

Nanopartículas metálicas, aliadas para combatir infecciones causadas por hongos

Rodrigo Ramos-Hernández^{1*} , Alma Vázquez-Durán^{1,2} , Abraham Méndez-Albores¹ 

¹Unidad de Investigación Multidisciplinaria L14-A1 (Ciencia y Tecnología de Materiales), Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México, Cuautitlán Izcalli 54714, México. ²Laboratorio de Físicoquímica (L414) Campo 1, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México, Cuautitlán Izcalli 54714, México.

Email de autores para correspondencia: *rodrigo.ramos.hernandez@outlook.com

Recibido: 13 junio 2024. **Aceptado:** 25 septiembre 2024

RESUMEN

La nanotecnología es un campo de la ciencia que utiliza materiales a escala nanométrica (1-100 nanómetros), conocidos como nanomateriales. Entre estos se encuentran las nanopartículas (NPs) metálicas. Gracias a su tamaño, las NPs metálicas presentan propiedades fisicoquímicas únicas, permitiendo interacciones específicas con moléculas y superficies, además de poseer propiedades ópticas, electrónicas y biológicas. En medicina, son valiosas por su actividad anticáncer, antiinflamatoria, antimicrobiana y antifúngica.

Por otro lado, la resistencia de algunas especies de hongos a los tratamientos convencionales ha impulsado la búsqueda de alternativas. Recientemente, las NPs metálicas han atraído la atención de la comunidad científica como una opción para el control y tratamiento de afecciones fúngicas. Este artículo describe qué son las NPs, cómo se obtienen y cómo las NPs metálicas atacan a los hongos, además de la investigación que se realiza en México sobre este tema.

Palabras clave: Afecciones fúngicas; antifúngico; nanopartículas metálicas.

ABSTRACT

Nanotechnology is a field of science that utilizes materials at the nanometric scale (1-100 nanometers), known as nanomaterials. Among these are metallic nanoparticles (NPs). Due to their size, metallic NPs exhibit unique physicochemical properties, allowing specific interactions with molecules and surfaces, in addition to possessing optical, electronic, and biological properties. In medicine, they are valuable for their anticancer, anti-inflammatory, antimicrobial, and antifungal activities.

Moreover, the resistance of some fungal species to conventional treatments has driven the search for alternatives. Recently, metallic NPs have attracted the attention of the scientific community as an option for the control and treatment of fungal infections. This article describes what NPs are, how they are obtained, and how metallic NPs attack fungi, as well as the research being conducted in Mexico on this topic.

Keywords: Fungal infections; antifungal; metal nanoparticles.

INTRODUCCIÓN

Al escuchar la palabra "nanotecnología", es común que el primer pensamiento sea la impresionante armadura nanotecnológica de Ironman (el personaje de las películas). Sin embargo, en la actualidad, esta tecnología aún está lejos de ser una realidad. Por lo tanto, es útil comenzar con una definición de nanotecnología. Según la National Nanotechnology Initiative (NNI) de Estados Unidos, la nanotecnología se refiere al control de la materia a escala nanométrica, es decir, tamaños que varían entre 1 y 100 nanómetros [1]. Comprender esta escala tan diminuta puede resultar complicado, ya que un nanómetro equivale a dividir un milímetro en un millón de partes. Un ejemplo donde se puede usar esta unidad de medida es el cabello humano, que se sitúa entre 80,000 y 100,000 nanómetros.

Las nanopartículas metálicas en contexto

Definido el concepto de nanotecnología, es momento de abordar qué es un nanomaterial. Este término se escucha con frecuencia en la vida cotidiana, así como en películas y series; un ejemplo de ello son las nanofibras

mencionadas en la reciente serie de Netflix "El problema de los tres cuerpos". Para definir un nanomaterial, se puede retomar lo mencionado anteriormente y establecer que se trata de un material cuyo tamaño oscila entre 1 y 100 nanómetros (nm). Algunos ejemplos de nanomateriales son los nanotubos de carbono, los puntos cuánticos (conocidos en inglés como *quantum dots*), las nanofibras y los nanoalambres.

Dentro de los nanomateriales, se encuentran, las nanopartículas (NPs) metálicas. En este caso, existen dos definiciones válidas y aceptadas de lo que es una nanopartícula: la International Organization for Standardization (ISO) establece que es todo aquel material que tiene dimensiones menores a 100 nm [2]. En contraste, la Comisión de la Unión Europea (EUC) estableció que es "un material natural, incidental o manufacturado que contiene partículas, como agregado o como aglomerado y donde, para el 50% o más de las partículas en la distribución de tamaño numérico, una o más dimensiones externas se encuentran en el rango de 1 a 100 nm" [3].

Debido a su tamaño nanométrico, las NPs



metálicas presentan diversas propiedades fisicoquímicas, como una gran área superficial en relación con su volumen, lo que les permite interactuar eficazmente con moléculas y superficies. Este tipo de nanopartículas, exhiben propiedades ópticas y electrónicas únicas que dependen de su tamaño y forma [4]. Por ejemplo, la resonancia de plasmón superficial (SPR) permite una fuerte interacción con la luz, lo que hace posible su uso en sensores ópticos. Por otro lado, su alta conductividad eléctrica las hace ideales para aplicaciones en electrónica en la obtención de pastas conductoras y recubrimientos. Estas propiedades hacen que las NPs sean extremadamente versátiles y útiles en una amplia gama de aplicaciones tecnológicas y científicas.

Además de las propiedades fisicoquímicas y electrónicas mencionadas anteriormente, las nanopartículas metálicas también presentan propiedades biológicas de gran interés en el campo de la medicina. Entre estas propiedades se incluyen su actividad anticancerígena, antiinflamatoria, antimicrobiana y antifúngica, lo que las hace prometedoras para diversas aplicaciones terapéuticas [5].

Los hongos y las infecciones que éstos pueden llegar a causar

Los hongos, también conocidos como moho o levaduras, son un grupo de organismos

eucariotas. Estos organismos crecen en forma de aglomerados compuestos por micelios, que son redes de filamentos llamados hifas. Un ejemplo común de esto es el moho que a veces se forma sobre las tortillas o los jitomates. A diferencia de las plantas, los hongos no tienen capacidad fotosintética, lo que significa que no pueden producir su propio alimento a partir de la luz solar. En su lugar, obtienen nutrientes mediante la secreción de enzimas digestivas que descomponen la materia orgánica externa, la cual luego es absorbida.

Si bien, existe una gran diversidad de hongos, solo algunos pueden afectar la salud humana. Las afecciones por hongos pueden incluir infecciones superficiales, cutáneas, subcutáneas, nasales y sistémicas con diversos grados de severidad [6]. Son varios los trastornos que pueden llegar a causar en los humanos. En la Tabla 1, se detallan algunas afecciones que algunos hongos pueden provocar en la salud humana [7-10].

En la figura 1 se muestra una fotografía del hongo *Candida albicans* en agar SDA, tras ser incubado a 37 °C durante 24 horas.

Si bien existen varios tratamientos contra las infecciones provocadas por hongos, en los últimos años, varias especies han logrado desarrollar resistencia contra éstos. Por esta razón, es necesario desarrollar otras alternativas para su combate.

Tabla 1. Algunos hongos y sus principales afectaciones en la salud humana.

Tipo de Hongo (Nombre Científico)	Afecciones en la Salud Humana
<i>Candida albicans</i>	Candidiasis oral y genital, infecciones sistémicas
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Aspergilosis pulmonar, sinusitis fúngica
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Meningitis criptocócica, infecciones pulmonares
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Histoplasmosis, infecciones pulmonares
<i>Trichophyton rubrum</i>	Tiña, onicomicosis (infecciones de las uñas)
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Neumonía por <i>Pneumocystis</i> (PCP), especialmente en pacientes inmunocomprometidos
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	Blastomicosis, infecciones pulmonares y cutáneas
<i>Coccidioides immitis</i>	Coccidioidomicosis (fiebre del valle), infecciones pulmonares
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	Paracoccidioidomicosis, infecciones pulmonares y cutáneas
<i>Sporothrix schenckii</i>	Esporotricosis, infecciones cutáneas y linfáticas
<i>Mucor spp.</i>	Mucormicosis, infecciones rinocerebrales y pulmonares
<i>Fusarium spp.</i>	Fusariosis, infecciones cutáneas y oculares
<i>Malassezia furfur</i>	Pitiriasis versicolor, dermatitis seborreica
<i>Microsporum canis</i>	Tiña capitis, tiña corporis
<i>Rhizopus spp.</i>	Mucormicosis, infecciones rinocerebrales y pulmonares

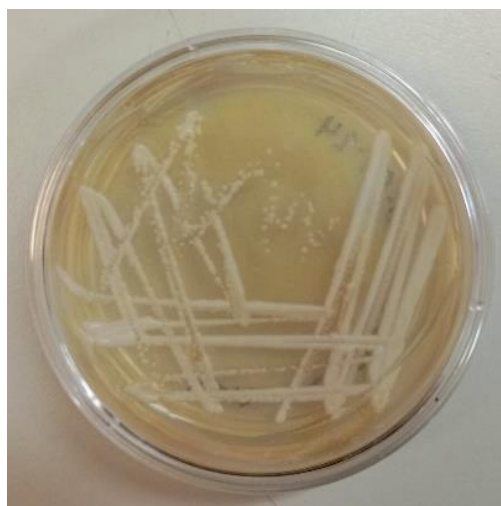


Figura 1. Colonias de *Candida albicans* sobre agar SDA (Fuente: R. Ramos Hernández).

Las NPs metálicas vs los hongos

La cuestión que surge en este punto es: ¿Cómo logran las NPs metálicas eliminar a los hongos? La respuesta a esta pregunta es compleja, ya que involucra una serie de factores interrelacionados. Entre estos factores se encuentran la distribución de tamaños de las nanopartículas, su morfología, la composición química, el grado de cristalinidad y el estado de aglomeración. Además, intervienen diversos aspectos químicos que pueden influir en la eficacia antifúngica de las nanopartículas. Cada uno de estos parámetros puede afectar de manera significativa la interacción entre las nanopartículas y los hongos, determinando así su capacidad para inhibir o eliminar el crecimiento fúngico.

Las nanopartículas metálicas interactúan con las células fúngicas a través de varios mecanismos complejos. Debido a su tamaño nanométrico y su elevada relación superficie-volumen, estas nanopartículas pueden liberar iones metálicos en el entorno celular. Estos iones metálicos tienen la capacidad de unirse a grupos funcionales específicos en las proteínas de las células del hongo. Esta unión puede alterar significativamente las funciones de las proteínas, afectando procesos críticos para la viabilidad celular [11].

Entre las proteínas afectadas se encuentran las proteínas de membrana, como las bombas de iones y los canales iónicos, que son esenciales para mantener el equilibrio osmótico y iónico de la célula. La alteración de estas proteínas puede desestabilizar el transporte de sustancias

a través de la membrana celular, lo que lleva a una pérdida de viabilidad celular. Además, las proteínas enzimáticas involucradas en la síntesis de la pared celular y en la reparación del ADN también pueden ser afectadas, comprometiendo la integridad estructural y la capacidad de replicación del hongo [11].

Este mecanismo de acción es fundamental para la eficacia antifúngica de las nanopartículas metálicas, ya que la interrupción de estas funciones críticas puede llevar a la muerte celular.

Varios han sido los metales utilizados en la síntesis de nanopartículas, como plata (Ag), cobre (Cu), zinc (Zn), selenio (Se), níquel (Ni), paladio (Pd), hierro (Fe).

En general, las nanopartículas de plata (AgNPs) son las más investigadas y utilizadas debido a su amplio espectro de actividades biológicas. Además de su efecto antifúngico, las AgNPs han demostrado ser efectivas contra una variedad de microorganismos, incluyendo bacterias y virus, y también han mostrado potencial en el tratamiento del cáncer [12]. Por otro lado, las nanopartículas de cobre (CuNPs) son una alternativa más económica en comparación con las AgNPs, principalmente porque el cobre es un material más accesible y de menor costo [13].

Numerosos estudios han evaluado diversos parámetros de las nanopartículas (NPs) y su relación con el efecto antifúngico. Por ejemplo, se ha encontrado que las nanopartículas esféricas pueden penetrar las células fúngicas con mayor facilidad en comparación con otras

formas geométricas, como las triangulares u octaédricas [14]. La concentración de las nanopartículas también es un factor crucial, ya que no todas las especies de hongos son susceptibles a las mismas concentraciones (número de partículas por mililitro). Es decir, una especie puede requerir una menor concentración de NPs para ser afectada, mientras que otra puede necesitar una concentración significativamente mayor [15]. En la Tabla 2 se resumen algunos trabajos que utilizan nanopartículas metálicas contra diferentes tipos de hongos.

Además, la ruta de síntesis de las nanopartículas influye en su eficacia antifúngica. En algunos casos, la síntesis que utiliza extractos de plantas ha demostrado ser más efectiva en comparación con los métodos físicos o químicos tradicionales [22].

México en la investigación y desarrollo de NPs metálicas como antifúngico

Una búsqueda rápida en Scopus (www.scopus.com) utilizando las palabras clave “metallic nanoparticles AND antifungal” revela un aumento significativo en la actividad investigadora durante la última década en lo que al tema refiere. El número de estudios reportados ha aumentado de 6 en 2014 a 59 artículos en 2023, con 22 artículos ya publicados en lo que va de 2024. Esta tendencia subraya la creciente relevancia e importancia de este tema dentro de la comunidad científica internacional. De los trabajos reportados en lo que va del 2024, los tres artículos más citados se enfocan en el uso de extractos de plantas para obtener nanopartículas metálicas usando química verde.

Tabla 2. Algunos reportes encontrados en la literatura que emplean nanopartículas metálicas, su forma, tamaño y mínima concentración inhibitoria (MIC) contra diferentes tipos de hongos.

Tipo de Nanopartícula	Forma	Tamaño (nm)	MIC (µg/mL)	Especie de Hongo tratada
AgNPs [16]	Esférica	10-20	5-10	<i>Aspergillus niger</i>
AgNPs [17]	Esférica	15-25	8-12	<i>Aspergillus flavus</i>
AgNPs [18]	Esférica	20-30	10-15	<i>Fusarium oxysporum</i>
CuNPs [19]	Esférica	20-50	15-20	<i>Fusarium solani</i>
CuNPs [19]	Esférica	25-35	12-18	<i>Neofusicoccum sp.</i>
CuNPs [19]	Esférica	30-40	10-15	<i>Fusarium oxysporum</i>
ZnO NPs [20]	Esférica	20-30	10-20	<i>Candida albicans</i>
ZnO NPs [21]	Esférica	25-35	15-25	<i>Aspergillus fumigatus</i>



De resaltar es el hecho de que México se encuentra en la vanguardia de la investigación sobre el tema, ya que nos posicionamos en el top 7 de publicaciones científicas por país, estando encima de países como China (top 8) y Estados Unidos (top 10). En el Laboratorio 14 “Ciencia y Tecnología de Materiales” de la Unidad de Investigación Multidisciplinaria de la UNAM-FES Cuautitlán, nos enfocamos en el desarrollo de metodologías prácticas, sencillas, y económicas para la síntesis de nanopartículas metálicas y de óxidos metálicos como Au, Ag y Cu, Pd, Pt, ZnO. Algunas de estas NPs han sido probadas contra algunas especies de hongos con resultados alentadores.

CONCLUSIÓN

Las nanopartículas metálicas (NPs) son prometedoras en la lucha contra infecciones fúngicas debido a sus propiedades únicas y su capacidad de interactuar con células fúngicas. La investigación en este campo ha crecido notablemente en la última década, destacando su relevancia en aplicaciones médicas. Es crucial continuar investigando para comprender mejor sus mecanismos de acción, optimizar sus propiedades antifúngicas y minimizar efectos tóxicos. La exploración de nuevas rutas de síntesis, como el uso de extractos de plantas, podría ofrecer métodos más sostenibles. Estos estudios futuros podrían proporcionar soluciones para infecciones fúngicas resistentes y abrir nuevas vías de desarrollo en medicina, incluyendo tratamientos para otras enfermedades infecciosas y aplicaciones

oncológicas. Las perspectivas de investigación en nanopartículas metálicas son amplias y prometedoras, con potenciales beneficios significativos para la salud pública.

CONFLICTO DE INTERESES

No existen conflictos de interés por parte de los autores.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Dirección General de Asuntos de Personal Académico (DGAPA) de la UNAM.

REFERENCIAS

- [1]. NNI, About Nanotechnology | National Nanotechnology Initiative. (n.d.). Disponible en: <https://www.nano.gov/about-nanotechnology>
- [2]. ISO/TS 80004-2:2015(en), Nanotechnologies — Vocabulary — Part 2: Nano-objects. (n.d.). Disponible en: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:ts:80004:-2:ed-1:v1:en>
- [3]. European Comision, Chemicals: Commission revises the definition of nanomaterials. (2022, June 10). Environment. Disponible en: https://environment.ec.europa.eu/news/chemicals-commission-revises-definition-nanomaterials-2022-06-10_en
- [4]. Abou El-Nour KMM, Eftaiha AA, Al-Warthan A, Ammar RA. Synthesis and

applications of silver nanoparticles. *Arabian Journal of Chemistry*, 2010; 3(3): 135-140. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878535210000377#:~:text=Three%20main%20steps,%20which%20must%20be>

[5]. Tran QH, Le AT. Silver nanoparticles: synthesis, properties, toxicology, applications and perspectives. *Advances in Natural Sciences: Nanoscience and Nanotechnology*, 2013; 4(3): 033001. Disponible en: <http://doi.org/10.1088/2043-6262/4/3/033001>

[6]. Perez-de Leon A, Plasencia J, Vazquez-Duran A, Méndez-Albores A. Comparison of the in vitro antifungal and anti-fumonigenic activities of copper and silver nanoparticles against *Fusarium verticillioides*. *Journal of Cluster Science*, 2020; 31(1): 213-220. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10876-019-01638-0>

[7]. Garber G. An overview of fungal infections. *Drugs*, 2001; 61(Suppl 1): 1-12. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.2165/00003495-200161001-00001>

[8]. Prabhu S, Poulouse EK. Silver nanoparticles: mechanism of antimicrobial action, synthesis, medical applications, and toxicity effects. *International Nano Letters*, 2012; 2: 1-10. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/2228-5326-2-32>

[9]. Guarro J. Fusariosis, a complex infection caused by a high diversity of fungal species refractory to treatment. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*,

2013; 32: 1491-1500. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10096-013-1924-7>

[10]. Hay RJ. Fungal infections. *Clinics in Dermatology*, 2006; 24(3): 201-212. Disponible en: [https://www.cidjournal.com/article/S0738-081X\(05\)00167-7/abstract#:~:text=Fungal%20infections%20or%20mycoses%20include%20some](https://www.cidjournal.com/article/S0738-081X(05)00167-7/abstract#:~:text=Fungal%20infections%20or%20mycoses%20include%20some)

[11]. Sanders CR, Hutchison JM. Membrane properties that shape the evolution of membrane enzymes. *Current Opinion in Structural Biology*, 2018; 51: 80-91. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2018.03.013>

[12]. Nasrollahi A, Pourshamsian KH, Mansourkiaee P. Antifungal activity of silver nanoparticles on some of fungi. 2010. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/266495094_Antifungal_activity_of_silver_nanoparticles_on_some_of_fungi#:~:text=In%20this%20study,%20we%20investigated%20the

[13]. Bramhanwade K, Shende S, Bonde S, Gade A, Rai M. Fungicidal activity of Cu nanoparticles against *Fusarium* causing crop diseases. *Environmental Chemistry Letters*, 2016; 14: 229-235. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10311-015-0543-1>

[14]. Mahamuni-Badiger P, Ghare V, Nikam C, Patil N. The fungal infections and their inhibition by Zinc oxide nanoparticles: an alternative approach to encounter drug resistance. *The Nucleus*, 2024; 67: 291-309. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s13237-023-00439-1>



- [15]. Silva-Beltran NP, Boon SA, Ijaz MK, McKinney J, Gerba CP. Antifungal activity and mechanism of action of natural product derivatives as potential environmental disinfectants. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 2023; 50(1): kuad036. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10710307/>
- [16]. Cruz-Luna AR, Cruz-Martínez H, Vásquez-López A, Medina DI. Metal nanoparticles as novel antifungal agents for sustainable agriculture: Current advances and future directions. *Journal of Fungi*, 2021; 7(12): 1033. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jof7121033>
- [17]. Zhang XF, Liu ZG, Shen W, Gurunathan S. Silver nanoparticles: synthesis, characterization, properties, applications, and therapeutic approaches. *International Journal of Molecular Sciences*, 2016; 17(9): 1534. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms17091534>
- [18]. Mahamuni-Badiger P, Ghare V, Nikam C, Patil N. The fungal infections and their inhibition by Zinc oxide nanoparticles: an alternative approach to encounter drug resistance. *The Nucleus*, 2024; 67: 291-309. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s13237-023-00439-1>
- [19]. Slavin YN, Bach H. Mechanisms of antifungal properties of metal nanoparticles. *Nanomaterials*, 2022; 12(24): 4470. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nano12244470>
- [20]. Djearamane S, Xiu LJ, Wong LS, Rajamani R, Bharathi D, *et al.* Antifungal properties of zinc oxide nanoparticles on *Candida albicans*. *Coatings*, 2022; 12(12): 1864. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/coatings12121864>
- [21]. Rajan A, Cherian E, Baskar G. (2016). Biosynthesis of zinc oxide nanoparticles using *Aspergillus fumigatus* JCF and its antibacterial activity. *Int. J. Mod. Sci. Technol*, 2016; 1(2): 52-57. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/308927914_Biosynthesis_of_zinc_oxide_nanoparticles_using_AspERGILLUS_fumigatus_JCF_and_its_antibacterial_activity#:~:text=The%20present%20study%20focused%20on%20the
- [22]. Nisar P, Ali N, Rahman L, Ali M, Shinwari ZK. Antimicrobial activities of biologically synthesized metal nanoparticles: an insight into the mechanism of action. *JBIC Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 2019; 24: 929-941. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00775-019-01717-7>