). Effects of silver sulfide quantum dots coated with 2-mercaptopropionic acid on genotoxic and apoptotic pathways *in vitro*. *Chemico-biological interactions*, 291: 212-219. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2018.06.032>
- Vardar Deniz Özkan, Aydin Sevtap, Hocaoglu İbrahim, Acar Havva Yağci y Basarın Nursen. (2019). An *in vitro* study on the cytotoxicity and genotoxicity of silver sulfide quantum dots coated with Meso-2, 3-dimercaptosuccinic Acid. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 16(3): 282-291. <https://doi.org/10.4274/tjps.galenos.2018.85619>
- Xiong, Ke., Li, Jun., Tan, Lei., Cui, Zhenduo., Li, Zhaoyang., Wu, Shuilin y Liu, Xiangmei. (2019). Ag₂S decorated nanocubes with enhanced near-infrared photothermal and photodynamic properties for rapid sterilization. *Colloid and Interface Science Communications*, 33: 100201. <https://doi.org/10.1016/j.colcom.2019.100201>
- Wiercigroch-Walkosz, Katarzyna., Cichos, Jakub., Wysokińska, Edyta., Rotko, Grzegorz., Kałas, Wojciech y Karbowiak, Mirosław. (2019). Near-infrared Ag₂S quantum dots loaded in phospholipid nanostructures: physical properties, stability and cytotoxicity. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 579: 123631. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2019.123631>
- Zhong, Yaping., Zou, Yibiao., Liu, Lingyan., Li, Ruohan., Xue, Fengfeng y Yi, Tao. (2020). pH-responsive Ag₂S nanodots loaded with heat shock protein 70 inhibitor for photoacoustic imaging-guided photothermal cancer therapy." *Acta Biomaterialia*. 115 (2020): 358-370. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.08.007>

Temática y alcance

Mundo Nano. Revista Interdisciplinaria en Nanociencias y Nanotecnología es una revista científica de acceso abierto revisada por pares, dirigida a especialistas en nanociencias y nanotecnología. Tiene como objetivo dar a conocer los principales resultados de investigación en el área, incluyendo sus implicaciones sociales, ambientales, éticas y legales. Por su naturaleza es una publicación de alcance internacional. Publica artículos exclusivamente de investigación y revisiones del campo de conocimiento de interés, escritos tanto en inglés como en español.

Se publica dos veces al año (los meses de enero y julio), en formato impreso y electrónico. Editada y patrocinada desde 2008 de forma ininterrumpida por la Universidad Nacional Autónoma de México.

Política de secciones

Editorial

Escrita por los integrantes del Comité Editorial y, cuando así corresponda, también por los editores invitados. Los textos aquí incluidos destacan las temáticas abordadas en cada fascículo, haciendo énfasis en las principales tendencias de investigación en el área. De igual forma, es un espacio donde se presentan los avances y logros de la revista, así como temas de interés editorial.

Artículos de revisión

Por invitación de los editores o del Comité Editorial. Versan sobre los avances y controversias en el campo de las nanociencias y la nanotecnología, con una amplia revisión bibliográfica, destacando puntos de vista analíticos. Su principal propósito es ofrecer una actualización integral acerca de los temas que trata la revista. Todas las colaboraciones solicitadas para esta sección serán sometidas a dictamen académico bajo la modalidad pares ciegos.

Artículos de investigación

Artículos de alto nivel producto de investigaciones originales e inéditas dentro del campo de las nanociencias y la nanotecnología, tomando en consideración sus implicaciones sociales, ambientales, éticas y legales. Hallazgos o resultados originales de proyectos de investigación que evidencien una postura teórica, metodología clara, resultados, discusión y conclusiones. Todas las colaboraciones dirigidas a esta sección serán sometidas a dictamen académico bajo la modalidad pares ciegos.

Dictamen editorial

Los autores que postulen un artículo para su posible publicación en *Mundo Nano* deberán remitir—completa y en su versión final— la documentación indicada en la sección [requisitos para la postulación de originales](#). Una vez que el equipo editorial acredite el cumplimiento de todos los requisitos de postulación, el texto será remitido a dictamen editorial el cual contempla las siguientes etapas:

1. Acreditar una revisión bajo la herramienta aprobada por el Comité Editorial para detección de plagio. Solo posterior a ello será posible continuar con las siguientes etapas del dictamen editorial.
2. Se verificará que el texto postulado guarde relación con el enfoque y alcance de la revista. No se considerarán

aquellos trabajos que no contemplen explícitamente como componente relevante la dimensión nano.

3. Se revisará que el texto cumpla con todas y cada una de las indicaciones de forma señaladas en los [requisitos para la postulación de originales](#) y [requisitos para la entrega de originales](#) así como en las [instrucciones para los autores](#).
4. Se revisará que la bibliografía a la que se recurre sea pertinente y actualizada, y que esté debidamente estandarizada según la norma Chicago ver: http://www.chicagomanualofstyle.org/tools_citationguide.html
5. De acuerdo con los lineamientos de política editorial aprobados por el Comité Editorial, se dará prioridad a los textos cuya bibliografía se entregue gestionada electrónicamente y con hipervínculos activos a los DOI respectivos, en todos los casos que así corresponda.

Una vez que el artículo postulado acredite el dictamen editorial, se notificará formalmente al autor de contacto el registro e inicio del proceso de dictamen académico.

Dictamen académico

Los artículos deberán acreditar favorablemente el proceso de dictamen académico el cual operará bajo la modalidad de doble revisión por pares ciegos, donde la identidad tanto de los autores como de los dictaminadores permanecerán en anonimato, para ello se tomarán en consideración los siguientes lineamientos:

1. Los artículos que acrediten el dictamen editorial serán enviados a académicos expertos en la misma área disciplinar y temática que las del texto postulado. Los revisores serán seleccionados de entre la cartera de árbitros—integrada por especialistas de instituciones nacionales e internacionales— quienes emitirán comentarios acerca de la pertinencia y calidad académica del texto propuesto y determinarán la factibilidad de la publicación del texto en cuestión.
2. Los dictaminadores tendrán bajo su responsabilidad revisar y analizar la pertinencia académica, teórica y metodológica de todos y cada uno los artículos que les sean asignados. Serán ellos los responsables de revisar la presencia explícita del apartado teórico-metodológico, así como su congruencia respecto del campo de estudios, la coherencia entre el aporte académico y la relevancia de los hallazgos descritos, así como la actualidad y oportunidad de la bibliografía a la que se recurre.
3. Todos los textos serán remitidos a dos expertos—adscritos a una institución distinta de la adscripción de los autores— quienes emitirán sus comentarios. En caso de discrepancia en los dictámenes, se recurrirá a un tercer evaluador para que dirima el desacuerdo.
4. Finalmente, con base en las recomendaciones de los revisores, la decisión de los editores de *Mundo Nano* será:
 - a. Recomendar su publicación sin modificaciones.
 - b. Recomendar su publicación con cambios menores, y que no hacen necesaria una segunda revisión por parte de los árbitros.
 - c. Condicionar su publicación a la realización de cambios importantes, lo que obliga a una nueva revisión por parte de los revisores. Este proceso se puede repetir hasta un máximo de tres rondas, si a este

punto el documento aún no es recomendado para su publicación, el artículo será rechazado sin opción a un nuevo envío.

d. No recomendar su publicación.

5. Para que un texto sea aprobado para su publicación es indispensable que al menos dos de los tres dictámenes sean positivos.
6. La dirección editorial garantizará, en todos los casos, que los dictámenes entregados a los autores contengan argumentos sólidos que respalden la decisión editorial.
7. Los resultados del proceso de dictamen académico serán inapelables en todas las circunstancias.
8. En caso de recibir observaciones, el autor tendrá un plazo de veintidós días naturales para hacer llegar al editor la nueva versión del trabajo. De hacerlo fuera de este plazo, el documento iniciará un nuevo proceso de dictamen.
9. El tiempo para que el documento sea turnado a dictamen estará en función del número de artículos en la lista de espera. Los árbitros, una vez recibido el artículo, tendrán cuatro semanas para realizar la revisión y entregar el resultado.
10. Los documentos aceptados iniciarán el proceso de edición (corrección de estilo, marcaje de metadatos, formación, maquetación, etc.), para, posteriormente, ser incluidos en el fascículo que corresponda, según la decisión de los editores responsables.
11. Una vez concluido el proceso editorial (corrección de estilo, marcaje de metadatos, formación y maquetación), la versión preliminar del texto será turnada a los autores para su última revisión y aprobación. Los autores tendrán un plazo de tres días naturales para la entrega del visto bueno, si no se entregaran comentarios en dicho plazo, la coordinación editorial de la revista asumirá que los autores han dado su aprobación tácita.

Política de acceso abierto

Los autores que publiquen en *Mundo Nano* aceptan las siguientes condiciones:

1. De acuerdo con la legislación de derechos de autor, *Mundo Nano, Revista Interdisciplinaria en Nanociencias y Nanotecnología* reconoce y respeta el derecho moral de los autores, así como la titularidad del derecho patrimonial, el cual será transferido —de forma no exclusiva— a la revista para su difusión en acceso abierto.
2. *Mundo Nano* no realiza cargos a los autores por enviar y procesar artículos para su publicación.
3. Todos los textos publicados por *Mundo Nano* —sin excepción— se distribuyen amparados bajo la licencia *Creative Commons 4.0 Atribución-No Comercial (CC BY-NC 4.0 Internacional)*, que permite a terceros utilizar lo publicado siempre que mencionen la autoría del trabajo y a la primera publicación en esta revista.
4. Los autores pueden realizar otros acuerdos contractuales independientes y adicionales para la distribución no exclusiva de la versión del artículo publicado en *Mundo Nano*, por ejemplo, incluirlo en un repositorio institucional o darlo a conocer en otros medios en papel o electrónicos, siempre que indique clara y explícitamente que el trabajo se publicó por primera vez en *Mundo Nano, Revista Interdisciplinaria en Nanociencias y Nanotecnología*.

5. Para todo lo anterior, los autores deben remitir el formato de carta-cesión de la propiedad de los derechos de la primera publicación debidamente requisitado y firmado. Este formato debe ser remitido en archivo PDF al correo: mundonano@unam.mx



Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons Reconocimiento-No Comercial 4.0 Internacional*.

Código de ética

Mundo Nano, Revista Interdisciplinaria en Nanociencias y Nanotecnología se suscribe al código de ética para la actuación y desempeño de los actores involucrados en el proceso de publicación de esta revista (editores, comité editorial, autores y revisores) establecidos por el Comité de Ética para Publicaciones (COPE, por sus siglas en inglés) y disponible en <https://publicationethics.org/resources/code-conduct>

Detección de plagio

En *Mundo Nano, Revista Interdisciplinaria en Nanociencias y Nanotecnología* se utiliza un *software* especializado para la detección de plagio. Los textos recibidos serán sometidos a revisión antes de enviarlos a dictamen editorial y académico, se rechazarán si el porcentaje de similitud con otro texto publicado o disponible en internet sea superior a 50%.

Si se detecta o sospecha el uso de información redundante o duplicada en un texto postulado, el procedimiento a seguir es el que COPE resume en el siguiente diagrama: <https://publicationethics.org/files/Spanish%20%281%29.pdf>

Preservación de archivos

Esta revista utiliza el sistema LOCKSS para crear un sistema de almacenamiento distribuido entre las bibliotecas participantes y permite la creación de archivos permanentes en la revista con fines de conservación y restauración ver más: <https://www.lockss.org/>

Lineamientos y buenas prácticas editoriales

Estos lineamientos hacen referencia a las políticas de buenas prácticas editoriales del COPE y disponible en: <http://publicationethics.org/resources/guidelines>

Funciones y responsabilidades del Comité Científico

- Promover entre la comunidad académica nacional e internacional la postulación de trabajos para su publicación en la revista.
- Sugerir lineamientos académicos para actualizar la política editorial de la revista.
- Promover la difusión de la revista en medios académicos nacionales e internacionales.
- Participar como dictaminadores de trabajos recibidos para su publicación o recomendar a otros expertos como dictaminadores.

Funciones del Comité Editorial

- Promover entre la comunidad académica nacional e internacional la postulación de trabajos para su publicación en la revista.

- Apoyar en la selección de los dictaminadores para los trabajos recibidos, así como deliberar sobre las mejores opciones de dictaminadores en casos necesarios.
- Decidir sobre la pertinencia de publicación de los materiales recibidos, apoyándose en los dictámenes de expertos.
- Aprobar el contenido propuesto para cada número de la revista.
- Revisar y evaluar cada número publicado.
- Colaborar con las instancias correspondientes para mantener la periodicidad establecida para la publicación.

Funciones y responsabilidades del editor en jefe y editores

- Coordinar las acciones conducentes al cumplimiento de los objetivos de la revista.
- Procurar un alto nivel académico en el contenido que se publica.
- Recibir los trabajos propuestos para su publicación y solicitar los dictámenes académicos.
- Vigilar el cumplimiento de las recomendaciones de los dictaminadores.
- Informar a los autores la fase del proceso editorial en la que se encuentre el texto enviado.
- Informar al Comité Editorial sobre el proceso de arbitraje de todos los materiales recibidos, cuidando la confidencialidad
- Proponer al Comité Editorial el contenido de cada número de la revista, a partir de los textos que estén corregidos y aprobados al momento.

Funciones y responsabilidad del editor asociado

- Coordinar el proceso de dictamen editorial.
- Planificar y coordinar el proceso de producción editorial de la revista.
- Supervisar el procesamiento técnico de los materiales aprobados por el Comité Editorial, una vez que han cubierto los requisitos académicos establecidos.
- Supervisar la corrección de estilo y la calidad técnica de la revista.
- Colaborar para mantener la periodicidad establecida para la publicación de la revista y para que la difusión y distribución de cada número inicie durante el primer mes del periodo correspondiente.

Responsabilidades de los autores

- Atender los requisitos de publicación de la revista relativos a: originalidad, que el texto sea inédito, pertinencia.
- Presentar sus resultados con honestidad y sin mentira, falsificación o manipulación de datos.
- Asumir la responsabilidad colectiva, si es el caso, para el trabajo presentado y publicado.
- Las fuentes de financiamiento y los conflictos de intereses pertinentes deben señalarse en el artículo.
- Citar el trabajo de los demás con precisión y sólo referir publicaciones utilizadas en el texto.
- Los autores deben informar a los editores si los resultados han sido publicados con anterioridad o si varios informes o análisis múltiples de un mismo conjunto de datos están bajo consideración para su publicación en otro lugar. Los autores deben proporcionar copias de las publicaciones o trabajos afines presentados a otras revistas.

Responsabilidades de los dictaminadores

- Aceptarán la revisión de textos que se ajusten a su área de especialidad, con el fin de realizar una evaluación adecuada.
- Declararán desde el inicio del proceso si existe conflicto de interés. Si se tiene sospecha de la identidad del autor(es), notificar a la revista si este conocimiento plantea cualquier posible conflicto de intereses.
- Rechazarán la revisión de inmediato si no le es posible entregarla en el plazo acordado.
- Emitirán su evaluación basándose en la originalidad, la contribución del artículo a la temática, la metodología empleada, la pertinencia y actualidad de la bibliografía utilizada; el estilo, la coherencia y la calidad en la estructura y en la redacción del texto.
- Informarán a la revista, de inmediato, si durante la evaluación encuentran o descubren que no tienen la experiencia necesaria para evaluar todos los aspectos del texto.
- Sus críticas serán objetivas, específicas y constructivas.
- Definirán con claridad la aprobación, rechazo o condicionamiento del texto.
- Emitirán su evaluación en el plazo acordado.
- Respetarán la confidencialidad durante y después del proceso de evaluación.
- No utilizarán contenido del texto revisado o en revisión.
- No involucrarán a otras personas en la revisión que les fue solicitada.
- Comunicarán a la revista si detectan similitud del texto con otro que hayan revisado o si identifican cualquier tipo de plagio.
- No se permite transferir la responsabilidad de realizar un dictamen a ninguna otra persona, asistente o colaborador.

Registro en directorios y bases de datos de contenido científico

 DOAJ DIRECTORY OF OPEN ACCESS JOURNALS	Directory of Open Access Journals
	Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal (Latindex-Catálogo)
	Red Iberoamericana de Innovación y Conocimiento Científico (REDIB)
	Índice de Revistas Latinoamericanas en Ciencias (PERIÓDICA)
	Bibliografía Latinoamericana (Biblat)
	Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología
	Scientific Electronic Library Online

Envíos online

¿Ya cuenta con nombre de usuario/contraseña para *Mundo Nano. Revista Interdisciplinaria en Nanociencia y Nanotecnología*?

VAYA A IDENTIFICACIÓN

¿Necesita un nombre de usuario/a/contraseña?

VAYA A REGISTRO

Es necesario registrarse e identificarse para poder enviar artículos online y para comprobar el estado de los envíos.

Requisitos para la postulación de originales

Los artículos que sean postulados para su posible publicación en *Mundo Nano. Revista Interdisciplinaria en Nanociencia y Nanotecnología* deberán remitir la siguiente documentación completa y en su versión final a través de la interfase Open Journal Systems. No se aceptarán postulaciones que no sean enviadas por este medio:

1. **Carta de originalidad y no postulación simultánea**, esta carta también debe ser llenada con los datos del autor o autores, y, en el caso de artículos con dos o más autores, se deben proveer los datos de todos y cada uno de ellos. Se deberá identificar al autor que firma como responsable del texto, así como al autor de correspondencia.
2. **Formato de cesión de derechos patrimoniales**, debe ser llenado y firmado con los datos del autor o autores. En el caso de artículos con dos o más autores, se deben proveer los datos de todos y cada uno de ellos, y se deberá identificar al autor que firma como responsable del texto, así como al autor de correspondencia.
3. Anexar el contenido completo del artículo que se postula y los archivos adicionales, en su versión final. No se aceptarán cambios una vez iniciado el proceso.

Requisitos para la entrega de originales

Para la entrega del material se deberán tomar en consideración los siguientes criterios:

1. **Página de presentación**: se deberá anotar el título del artículo, el cual deberá ser corto y atractivo; el nombre del autor —o autores— y una breve semblanza curricular de no más de tres líneas. Se deberán indicar las instituciones de adscripción de cada autor, con las direcciones postales y electrónicas, así como los números telefónicos. En esta página también se deberá precisar al autor que firma como responsable del texto, así como al autor de correspondencia.
2. Entregar el contenido textual en archivos en formato electrónico para procesador de textos, sin clave de contraseña (el envío de archivos en PDF no es pertinente para el proceso editorial).
3. Entregar fotografías e imágenes en archivos electrónicos en formato jpg (o compatible) con al menos 300 dpi de resolución. Es indispensable anexar las gráficas, tablas o cuadros en hoja de cálculo por separado. Las imágenes de gráficas, cuadros o tablas no son pertinentes para el proceso editorial.
4. Contar con los derechos de reproducción del material gráfico, imágenes, fotografías, obra artística, etcétera, ya sea por parte del propio autor (autores), o bien de terceros.
5. Una vez cumplidos los requisitos de postulación el texto será remitido a **Dictamen Editorial**.

Instrucciones para autores

1. **Naturaleza de los trabajos**: las contribuciones que se reciban para su eventual publicación deben ser resultados originales derivados de un trabajo académico de alto nivel. Solo se aceptarán documentos vinculados con la nanociencia y la nanotecnología, incluyendo abordajes que destaquen sus implicaciones sociales, ambientales, éticas y legales, con la condición de presentar de manera explícita y detallada las estrategias teórico-metodológicas a las que se recurre y enfatizar los hallazgos producto de su aplicación.
2. **Extensión y formato**: los artículos de investigación podrán tener una extensión de entre 8,000 y 10,000 palabras, y las revisiones de entre 5,000 y 8,000 palabras. Deberán estar escritos en procesador de textos, en tamaño carta con márgenes de 2.54 centímetros, Times New Roman de 12 puntos, interlineado doble, sin espacio entre párrafos. Las páginas deberán estar foliadas desde la primera hasta la última en el margen inferior derecho. La extensión total incluye abordaje textual, bibliografía, tablas, gráficas, figuras, imágenes y todo material adicional.
3. **Exclusividad**: los trabajos enviados a *Mundo Nano* deberán ser inéditos y sus autores se comprometen a no someterlos simultáneamente a la consideración de otras publicaciones, por lo que es necesario adjuntar este documento: **Carta de originalidad y no postulación simultánea**.
4. **Coautorías**: de acuerdo con la política editorial y respecto de la autoría colectiva, se aceptarán como máximo cuatro autores, si se postularan artículos con más autores se deberá justificar la razón y naturaleza de la coautoría, quedando a juicio del Comité Editorial la aceptación o rechazo editorial del documento. En todos los casos se deberá indicar el tipo de participación de cada uno de los autores. Por ningún motivo se aceptará cambio en el orden en que fueron presentados los autores al momento de la postulación, y no será posible omitir ni agregar ningún autor que no hubiese sido señalado desde el inicio, por lo que será necesario identificar dicha información en los datos de registro.
5. **Frecuencia de publicación**: cuando un autor ha publicado en *Mundo Nano*, deberá esperar un año para publicar nuevamente.
6. **Idiomas de publicación**: se recibirán textos escritos tanto en español como en inglés.
7. **ID Autores**: es indispensable que todos y cada uno de los autores proporcionen su número de identificador normalizado ORCID. Para mayor información ingresar a www.orcid.org
8. **Institución de adscripción**: es indispensable señalar la institución de adscripción y país de todos y cada uno de los autores, evitando el uso de siglas o acrónimos. Se debe evitar la traducción de los nombres de instituciones.
9. **Anonimato en la identidad de los autores**: los artículos no deberán incluir en el cuerpo del artículo, ni en las notas a pie de página información que revele su identidad, ello con el fin de asegurar una evaluación anónima por parte de los pares académicos que realizarán el dictamen. Si es preciso, dicha información podrá agregarse una vez que se acredite el proceso de revisión por pares.
10. **Estructura de los artículos**: los artículos incluirán una introducción que refleje con claridad los antecedentes

del trabajo, el método o estrategia de análisis a la que se recurre, discusión, resultados, conclusiones y bibliografía. Si así lo consideran los autores se podrán presentar secciones y apartados propiamente jerarquizados y diferenciados solo con el uso de tipografía (sin usar números arábigos o romanos).

11. **Título:** el título del artículo de máximo 15 palabras deberá estar en español e inglés y deberá expresar de manera clara, concisa y descriptiva el contenido.
12. **Resumen y abstract:** deberá integrarse un resumen en español e inglés, de máximo 150 palabras, donde se describa el tema, propósito y resultados principales del trabajo. Se recomienda que el resumen responda a los siguientes temas: pregunta a la que responde el texto, marco o perspectiva teórica asumida, metodología empleada y principales hallazgos.
13. **Palabras clave y keywords:** se deberá incluir una lista de 3 a 5 palabras clave en español e inglés.
14. **Uso de siglas y acrónimos:** para el uso de acrónimos y siglas en el texto, la primera vez que se mencionen, se recomienda escribir el nombre completo al que corresponde y enseguida colocar la sigla entre paréntesis. Ejemplo: Petróleos Mexicanos (Pemex), después solo Pemex.
15. **Anexos y apéndices:** los artículos no incluirán anexos o apéndices, para ese caso se sugiere al autor el depósito de los mismos en repositorios de datos y, en su caso, indicar el DOI correspondiente para consulta.
16. **Notas:** las notas deberán indicarse a pie de página, estar numeradas y ser las estrictamente necesarias. Las notas a pie de página se reservarán para ampliaciones al texto o aclaraciones del/la autor/a, no podrán utilizarse para indicar bibliografía con locuciones latinas.
17. **Tablas y figuras:** se incluirán al final del artículo con la anotación precisa para su inclusión en el lugar donde son mencionados en el texto. Por ejemplo: Aquí tabla 1. La numeración de las tablas será consecutiva, en orden ascendente y con números arábigos. De igual manera el título se ubicará en la parte superior y la fuente completa a pie de tabla. Los autores tendrán la obligación de revisar que la fuente de todas las tablas y figuras esté indicada en la bibliografía final.
18. **Elementos gráficos:** todos los elementos gráficos, esquemas, mapas, etc., se nombrarán Figuras y tendrán una numeración consecutiva en números arábigos. El título se ubicará en la parte superior y la fuente completa a pie de cada figura. El autor tendrá la obligación de revisar que las fuentes de todas las figuras estén indicadas en la bibliografía final. Además de incluirlos en el artículo, todo elemento gráfico se entregará en archivo independiente en formato jpg (o compatible), con una resolución mínima de 300 dpi. Si las gráficas son elaboradas en Microsoft Excel, se deberá anexar el archivo fuente.
19. **Información adicional:** los artículos no incluirán epígrafes ni dedicatorias.
20. **Las referencias y citas bibliográficas:** al final del artículo deberán indicarse todas y cada una de las fuentes citadas en el cuerpo del texto (incluyendo notas, fuentes de las tablas y figuras). El autor debe revisar cuidadosamente que no haya omisiones ni inconsistencias entre las obras citadas y la bibliografía. Se incluirán en la lista de referencias solo las obras citadas en el cuerpo y notas del artículo. La bibliografía deberá presentarse estandarizada recurriendo a la norma Chicago, tomando como guía los siguientes ejemplos:

Artículos en revistas (no se abrevien los títulos ni de los artículos ni de las revistas):

- Takeuchi, N. 1998. Cálculos de primeros principios: un método alternativo para el estudio de materiales. *Ciencia y Desarrollo*, 26(142): 18.
- Libros:
 - Delgado, G. C. 2008. *Guerra por lo invisible: negocio, implicaciones y riesgos de la nanotecnología*. México: CEIICH, UNAM.
- Internet:
 - NobelPrice.org. 2007. The Nobel Prize in Physics 1986. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/physics/laureates/1986/press.html

Estos lineamientos fueron aprobados por el Comité Científico y el Comité Editorial de *Mundo Nano*. *Revista Interdisciplinaria en Nanociencias y Nanotecnología*, el día 12 de febrero de 2018, y se reflejará en los contenidos que se publiquen a partir de 2019).

Lista de comprobación de preparación de envíos

Como parte del proceso de envío, se les requiere a los autores que indiquen que su envío cumpla con todos los siguientes elementos, y que acepten que envíos que no cumplan con estas indicaciones pueden ser devueltos al autor.

1. El envío no ha sido publicado previamente ni se ha enviado previamente a otra revista (o se ha proporcionado una explicación en Comentarios al / a la editor/a).
2. El archivo enviado está en procesador de palabras, sin contraseña de lectura.
3. Se han añadido direcciones web para las referencias donde ha sido posible.
4. El texto tiene interlineado simple; el tamaño de fuente es 12 puntos; se usa cursiva en vez de subrayado (exceptuando las direcciones URL); y todas las ilustraciones, figuras y tablas están dentro del texto en el sitio correspondiente y no al final del texto.
5. El texto cumple con los requisitos bibliográficos y de estilo indicados en las instrucciones para autores, que se pueden encontrar en "Acerca de la revista".
6. Si está enviando a una sección de la revista que se revisa por pares, tiene que asegurarse de que las instrucciones en garantizar una evaluación por pares anónima han sido seguidas.

Declaración de privacidad

Los nombres y direcciones de correo-e introducidos en esta revista se usarán exclusivamente para los fines declarados por esta revista y no estarán disponibles para ningún otro propósito u otra persona.

Garantizar una evaluación por pares anónima

Para asegurar la integridad de la evaluación por pares anónima para el envío a la revista, se debe intentar que los autores y los revisores desconozcan sus identidades entre ellos. Esto implica que los autores, editores y revisores (los cuales suben documentos como parte de su revisión) comprueben si los siguientes pasos se han seguido cuidadosamente en cuanto al texto y las propiedades del archivo:

1. Los autores del documento han eliminado sus nombres del texto, con "Autor/a" y el año que se usa en las referencias y en las notas a pie de página, en vez del nombre de los autores/as, el título del artículo, etcétera.
2. En los documentos de Microsoft Office, la identificación del autor también debe eliminarse de las propiedades del archivo.

Para **Microsoft 2003** y versiones previas, y versiones de Word de **Macintosh**:

- Seleccione en el menú Archivo: Guardar como > Herramientas (u Opciones en Mac) > Seguridad > Eliminar información personal en las propiedades del archivo al guardar > Guardar.

Para **Macintosh Word 2008** (y futuras versiones):

- En el menú "Archivo" seleccione "Propiedades".
- En la pestaña "Resumen" elimine la información identificativa de todos los campos.
- Guarde el archivo.

Para **Microsoft 2007** (Windows):

- Haga clic en el botón de Office en la esquina superior izquierda de la aplicación Office
- Seleccione "Preparar" en el menú "Opciones".
- Seleccione "Propiedades" para el menú "Opciones" de "Preparar".

- Elimine toda la información de los campos de propiedades del documento que aparecen debajo del menú principal de opciones.
- Guarde el documento y cierre la sección de campos de propiedades del documento.

Para **Microsoft 2010** (Windows):

- En el menú "Archivo" seleccione "Preparar para compartir".
- Haga clic en el icono "Comprobación de problemas".
- Haga clic en el icono "Inspeccionar documento".
- Desmarque todas las casillas excepto "Propiedades del documento e información personal".
- Ejecute el inspector de documento, el cual realizará una búsqueda en las propiedades del documento e indicará si algún campo de propiedades del documento contiene alguna información.
- Si el inspector de documento encuentra información se lo notificará y le dará la opción "Eliminar todo", en la cual tendrá que hacer clic para eliminar todas las propiedades del documento y la información personal.

Para archivos **PDF**:

- En los PDFs, los nombres de los autores/as también deben ser eliminados de las propiedades del documento que se encuentran debajo de Archivo en el menú principal de Adobe Acrobat.

