



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS

CARRERA DE BIOFÍSICA

REVISIÓN CIENTÍFICA DEL USO DE HIDROGELES COMO SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE FÁRMACOS EN CÁNCER DE MAMA.

Trabajo de titulación

Tipo: Proyecto de Investigación

Presentado para optar al grado académico de:

BIOFÍSICO

AUTOR: ALEXIS PAÚL VERA TAPIA

DIRECTOR: Dr. JORGE EFREN SILVA YUMI

Riobamba – Ecuador

2021

© 2021, ALEXIS PAÚL VERA TAPIA

Se autoriza la reproducción total o parcial, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, incluyendo cita bibliográfica del documento, siempre y cuando se reconozca el Derecho de Autor.

Yo, Alexis Paúl Vera Tapia, declaro que el presente trabajo de titulación es de mi autoría y los resultados del mismo son auténticos. Los textos en el documento que provienen de otras fuentes están debidamente citados y referenciados.

Como autor asumo la responsabilidad legal y académica de los contenidos de este trabajo de titulación; el patrimonio intelectual pertenece a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

Riobamba, 17 de marzo de 2021

Alexis Paúl Vera Tapia

0106902224

ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS

CARRERA DE BIOFÍSICA

El Tribunal del Trabajo de Titulación certifica que: El trabajo de titulación; tipo Proyecto de Investigación **“REVISIÓN CIENTÍFICA DEL USO DE HIDROGELES COMO SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE FÁRMACOS EN CÁNCER DE MAMA”**, realizado por el señor: **ALEXIS PAÚL VERA TAPIA**, ha sido minuciosamente revisado por los Miembros del Tribunal del Trabajo de Titulación, el mismo que cumple con los requisitos científicos, técnicos, legales, en tal virtud el Tribunal Autoriza su presentación.

	FIRMA	FECHA
Biof. Miguel Ángel Saez Paguay	_____	2021-03-17

PRESIDENTE DEL TRIBUNAL

Dr. Jorge Efren Silva Yumi	_____	2021-03-17
----------------------------	-------	------------

DIRECTOR DE TRABAJO DE

TITULACIÓN

Biof. Rosa Maricela Ormaza Hugo	_____	2021-03-17
---------------------------------	-------	------------

MIEMBRO DEL TRIBUNAL

DEDICATORIA

Dedico mi tesis de manera muy especial a mis padres y hermanos que ayudaron a forjarme en la persona que soy, apoyandome siempre a seguir adelante a pesar de los tropiezos que he tenido en la vida, gracias por creer y por ser un ejemplo a seguir.

Alexis.

AGRADECIMIENTO

A mis padres Gustavo y Alicia, por ser los pilares fundamentales en mi vida, que con gran esfuerzo me apoyaron para llegar a cumplir mis metas, a mis hermanos Vanesa y Danny que me han enseñado el camino del éxito con su presencia incondicional, a mis cuñados Carolina y David por sus palabras de aliento.

A mis tres personas favoritas, mis sobrinos Mateo, Matias y Danielito que con sus sonrisas, amor y cariño alegran mi camino. A la princesa de casa Valentina, que antes de nacer ya me llena de esperanza y fuerzas para terminar esta etapa en mi vida.

A mis amigos, que me acompañaron en toda mi formación universitaria, en especial a Gaby y Mabe, que me ayudaron en los momentos complicados.

A mis tutores el Dr. Jorge Silva y la Biof. Rosita Ormaza que con su conocimiento y experiencia me guiaron en el trabajo de titulación con la mayor predisposición posible.

A todos los docentes de la carrera de Biofísica que me han brindado su conocimiento y amistad.

Alexis.

TABLA DE CONTENIDO

ÍNDICE DE TABLAS.....	viii
ÍNDICE DE FIGURAS.....	ix
ÍNDICE DE ANEXOS.....	x
RESUMEN.....	xi
SUMMARY	xii
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I.....	3
1 MARCO TEÓRICO REFERENCIAL	3
1.1 Antecedentes	3
1.2 Planteamiento del problema	5
1.3 Justificación	5
1.4 Objetivos	6
<i>1.4.1 Objetivo general</i>	6
<i>1.4.2 Objetivos específicos</i>	6
1.5 Marco teórico	7
1.5.1 Hidrogeles	7
1.5.2 Tipos de hidrogeles	7
<i>1.5.2.1 Hidrogeles sensibles al pH</i>	7
<i>1.5.2.2 Hidrogeles sensibles a la temperatura</i>	8

1.5.2.3	<i>Hidrogel in situ sensible a la fuerza iónica</i>	8
1.5.2.4	<i>Hidrogeles sensibles a la luz</i>	8
1.5.2.5	<i>Hidrogeles de respuesta Dual</i>	9
1.5.2.6	<i>Hidrogeles magnéticos</i>	9
1.5.3	Características y propiedades de los hidrogeles	11
1.5.4	Aplicaciones de los hidrogeles	14
1.5.4.1	<i>Liberación de fármacos</i>	14
1.5.4.2	<i>Liberación controlada de fármacos</i>	15
CAPÍTULO II		18
2	MARCO METODOLÓGICO	18
2.1	Revisión de publicaciones	18
CAPÍTULO III		21
3	MARCO DE RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	21
3.1	Resultados	21
CONCLUSIONES		26
RECOMENDACIONES		27
GLOSARIO		
BIBLIOGRAFÍA		
ANEXOS		

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1-1: Factores que influyen en el hinchamiento de los polímeros..... 13

Tabla 1-3: Patrones y tendencias de los hidrogeles con respecto a su composición, tipo, fármaco, % de liberación del fármaco y línea celular. 24

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1-1: Esquema de un procedimiento magnético de extracción en fase sólida.	10
Figura 1-2: Niveles plasmáticos de fármaco tras la administración de dosis múltiple de una FFLI comparado con el perfil obtenido con la administración de una FFLM.	15
Figura 1-3: Esquema de liberación controlada por: a) difusión a partir de un sistema reservorio, b) difusión a partir de un sistema matricial, c) hinchamiento, d) químicamente por erosión homogénea, e) químicamente por erosión heterogénea.	16

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo A: Primera página del artículo realizado como parte de esta investigación.

Anexo B: El artículo de revisión enviado a la Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas, está en proceso de revisión para su posterior publicación.

RESUMEN

La presente investigación tuvo como finalidad revisar publicaciones sobre el uso de hidrogeles como sistemas de liberación controlada de fármacos en cáncer de mama. Mediante una búsqueda bibliográfica exhaustiva se recopilaron artículos científicos que más del 60% corresponde a los últimos 5 años, en diferentes buscadores académicos de alto impacto como: ScienceDirect, Springer, Taylor and Francis etc. La búsqueda se basó en palabras clave en inglés: hydrogels and Breast cancer, y español: hidrogeles para liberación de fármacos e hidrogeles en cáncer de mama. Las cincuenta y una publicaciones seleccionadas tienen información relevante acerca de las características y tipos de hidrogeles, fármacos utilizados para la encapsulación y liberación, el mecanismo de acción de estos sistemas al ingresar al organismo y los efectos producidos hacia las diferentes líneas celulares del tejido mamario. Por tanto, se demostró que los hidrogeles combinados con los distintos fármacos tienen un potencial uso como sistemas de liberación controlada en cáncer de mama, ayudando a mejorar la calidad de vida de los pacientes, disminuyendo los efectos secundarios significativamente en comparación de la quimioterapia convencional.

Palabras clave: <cáncer>, <cáncer de mama>. <hidrogel>, <liberación controlada>, <fármaco oncológico>, <nanopartícula>.

SUMMARY

The purpose of this research was to review publications on the use of hydrogels as controlled drug release systems in breast cancer. Through an exhaustive bibliographic search, scientific articles were compiled that more than 60% correspond to the last 5 years, in different high-impact academic search engines such as: ScienceDirect, Springer, Taylor and Francis, etc. The web search was based on keywords in English: hydrogels and breast cancer, and in Spanish: hydrogels for drug delivery and hydrogels in breast cancer. The fifty-one selected publications have relevant information about the characteristics and types of hydrogels, drugs used for encapsulation and release, the mechanism of action of these systems when entering the body and the effects produced towards the different cell lines of the mammary tissue. Therefore, it was shown that hydrogels combined with the different drugs have a potential use as controlled release systems in breast cancer, helping to improve the quality of patients life, reducing significant side effects compared to conventional chemotherapy.

Keywords: <cancer>, <breast cancer>. <hydrogel>, <release controlled>, <oncological drug>, <nanoparticles>.

INTRODUCCIÓN

La revisión bibliográfica es un modelo de artículo que realiza un compendio de la información más destacada sobre un tema puntual (Guirao-Goris, Salas y Ferrandis, 2008), en este estudio se ha recopilado artículos en bases de datos de alto impacto para poder dilucidar los beneficios que tienen los hidrogeles como sistema de liberación controlada de fármacos en cáncer de mama.

Se sabe que el cáncer es una enfermedad que se origina cuando las células anómalas crecen descontroladamente, sobrepasando a la cantidad de células normales, destruyendo los tejidos corporales y provocando dificultad en el funcionamiento normal del cuerpo; muchas personas han conseguido una vida plena después de que los tratamientos para el cáncer resultaran exitosos (American Cancer Society, 2020). Existen varios tipos de cáncer, entre ellos el cáncer de mama, cuya patología es que las células del epitelio glandular se reproducen o proliferan de forma acelerada e incontrolada, estas células pueden esparcirse a través de la sangre o de los vasos linfáticos llegando a otras partes del cuerpo, fijándose a los tejidos y causando metástasis (Bertrán, 2020).

Diversos han sido los mecanismos que se han generado para dar tratamiento y combatir a esta enfermedad, sin embargo, hasta la actualidad no se ha logrado desarrollar un método libre de efectos secundarios. En los últimos años el avance de la biomedicina ha logrado innovar ciertos tratamientos que utilizan nanosistemas, hidrogeles y distintos elementos portadores inteligentes de sustancias activas, que han permitido mejorar significativamente la liberación controlada de fármacos (Chang et al., 2019, pp. 88-95).

El uso de distintos tipos de hidrogeles en la liberación controlada de fármacos es un tema de desconocimiento para muchos de los países sudamericanos incluido el Ecuador, país donde no se da realce a su uso y se desconoce el beneficio que estos nanosistemas tienen como terapia dirigida en cáncer de mama.

Con lo ya mencionado, en el presente proyecto investigativo se realiza un estudio teórico y de carácter bibliográfico, con el fin de conocer los múltiples beneficios que tienen los hidrogeles como sistemas de liberación controlada en cáncer de mama, se ha desarrollado una estructura de tres capítulos que se detallan a continuación:

En el capítulo I, se realiza una descripción del marco referencial, los antecedentes, el planteamiento del problema, la justificación de la investigación y los objetivos que se desean alcanzar, además se realiza una descripción de las bases teóricas que sustentan los conceptos fundamentales de los hidrogeles, sus características y aplicación.

En el capítulo II, se plantea el marco metodológico, detallando como se realizó la recopilación de los artículos, las palabras clave utilizadas, las plataformas académicas que se usaron, la revista en la que se va a publicar el artículo y la redacción de la revisión bibliográfica.

El capítulo III, detalla los resultados obtenidos de la minuciosa búsqueda de los artículos científicos en distintas bases de datos de alto impacto y que permitieron redactar el artículo científico de revisión.

Finalmente, se redactan las conclusiones y recomendaciones de la investigación, las mismas que están ligadas íntimamente a los objetivos planteados, se presenta también la bibliografía utilizada.

CAPÍTULO I

1 MARCO TEÓRICO REFERENCIAL

1.1 Antecedentes

Al realizar esta investigación se tomaron en cuenta estudios importantes detallando algunos a continuación.

En 2011 se efectuó la investigación "*Injectable delivery system of 2-methoxyestradiol for breast cancer therapy using biodegradable thermosensitive poly(organophosphazene) hydrogel*", donde usaron un hidrogel poli(organofosforado) que contiene éster etílico de l-isoleucina, etil-2- (O-glicil) lactato y α -amino- ω -metoxi-poli (etilenglicol) incorporando 2-metoxiestradiol (2-ME) en ensayos in vitro, obteniendo una liberación acumulada del 50% logrando una viabilidad celular que depende de la concentración y tiempo de exposición, teniendo como factor afectador en la fuga del sistema a la hidrofobicidad del fármaco. Ya en estudios in vivo, con dosis bajas la inhibición tumoral (MDA-MB-231) y el efecto antiangiogénico después de las 2 semanas iniciales fue significativa, los autores sugirieron más investigación para lograr la dosis óptima en el sistema (Cho et al., 2011, pp. 270-280).

Así también, en 2012 Lei et al., realizaron un estudio llamado "*Therapeutic application of injectable thermosensitive hydrogel in preventing local breast cancer recurrence and improving incision wound healing in a mouse model*", desarrollando un hidrogel termosensible basado en copolímeros biocompatibles de poli (etilenglicol) –poli (3-caprolactona) –poli (etilenglicol) (PECE) cargado con paclitaxel (PTX), este se liberó de manera sostenida eliminando las células cancerosas mediante apoptosis en ensayos in vitro, mientras que en los estudios in vivo solo un ratón tuvo recurrencia tumoral postoperatoria tardía, además de tener el menor porcentaje de metástasis en pulmón (54,6%) prolongando el tiempo de vida. Representando ser un potencial sistema en la terapia adyuvante local en enfermedades neoplásicas (Lei et al., 2012, pp. 5686-5693).

Por otro lado, Xie et al., en el año 2017, realizaron un estudio denominado "*Injectable and self-healing thermosensitive magnetic hydrogel for asynchronous control release of doxorubicin and docetaxel to treat triple-negative breast cancer*", donde propusieron el desarrollo del hidrogel

magnético de doble carga de fármaco (DDMH) activando la liberación con un campo magnético alterno (CMA), teniendo una excelente biocompatibilidad y su propiedad eficaz en la liberación asincrónica controlada de docetaxel (DTX) y doxorubicina (DOX), lograron una notable actividad antitumoral sinérgica para la línea celular MDA-MB-231 en ratones. Este DDMH es considerado un potencial nanosistema para mejorar el tratamiento de quimioterapia sinérgica en cáncer de mama (Xie et al., 2017, pp. 33660-33673).

En el año 2018, se publicó el estudio denominado "*Injectable Hexapeptide Hydrogel for Localized Chemotherapy Prevents Breast Cancer Recurrence*", en el cual, se diseñó un hidrogel peptídico para encapsular DOX y ser inyectado in situ, se evidenciaron resultados óptimos en la liberación sostenida, reduciendo notablemente la recurrencia tumoral (4T1) in vivo después de la resección, así también la necropsia mostró la gran disminución del número de focos metastásicos en pulmón, prolongando la vida de los ratones portadores, demostrando ser un poderoso candidato para inhibir la recurrencia locorregional postoperatoria (Qi et al., 2018, pp. 6972-6981).

Dalmina et al., en el año 2019, en su investigación titulada "*Magnetically responsive hybrid nanoparticles for in vitro siRNA delivery to breast cancer cells*", elaboraron un nanoportador para el ARN interferente corto (siRNA) que tenga respuesta a un campo magnético externo. Se sintetizaron nanopartículas de óxido de hierro superparamagnéticas (SPIONs) recubriéndolas con fosfato de calcio (CaP) y copolímeros de bloque de polianión. Este sistema mostro eficiencia del 80% en el silenciamiento del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, por sus siglas en inglés) en las células de cáncer de mama in vitro a niveles de genes y proteínas. Por lo que estas nanopartículas (NPs) suenan prometedoras para la terapia de cáncer de mama basadas en siRNA (Dalmina et al., 2019, pp. 1182-1190).

En Ecuador, en el año 2019, Mayorga Y., realizó una investigación denominada "*Síntesis de hidrogeles poliméricos con inclusiones de nanopartículas magnéticas por el método de microemulsión inversa*", en la que se sintetizaron nanopartículas magnéticas (NPMs) y posteriormente las funcionalizó con un hidrogel a base de un polímero de agarosa. Los resultados mostraron una excelente estabilidad química, homogeneidad en la distribución de las NPMs y un potencial uso para la movilidad de sustancias (Mayorga, 2019).

Esta investigación se ha realizado con la finalidad de dar a conocer la importancia del estudio de estos sistemas, los cuales se han llevado a cabo en Europa, Asia, América, destacando países como, China, EEUU, Singapur, República de Corea, Irán, India, Taiwan, Portugal, Canada, Israel, etc. Sin embargo en Latinoamérica hay limitada información acerca de este tema, por lo que es

necesario incentivar la investigación en esta área, pues los resultados a nivel general son muy alentadores.

1.2 Planteamiento del problema

El cáncer de mama (BC, por sus siglas en inglés) es el primer tipo de cáncer más común (11,7% del total de casos nuevos), el quinto más mortífero convirtiéndose en la primera causa de muerte en mujeres a nivel mundial, siendo su etiología desconocida y relacionada con múltiples factores (Haghighi et al., 2019, p. 165479; Véronique Terrasse, 2020).

A lo largo de los años se han buscado diversos métodos para combatir la enfermedad y evitar una mastectomía radical, los tratamientos más comunes son cirugía, quimioterapia, radioterapia y hormonoterapia, algunos de estos tratamientos no son tan eficaces, pues causan efectos secundarios no deseados y posibles daños a diferentes órganos y tejidos (Chang et al., 2019, pp. 88-95).

Desde hace varios años, científicos han realizado avances importantes en el campo de la biomedicina, conociendo que la quimioterapia y radiación tienen efectos adversos en los pacientes, se pretende mejorar los tratamientos con el uso de nanosistemas para la liberación controlada de medicamentos, también se incluyen sistemas como geles (magnéticos, poliméricos, sensibles al pH, temperatura, luz, etc.) que actúan como portadores inteligentes de sustancias activas (Wei et al., 2020, pp. 460-468; Chang et al., 2019, pp. 88-95).

Para determinar el estado del arte del uso de hidrogeles como sistemas de liberación controlada de fármacos en cáncer de mama, es necesario responder a las siguientes preguntas: ¿cuáles son las características de los hidrogeles?, ¿cuáles son los fármacos más utilizados contra el cáncer de mama? y ¿cuáles son los factores externos que influyen en los hidrogeles para la liberación controlada de fármacos?, para de este modo aportar con conocimiento en cuanto a las nuevas alternativas para el tratamiento del cáncer de mama.

1.3 Justificación

Debido a la predisposición genética de las personas, el diagnóstico temprano del cáncer de mama permite que los tumores puedan ser desintegrados mediante el uso de fármacos, pero muchos de estos tienen efectos secundarios, además de no ser localizados, por lo que el uso de hidrogeles

permitiría obtener resultados favorables para los pacientes. En los últimos años en BC, la temprana detección y tratamiento ha reducido la tasa de mortalidad notablemente, pues aislar las células tumorales circulantes (CTC) es importante para obtener información sobre los tumores metastásicos, teniendo así un mejor análisis molecular y un avance en la administración controlada de fármacos (Haghighi et al., 2019, p. 165479).

Es importante conocer el avance que tiene este tipo de métodos innovadores, pues combinar técnicas nanotecnológicas con biomedicina, permite que a futuro las opciones para el tratamiento de este padecimiento sean más variadas y, probablemente estas sean más efectivas y se disminuya la tasa de mortalidad a causa BC en el mundo ya que es alarmante, como demuestran las estadísticas del año 2020 que alrededor de 685,000 personas murieron a causa de esta enfermedad (Haghighi et al., 2019, pp. 165479; Véronique Terrasse, 2020).

Con la presente investigación se desea evidenciar las ventajas que presenta el uso de los hidrogeles como portadores de fármacos, además de los beneficios que presentan como la disminución de efectos secundarios y la inhibición de las células tumorales en cáncer de mama.

1.4 Objetivos

1.4.1 Objetivo general

Revisar publicaciones sobre el uso de hidrogeles como sistemas de liberación controlada de fármacos en cáncer de mama.

1.4.2 Objetivos específicos

- Clasificar las principales características de los hidrogeles aplicados a la liberación de fármacos en cáncer de mama.
- Evaluar la literatura sobre los datos de hidrogeles y su aplicación en la liberación controlada de fármacos en cáncer de mama.
- Identificar patrones y tendencias sobre los hidrogeles aplicados a liberación de fármacos en cáncer de mama.
- Publicar un artículo científico con los resultados obtenidos.

1.5 Marco teórico

1.5.1 Hidrogeles

Los hidrogeles son geles poliméricos (solución, suspensión o estado semisólido) que poseen estructuras reticuladas en tres dimensiones, capaces de absorber una gran cantidad de agua, disolventes o fluidos fisiológicos, por lo que se hinchan y aumentan considerablemente su tamaño, el sistema de hidrogel sufre cambios de fase inmediatamente después de la administración, haciendo que la solución o suspensión se transforme en un estado semisólido o sólido. A pesar de esto los hidrogeles no se disuelven en estos medios como consecuencia de los entrecruzamientos presentes en su estructura (Soledad Lencina, 2013; Ramirez et al., 2016, pp. 108-130; Wei et al., 2020, pp. 460-468).

Algunos factores incluyendo la variabilidad del pH, acople de temperatura, presencia de iones o radiación electromagnética son importantes en el desarrollo de hidrogeles. Existen ventajas de estos sistemas como, los efectos locales y en sitios específicos, la administración sostenida y en bajas dosis del fármaco, aumento de la biodisponibilidad, efectos dañinos mínimos aportando una mejor calidad de vida al paciente. Para lograr esto, científicos buscan crear estos sistemas de liberación basándose en dos puntos claros, el primero es tener una liberación in situ eficaz, aumentando su capacidad terapéutica para disminuir significativamente sus efectos secundarios, el segundo es incrementar el tiempo de exposición del fármaco en el tumor. Por lo tanto, entre las características de un hidrogel ideal tenemos: las unidades funcionales claras y fáciles de funcionalizar; ser biodegradables; tener buena biocompatibilidad; su velocidad de gelificación y fuerza de gel adecuadas; baja inmunogenicidad y toxicidad; la capacidad de respuesta a los estímulos rápidos del entorno externo (Wei et al., 2020, pp. 460-468).

1.5.2 Tipos de hidrogeles

Una de las clasificaciones más comunes de los hidrogeles, es la que se realiza de acuerdo con el factor al que son sensibles como: pH, temperatura, fuerza iónica, temperatura-pH, la luz, etc., que se detallan a continuación (Wei et al., 2020, pp. 460-468; Bahram, Mohseni y Moghtader, 2016).

1.5.2.1 Hidrogeles sensibles al pH

Estos poseen una estructura molecular que contiene un gran número de grupos dissociables. Con el cambio del pH y la repulsión entre las cargas, las cadenas moleculares se estiran, expanden y

se entrelazan para formar un hidrogel. Este tipo de hidrogeles poseen grupos $-\text{COOH}$ y $-\text{NH}_3$, pero al cambiar el nivel de pH, nuevos enlaces de hidrógeno se forman promoviendo la contracción del hidrogel y previniendo la absorción de agua (Wei et al., 2020, pp. 460-468). Existen dos clases de hidrogeles sensibles al pH, los aniónicos formados por polielectrolitos como el poli (ácido acrílico) (PAA) susceptible a condiciones básicas y los catiónicos formados por poli (N, NMetacrilato de 9-dietilaminoetilo) se ionizan e hinchan en un pH ácido (Bahram, Mohseni y Moghtader, 2016; Singh, Lohani y Bhattacharya, 2014, pp. 1-7; Amin, Rajabnezhad y Kohli, 2009, pp. 1175-1183).

1.5.2.2 *Hidrogeles sensibles a la temperatura*

Estos geles termosensibles son líquidos o sólidos a temperatura ambiente, pero al ser inyectados en el cuerpo una transición de fase ocurre inmediatamente en dicho lugar convirtiéndose en un hidrogel sólido con buena adhesión y liberación lenta (Wei et al., 2020, pp. 460-468). Debido a los grupos metilo, etilo y propilo presentan características hidrófobas logrando el hinchamiento por la interacción de estos grupos con las moléculas de agua mediante puentes de hidrógeno. Para aumentar o disminuir un componente (hidrófilo o hidrófobo) la temperatura de solución crítica más baja (LCST) del hidrogel se puede modificar, por lo que se hinchan al estar por debajo de la LCST y se colapsan al estar por encima de la temperatura crítica, siendo así grandes candidatos para la administración controlada de fármacos (Singh, Lohani y Bhattacharya, 2014, pp. 1-7; Bahram, Mohseni y Moghtader, 2016).

1.5.2.3 *Hidrogel in situ sensible a la fuerza iónica*

Este tipo de hidrogeles tienen la capacidad de hincharse o deshincharse dependiendo de la fuerza iónica del entorno de la solución (Li y Lai, 2010, pp. 419-434). Se forman por cargas conformacionales en respuesta de cationes como K^+ , Na^+ , y Ca^{2+} en el sitio de administración. Los materiales más usados para este tipo de hidrogeles es el alginato y goma gelante desacetilada. Cuando se introduce una solución diluida de alginato en soluciones de iones metálicos monovalentes o divalentes (K^+ , Na^+ , Ca^{2+}), se puede formar inmediatamente in situ un hidrogel translúcido. La goma gelante desacetilada puede formar inmediatamente una estructura tridimensional cuando se encuentra con cationes monovalentes o divalentes, por lo que también se puede usar en un sistema de administración de fármacos antitumorales de hidrogel in situ (Wei et al., 2020, pp. 460-468).

1.5.2.4 *Hidrogeles sensibles a la luz*

Los hidrogeles fotosensibles se preparan incorporando grupos funcionales fotosensibles en la red del hidrogel, con las señales de luz la matriz puede cambiar sus propiedades químicas o físicas.

Bajo una irradiación de luz (longitud de onda adecuada) en el entorno, el fotorreceptor del cromóforo se isomeriza, agrieta o dimeriza, por lo que la luz se transforma en estímulos químicos que afectan al sistema de liberación (Wei et al., 2020, pp. 460-468). Esto se logra debido a que estos hidrogeles se hinchan o encogen al ser expuestos a luz (UV o visible), que induce un cambio de temperatura cambiando el volumen del sistema. En ausencia de cromóforos se puede utilizar radiación infrarroja (IR) que tiene un impacto en el hidrogel gracias a la naturaleza térmica de la luz (Bahram, Mohseni y Moghtader, 2016).

1.5.2.5 *Hidrogeles de respuesta Dual*

Una doble sensibilidad en el hidrogel se presenta cuando existen dos polímeros sensibles conectados formando la red, donde cada polímero posee respuestas a estímulos diferentes, por lo que poseen efectos complementarios al combinarlos. En un hidrogel preparado con copolímeros, existen dos monómeros, el primero el poly (N-isopropilacrilato) (PNIPAM)) sensible a la temperatura y el ácido poliacrílico (PAA) sensible al pH, mostrando actividad y sensibilidad dual (Wei et al., 2020, pp. 460-468; Singh, Lohani y Bhattacharya, 2014, pp. 1-7).

Existen también hidrogeles que responden a campos eléctricos los cuales tienen un mejor rendimiento al hinchamiento, así como sensibles a campos magnéticos que consisten en redes tridimensionales poliméricas con nanopartículas magnéticas incrustadas (Wei et al., 2020, pp. 460-468).

1.5.2.6 *Hidrogeles magnéticos*

Un gel magnético o ferrogel es un término que se usa para describir nanopartículas magnéticas (NPMs) (con forma y tamaño ideal) incrustadas en un gel líquido hinchado (hidrogel) que se pueden fabricar a partir de componentes que poseen biocompatibilidad, biodegradación y una respuesta magnética, debido a sus características como: forma, elasticidad y movimiento, se pueden controlar mediante el uso de un campo magnético alterno (CMA) (Blyakhman et al., 2019, pp. 5-7; Bonhome, 2017; Liu et al., 2020, p. 17).

Son candidatos ideales para aplicaciones en ingeniería y biomedicina especialmente para la liberación controlada de fármacos, debido a que la materia biológica tolera los campos magnéticos (Han, Hong y Faidley, 2011, pp. 259-278).

Las NPMs pertenecen a un grupo de materiales en la nanotecnología con un impacto en campos de la química analítica, biosensores y nanomedicina. Según las investigaciones de (Kudr et al., 2017)

y (Wu et al., 2018, p. 67) se considera, de manera resumida que las 3 aplicaciones más representativas que tienen las NPMs son:

1) La separación magnética de material biológico.

Las técnicas de preparación de muestras son procesos complicados en donde se obtienen matrices que necesitan procedimientos de separación para el análisis posterior, las muestras de naturaleza biológica presentan elementos traza por lo que son difíciles de detectar. El uso de NPMs es una técnica común para la separación de materiales porque tienen un bajo costo y alta eficiencia para la extracción de tipo líquido-líquido, coprecipitación/precipitación, ultrafiltración, etc., como se muestra en la **figura 1-1**.

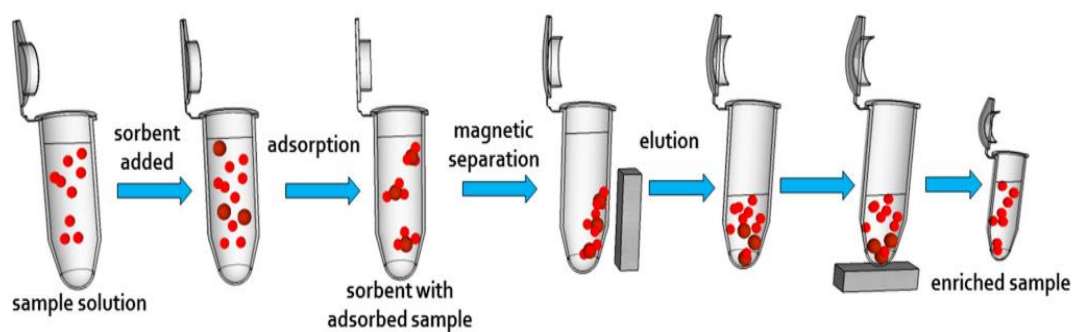


Figura 1-1: Esquema de un procedimiento magnético de extracción en fase sólida.

Fuente: (Kudr et al., 2017).

El aislamiento de ADN es uno de los procedimientos más importantes en biología molecular, diagnóstico, tratamiento e identificación de organismos. Los métodos convencionales son muy costosos y complicados de realizar por lo que, el proceso de separación con NPMs resulta más rápido y eficiente en la extracción y purificación de ADN.

2) Nanotransporte magnético que contribuye a la entrega de fármaco.

Los fármacos representan otro grupo de analitos a considerar, generalmente la cromatografía líquida de alto rendimiento es usada para el análisis de productos médicos en sistemas como: sangre orina, saliva, plasma sanguíneo etc., sin embargo, la extracción líquido-líquido es usada para la preconcentración y purificación del analito. El uso del esquema de reconocimiento selectivo de un analito (objetivo) empleando polímeros combinados con NPMs, es un método potencial para el transporte y entrega de fármacos compatibles con el sistema biológico.

3) Radiofrecuencia controlada de NPMs para tratamiento de cáncer.

Generalmente las NPMs son aplicadas en nanomedicina, específicamente en el tratamiento de cáncer, debido a que son usadas para la movilidad de doxorubicina (antibiótico de antraciclina como actividad antineoplásica). Las aplicaciones en resonancia magnética (RM) incluyen RM guiada para la entrega de un gen específico en tratamiento de cáncer. Las NPMs son usadas para la detección de biomarcadores de cáncer, virus y bacterias.

Los principales objetivos en el diseño de NPMs son: el control de tamaño de partícula, propiedades de superficie y la interacción ante aplicación de campos magnéticos externos (Mohanraj y Chen, 2007, pp. 561-573).

1.5.3 Características y propiedades de los hidrogeles

Los hidrogeles presentan una relación directa entre su estructura y propiedades, de tal forma que estas características se deben considerar de forma conjunta. Por consiguiente, cuando se exhiben las propiedades de los hidrogeles se mencionan los parámetros estructurales (Sáez, Hernández y Sanz, 2003, p. 91).

Según Sáez, Hernández y Sanz, existen algunas propiedades importantes en el hinchamiento de los hidrogeles, que se detallan en la siguiente sección.

i. Contenido de agua en equilibrio

La naturaleza del monómero hidrófilo que constituyen un hidrogel, por el tipo, densidad de entrecruzamiento, pH del medio de hidratación y temperatura, afectan el contenido de agua en equilibrio y esta afecta a su vez la biocompatibilidad, la permeabilidad, las propiedades mecánicas y superficiales.

ii. Estabilidad dimensional

Los cambios dimensionales se darán debido a cualquier suceso que dé lugar a modificaciones en el contenido de agua absorbida, ya que, el hinchamiento lineal y volumétrico dependen del contenido de agua absorbida.

La composición del hidrogel tendrá un fuerte impacto sobre la estabilidad de este, debido a que el contenido de agua absorbida depende de la estructura del material.

iii. Humectabilidad y Tensión Superficial Crítica

El ángulo de contacto de un líquido con la superficie determina la tensión superficial crítica que es determinada para obtener la humectabilidad superficial. La biocompatibilidad se establece por las propiedades superficiales del material.

iv. Permeabilidad al oxígeno

El contenido de agua en equilibrio determina la permeabilidad la oxígeno de los hidrogeles y cuando estos muestran contenidos de agua superiores al 30 % la permeabilidad al oxígeno está en relación logarítmica al contenido de agua del hidrogel, por otra parte, cuando es inferior al 30 %, la permeabilidad al oxígeno depende de la estructura polimérica al condicionar la proporción de agua libre y agua unida. En los hidrogeles se mide la permeabilidad al oxígeno disuelto en agua.

v. Permeselectibilidad

Mediante la polimerización de los componentes monoméricos se preparan las membranas de los hidrogeles, sin tener contacto con agentes entrecruzantes. La permeabilidad es controlada por el contenido en agua asociada, debido a que las membranas obtenidas tienen baja tensión superficial con los fluidos biológicos. Conociendo que el contenido en agua depende de la estructura molecular, se preparan membranas de distinto tamaño de poro, estos a su vez son condicionados por el contenido en agua y que en conjunto con el tamaño de la membrana permiten el transporte selectivo de diferentes iones.

vi. Propiedades Ópticas

Cuando se obtiene un hidrogel heterogéneo, existen regiones con distinto índice de refracción y es llamado gel turbio. Por otro parte, si un gel es originalmente homogéneo puede obtener turbidez cuando el poder solvatante del disolvente se empobrece, esto puede deberse a cambios de temperatura o al pasar de un buen disolvente con otro de menor poder solvatante. Los hidrogeles tienen un nivel de refracción que depende del grado de hinchamiento, naturaleza química y del solvente.

vii. Propiedades mecánicas

La resistencia mecánica representa la capacidad que tiene un material para soportar la acción de una fuerza sin romperse. Existen dos comportamientos que condicionan la resistencia de un material a la acción de una fuerza que son; la viscosidad y la elasticidad; la combinación de estos dos es el comportamiento real de los materiales la viscoelasticidad, partiendo de esto se puede dejar de lado un factor frente a otro o en ocasiones considerando ambas, en función de la naturaleza intrínseca del material, del valor de tensión ejercida y de la temperatura.

viii. Biocompatibilidad

Para tener una adecuada biocompatibilidad se necesita de dos aspectos muy importantes como: una alta tolerancia que puedan generar los tejidos al polímero, generalmente cuando este va a ser implantado, y también la estabilidad química y física del material polimérico mientras esté dentro del organismo.

Existen varias propiedades que favorecen la compatibilidad entre los hidrogeles y los tejidos vivos como: su baja toxicidad, la tensión superficial e intersticial, su consistencia blanda y elástica, la permeabilidad, la difusión, la interacción con las proteínas plasmáticas, la biocompatibilidad con la sangre, etc (Sáez, Hernández y Sanz, 2003, p. 91; Hoare y Kohane, 2008, pp. 1993-2007).

Los hidrogeles pueden ser preparados a partir de una variedad de materiales como: proteínas, polisacáridos y polímeros sintéticos, habitualmente los mecanismos de síntesis son: dispersión de polímeros prefabricados, polimerización de monómeros y gelificación iónica o coacervación de polímeros hidrofílicos (Escobar et al., 2002, pp. 1-28).

El uso de polímeros permite que exista, ante condiciones adecuadas el hinchamiento del hidrogel, varios de estos medios ambientales sensibles se encuentran en la **tabla 1-1**, que para la mayoría de los polímeros los cambios son reversibles.

Tabla 1-1: Factores que influyen en el hinchamiento de los polímeros.

Factores	Hidrogeles	Mecanismo
Temperatura	Termosensibles	Al producirse un cambio térmico, se dan nuevas

		interacciones polímero - polímero, polímero-solvente.
Ph	Ácido o básico	Cambio en el pH del medio produce hinchamiento del polímero.
Fuerza iónica	Iónicos	Al existir cambios en la fuerza iónica, se producen permutaciones en la carga iónica dentro del gel.
Químicas	Grupos electroaceptores	Producen complejos de carga de transferencia.
Magnético	Partículas diseminadas en alginato en modo de microsferas.	Al aplicar un campo magnético también cambia la porosidad del gel y se libera el fármaco.

Fuente: (Escobar et al., 2002, pp. 1-28).

Realizado por: Vera Alexis, 2021.

1.5.4 Aplicaciones de los hidrogeles

Los hidrogeles han sido estudiados ampliamente desde el año 1960 por Wichterle y Limm, proponiendo así el uso del primer hidrogel en lentes de contacto y desde entonces estos sistemas se han usado en muchos campos de la ciencia como biomedicina, salud, ingeniería, etc.

Una de las aplicaciones más importantes en biomedicina son los sistemas de liberación de fármacos.

1.5.4.1 Liberación de fármacos

Debido a los riesgos y efectos secundarios que ocasionan los fármacos en el organismo es necesario desarrollar nuevos mecanismos para evitar estos defectos. Existen formas convencionales de liberación inmediata (FFLI), la administración de una dosis única provoca un

aumento de concentraciones plasmáticas hasta un máximo del cual decae, por lo que, para conseguir un efecto terapéutico es necesario administrar más de una dosis.

En tanto que las formas de liberación modificada o controlada (FFLM) logran una concentración terapéutica estable en el tiempo y con una dosis única en un punto diana, es decir, la FFLM posee ventajas como, disminución de la frecuencia de administración del medicamento, reducción de los efectos secundarios relacionados con dosis elevadas, disminución de la fluctuación de niveles plasmáticos, efecto terapéutico más uniforme.

En la **figura 1-2** se observa una esquematización de la diferencia entre los perfiles de liberación de las FFLI y FFLM (Martínez, 2017).

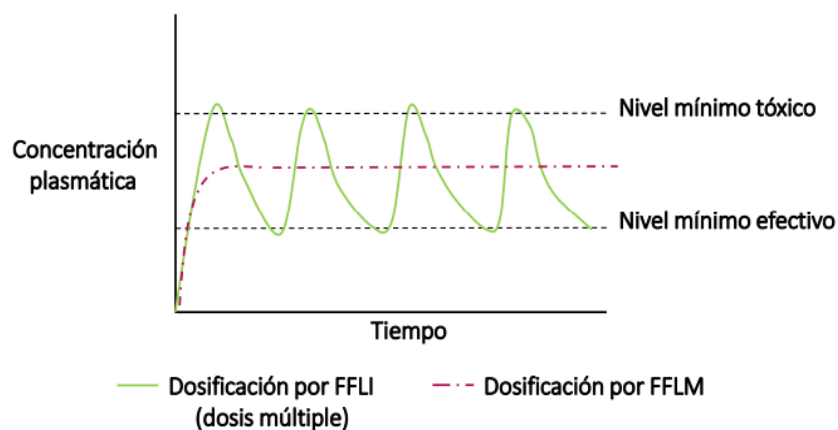


Figura 2-1: Niveles plasmáticos de fármaco tras la administración de dosis múltiple de una FFLI comparado con el perfil obtenido con la administración de una FFLM.

Fuente: (Martínez, 2017, pp. 7-10; 27-28).

1.5.4.2 Liberación controlada de fármacos

Como ya se mencionó, los hidrogeles poseen una estructura tridimensional por lo que se pueden agregar fármacos en su interior y este proceso se puede realizar mediante dos métodos:

- Post formación: el fármaco se carga por absorción, después de haber sido formado el hidrogel; si este es inerte el fármaco será liberado por difusión o hinchamiento, en cambio si el hidrogel tiene ligandos de unión al medicamento, para su liberación se debe tener en cuenta la interacción polímero-ligando.
- In situ: los fármacos o sistemas fármaco-polímero se mezclan con la matriz antes de la formación del hidrogel, generándose de manera simultánea la gelación y encapsulación del fármaco.

Los mecanismos de liberación controlada se clasifican en: difusión, hinchamiento o control químico. La **figura 1-3** recoge los principales tipos de liberación controlada. A continuación, se detallan los diferentes mecanismos.

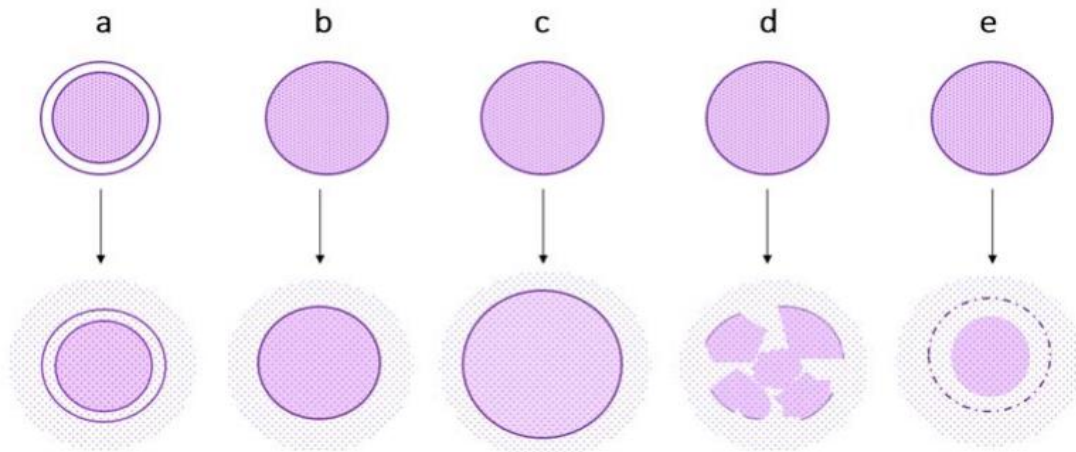


Figura 3-1: Esquema de liberación controlada por: a) difusión a partir de un sistema reservorio, b) difusión a partir de un sistema matricial, c) hinchamiento, d) químicamente por erosión homogénea, e) químicamente por erosión heterogénea.

Fuente: (Martínez, 2017, pp. 7-10; 27-28).

- a. Difusión:** mecanismo de liberación trivial y se define como el movimiento molecular desde una región de mayor concentración hacia una región de menor contenido de soluto cuando el sistema se divide por una membrana polimérica y se puede describir mediante las leyes de Fick. Los sistemas de liberación que utilizan este medio pueden ser: sistema reservorio o sistemas matriciales.
- **Sistemas reservorio:** el fármaco se encuentra en el centro envuelto por una membrana polimérica uniforme que permite la difusión de este. Cuando el hidrogel se encuentra en medio acuoso, el fármaco se disuelve hasta su concentración de saturación (C_s) por lo que este se difunde a través de la membrana hacia el exterior.
 - **Sistemas matriciales:** aquí el fármaco está diseminado uniformemente en la matriz, que al contacto con agua se difunde el sistema hidratándolo desde la superficie al interior, por lo que su difusión al exterior se da cuando el fármaco se diluye. La velocidad de liberación del fármaco disminuye con el tiempo debido, principalmente, a que el recorrido de difusión aumenta continuamente.
- b. Hinchamiento:** son sistemas con características hidrófilas en las que la terminación del principio activo se controla por la entrada de moléculas del solvente, lo que produce el hinchamiento de la matriz. En este caso los medicamentos están disueltos o dispersos en los

polímeros cristalizados. Para estos sistemas la velocidad de hinchamiento es lo que limita la liberación del fármaco.

- c. Liberación controlada químicamente: que se divide en dos clases.
- Sistemas erosionables: ocurre por la degradación de la matriz exponiendo el fármaco al medio de disolución. La erosión puede ser homogénea (en toda la matriz) o heterogénea (solo en la superficie), dependiendo del grado de hidrofobicidad y estructura del polímero.
 - Sistemas con cadenas laterales: el medicamento está unido a la matriz polimérica, de la cual se libera por el rompimiento de enlaces (Martínez, 2017, pp. 7-10; 27-28).

CAPÍTULO II

2 MARCO METODOLÓGICO

La presente investigación se realiza mediante una revisión bibliográfica actualizada y exhaustiva en base de datos de alto impacto, acerca de nuevos métodos para el tratamiento del cáncer de mama, considerando artículos que presentan resultados alentadores en la supresión de las células cancerígenas de esta enfermedad.

2.1 Revisión de publicaciones

Se obtuvo la información necesaria sobre el uso de hidrogeles como sistemas de liberación controlada de fármacos en cáncer de mama.

La búsqueda de artículos científicos se realizó en diferentes bases de datos importantes en el mundo científico, se utilizaron palabras clave en español como: Hidrogeles para liberación de fármacos, hidrogeles en cáncer de mama; y en inglés como: hydrogels and breast cancer. Con estas consideraciones se descartaron algunas bases científicas en las que no había información relevante y afín con el tema de investigación, pero también se tomaron en cuenta las siguientes en las que se encontró información valiosa.

- ScienceDirect: es una plataforma líder de la comunidad de investigación nueva y novedosa que mantiene siempre informado sobre nuevos avances científicos, además de tener una amplia gama de investigaciones interdisciplinarias de alta calidad gracias a que la literatura es revisada por pares, más de 16 millones de artículos han sido publicados en esta prestigiosa plataforma (Biblioteca Complutense, 2004).
- Google Academic: es un buscador de Google especializado en la literatura científica, sirve para encontrar una gran cantidad de artículos y documentos académicos o científicos de varias fuentes y saber en dónde se ha publicado la información requerida (Navarro-Molina et al., 2011).
- PubMed: es una plataforma creada por la National Center for Biotechnology Information (NCBI) en la National Library of Medicine (NLM). Es una base de datos de acceso libre y especializada en ciencias de la salud, con más de diecinueve millones de publicaciones (Trueba y Estrada, 2010, p. 15).

- Springer: es una plataforma mundial que divulga libros electrónicos y publicaciones científicas relacionados con ciencia, tecnología y medicina. (Springerlink, 2013).
- Scholarpedia: es una enciclopedia de acceso abierto revisada por pares, expertos de todo el mundo son los pilares de esta plataforma científica que tiene el objetivo de proporcionar información académica relevante dentro de los campos de las matemáticas y las ciencias, incluidas las ciencias físicas, biológicas, del comportamiento y sociales (Izhikevich, 2006).
- Taylor and Francis Online: es una editorial anglosajona que publica artículos para el ámbito académico, sus publicaciones de acceso en línea incluyen revistas de alto impacto. Engloba temáticas en todas las áreas del conocimiento: ciencia, tecnología, humanidades y ciencias sociales (Cuenca, 2019, p. 1).

La población de estudio es de cincuenta y una publicaciones relacionadas al uso de hidrogeles como sistemas de liberación controlada de fármacos en cáncer de mama utilizados a nivel mundial, y se recopilaron a partir de 3 criterios.

- El 40 % de los artículos son a partir el año 2019.
- El 40 % de los artículos son a partir del año 2016.
- El porcentaje restante de los artículos es 20 % que son de años aleatorios sin restricción.

Este proyecto de investigación se realizó en la ciudad de Riobamba, bajo la dirección del docente director y miembro del trabajo de titulación, con reuniones virtuales a través de la plataforma Teams.

Redacción del artículo científico

Antes de la redacción del artículo de revisión, se buscó en diversas revistas en las que acepten una revisión científica sin previa invitación. Después de una búsqueda intensificada, se tomó como una primera opción la Revista Cubana de investigaciones Biomédicas (<http://www.revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/index>) en donde los autores pueden publicar comunicaciones breves, artículos originales, de revisión, reportes de casos, enfocados en diferentes áreas como, ciencias biomédicas, ciencias fisiológicas y morfológicas, la bioquímica, la bioinformática y la robótica médica.

Para la redacción del documento se tomó en cuenta la metodología y estructura sugerida de la revista. Se propuso una introducción en la que se habla brevemente del cáncer de mama, su tratamiento actual ineficaz y los nuevos métodos para la terapia de cáncer de mama (véase anexo A). En el desarrollo de tema se menciona información sobre los hidrogeles, sus características y sus tipos que reaccionan a diferentes factores externos, además de los fármacos utilizados en las diferentes investigaciones y el mecanismo de acción en la liberación controlada de fármacos. Al final, tras el estudio y discusión del tema se llegaron a las conclusiones que detallan el potencial que tienen los estos sistemas de liberación controlada de fármacos en cáncer de mama.

CAPÍTULO III

3 MARCO DE RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En este apartado, se analizan y discuten los resultados obtenidos en la investigación, primero se describen los tipos de hidrogeles con sus características, posteriormente se analiza la liberación de los fármacos encapsulados y finalmente, se verifica el mecanismo de acción y los efectos sobre las líneas celulares del cáncer de mama.

3.1 Resultados

Los hidrogeles, generalmente se conocen como estructuras tridimensionales hidrófilas formadas por compuestos poliméricos, estos materiales presentan una relación directa entre su estructura y propiedades, de tal forma que estas características se deben considerar de forma conjunta. Por consiguiente, cuando se exhiben las propiedades de los hidrogeles se mencionan los parámetros estructurales (Barczak et al., 2020, p. 116747; Ramirez et al., 2016, pp. 108-130; Soledad Lencina, 2013).

En general, la característica más representativa de los hidrogeles es que pueden hincharse y deshincharse de forma reversible, y las propiedades de este proceso se relacionan con el entorno externo, por lo que existen hidrogeles sensibles a la temperatura, el pH, la concentración iónica, a la luz y a un campo magnético alterno (Wei et al., 2020, pp. 460-468).

Existen varias propiedades que favorecen la compatibilidad entre los hidrogeles y los tejidos vivos como: su baja toxicidad, la tensión superficial e intersticial, su consistencia blanda y elástica, la permeabilidad, la difusión, la interacción con las proteínas plasmáticas, la biocompatibilidad con la sangre, etc. (Khajouei, Ravan y Ebrahimi, 2019, pp. 102060).

De manera general, se han utilizado gran cantidad de hidrogeles, tanto de origen natural como sintético, sin embargo, debido a las necesidades de biocompatibilidad, solo unos pocos han servido como parte principal para la estructuración de estos materiales, entre los más importantes se puede mencionar polímeros sintéticos, como el ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA) y el polietilenglicol (PEG) y polímeros naturales, como polisacáridos, proteínas y ADN (Khajouei, Ravan y Ebrahimi, 2019, pp. 102060).

En un termogel el hinchamiento varía según cambie la temperatura del entorno, produciendo interacciones polímero-polímero y polímero-solvente. A partir de esto se han desarrollado

algunos hidrogeles, por mencionar algunos tenemos los hidrogeles termosensibles in situ de quitosano- agarosa, incorporaron óxido de grafeno (GO) y óxido de grafeno reducido (rGO), también se formaron in situ hidrogeles basados en PLGA-PEG-PLGA, que administraron corilagina y quitosano de bajo peso molecular (LC) (Lima-Sousa et al., 2020, p. 111294).

La capacidad de responder al pH es otra característica importante, se considera que las redes hidrofílicas experimentan deformaciones volumétricas en respuesta a cambios en el pH circundante, en sí estos hidrogeles presentan habilidad para asociarse y disociarse con iones hidrógeno dependiendo del pH de medio acuoso. Así se han creado microcápsulas de hidrogel basadas en acrilamida de ADN sensibles a estímulos del pH. Sin embargo, también presentan algunas limitaciones, como la liberación que es provocada por el microambiente ácido del tumor y el pH puede variar de persona a persona (Zhou et al., 2018, pp. 9812-9821).

Existen también los hidrogeles de doble respuesta (pH y temperatura), además de lograr cambiar la temperatura para mejorar la liberación del fármaco, podría mejorar los resultados según las diferencias individuales. De manera general la combinación de estas propiedades, permitirían identificar grandes beneficios considerando las aplicaciones biomédicas. En un estudio usaron nanocompuestos de hidrogel magnético con doble respuesta al pH y termo-respuesta con carga de metotrexato para la administración combinada de fármacos (Khajouei, Ravan y Ebrahimi, 2019, p. 102060; Fathi et al., 2019, pp. 957-964).

Existen hidrogeles con propiedades fototérmicas, lo cual permite aplicar terapia fototérmica del cáncer, el hidrogel a base de ácido gálico y ácido hialurónico muestra sensibilidad al infrarrojo cercano (808 nm), lo cual resulta favorable en la ablación del tumor en ratones con xenoinjerto de células de carcinoma KB (Ko, Park y Oh, 2019, pp. 6178-6189).

La presencia de carácter magnético también ha permitido identificar un tipo de hidrogeles ampliamente estudiados, conocidos como ferrohgeles, básicamente con este término se describe una estructura que presenta nanopartículas incrustadas en un gel líquido hinchado. Estas estructuras se pueden fabricar a partir de componentes biocompatibles y, debido a sus características como: forma, elasticidad y movimiento, se pueden controlar mediante el uso de CMA. Por las características antes mencionadas, estos elementos se convierten en candidatos ideales para aplicaciones en ingeniería y biomedicina, especialmente para la movilidad de fármacos, debido a que la materia biológica tolera los campos magnéticos. Uno de los materiales más utilizados en procesos de liberación de fármacos son las nanopartículas (NPs) de hierro, las cuales son recubiertas con diferentes moléculas biocompatibles como ácido oleico para prevenir

aglomerados y así obtener nanopartículas magnéticas (NMPs) hidrofóbicas, o ácido plurónico como estabilizador, en otros casos se ha usado ácido cítrico con el fin de obtener NMPs con propiedades únicas (Blyakhman et al., 2019, pp. 5-7; Home, 2017; Han, Hong y Faidley, 2011, pp. 259-278).

No podemos dejar de lado el ADN, que es considerada una molécula excelente debido a su biocompatibilidad, capacidad de reconocimiento molecular preciso, programabilidad conveniente y toxicidad mínima. Los hidrogeles generados a base de ADN se pueden fabricar mediante un enlace químico de moléculas de ADN o un entrelazamiento físico entre cadenas de ADN. Pueden clasificarse en dos categorías, denominadas hidrogeles híbridos, que se ensamblan mediante la unión de ácidos nucleicos funcionales en polímeros sintéticos o naturales (Khajouei, Ravan y Ebrahimi, 2019, p. 102060), los de ADN puro y, en los últimos años, también se ha generado la síntesis de hidrogeles de ADN de puntos cuánticos, mismos que permiten un control preciso sobre el tamaño y la emisión espectral (Zhang et al., 2017).

El desarrollo de los hidrogeles como sistemas de administración de fármacos ha dado resultados prometedores, en comparación con los métodos convencionales la movilidad se puede dar localmente o dirigido hacia el tumor, permitiendo que el tejido esté por más tiempo en contacto con el fármaco y en altas concentraciones, evitando los efectos secundarios causados por la liberación continua (Wei et al., 2020, pp. 460-468).

Entre los fármacos más utilizados podemos mencionar la doxorubicina (DOX), paclitaxel (PTX), docetaxel (DTX), trastuzumab, metotrexato (MTX), zoledronato, triptolida, abraxano y metoxiestradiol (2-Me). Estos medicamentos tienen una excelente compatibilidad y eficacia al momento de la encapsulación en los diferentes tipos de hidrogeles estudiados, además de que su hidrofobicidad e hidrofiliidad ayuda a que su liberación sea de manera controlada. La combinación de dos de estos fármacos en la quimioterapia convencional normalmente genera más toxicidad en el organismo, pero al introducirlos en un hidrogel los efectos secundarios se reducen considerablemente y la liberación es controlada y asincrónica en dosis óptimas. En todos los estudios in vivo se han demostrado efectos positivos en la inhibición de células cancerígenas para las líneas celulares MCF-7, MDA-MB-231 y BT-474, ayudando así en la terapia de cáncer de mama.

En la **tabla 3-1** se mencionan los patrones y tendencias de los diferentes hidrogeles de acuerdo con su composición, factor externo al que es sensible, fármaco encapsulado, porcentaje de liberación del fármaco y la inhibición de las diferentes líneas celulares.

Tabla 1-3: Patrones y tendencias de los hidrogeles con respecto a su composición, tipo, fármaco, % de liberación del fármaco y línea celular.

Hidrogel	Patrones		Tendencias		
	Composición	Fármaco	Tipo	Porcentaje de Liberación	Línea celular
HPMC/Fe3O4	Polimérico	DOX	Magnético	78.8% con CMA	MDA-MB-231
ACMS	Polimérico	DOX	Magnético	43.2% con CMA	MCF-7
PNAm-PDAAu	nanocompuesto	DOX	Fototérmico	82.70%	4T1
Microcapsulas de acrilamida y ADN	Macromolecular	DOX	Ph	35%	MDA-MB-231
PECE	Polimérico	PTX	Termosensible	90%	4T1
Corilagin/LC/PPP	Polimérico	Abraxano	Termosensible	61.24%	4T1
pNIPAM	Polimérico	Zoledronato	Fotosensible	70%	MDA-MB-231
Poli (organofosforado)	Polimérico	2-Me	Termosensible	50%	MDA-MB-231
MNCPs	Nanocompuesto	Metotrexato	Dual	87% con CMA	MCF-7
PEGylated/Fe3O4/ α -CD	Polimérico	DOX y PTX	Magnético	63% 13%	4T1

Realizado por: Vera Alexis, 2021.

La **tabla 3-1** muestra el patrón que tienen los hidrogeles al ser constituidos por materiales poliméricos debido a su biocompatibilidad y de más características favorables mencionadas en el apartado de las características de los hidrogeles. Además se puede ver que los factores externos son múltiples y que los hidrogeles responden a ellos de excelente forma, existiendo una tendencia hacia los hidrogeles magnéticos y los termogeles, así mismo se observa que el fármaco más utilizado para el tratamiento quimioterapéutico mediante hidrogeles es la doxorubicina por su hidrofiliidad que tiene con los diferentes hidrogeles, la liberación del fármaco va a depender del tipo de hidrogel y del fármaco que se lo encapsula, por ello la DOX y el PTX tienen mayor porcentajes de liberación. Por último, todas las líneas celulares son inhibidas significativamente a pesar de utilizar diferentes hidrogeles y liberando una variedad de fármacos.

Los beneficios de estos sistemas tanto en ensayos in vitro como en estudios en vivo son prometedores pues, destruyen las células cancerosas mediante apoptosis, inhibe la recurrencia tumoral postoperatoria, viabilizan las células cancerosas de las diferentes líneas celulares del cáncer de mama, reduce la metástasis en otros órganos minimizan significativamente los efectos secundarios prolongando y mejorando la calidad de vida del individuo.

CONCLUSIONES

- Mediante la revisión bibliográfica se determinó que las principales características de los hidrogeles aplicados a la liberación de fármacos en cáncer de mama, entre las cuales se puede mencionar su capacidad de hincharse para la retención de agua, su baja toxicidad, la tensión superficial e intersticial, la permeabilidad y su consistencia blanda y elástica que favorece la absorción de líquidos sin que sufra fractura, la difusión de los fármacos de forma puntual, la interacción con las proteínas plasmáticas y la biocompatibilidad con la sangre.
- El uso de los hidrogeles en la liberación controlada de fármacos en cáncer de mama ha sido estudiada tanto en ensayos in vitro como en estudios in vivo en ratones y, han dado resultados alentadores como portadores inteligentes para el tratamiento de tumores, eliminando la células cancerosas mediante apoptosis, inhibiendo las células cancerígenas después de una resección y disminuyendo la metástasis en los distintos órganos.
- Los patrones y tendencias que tienen los hidrogeles dependen de su composición polimérica, del tipo de sensibilidad que tienen a factores externos como el campo magnético y la termosensibilidad, también se debe mencionar que el porcentaje de liberación tiende a ser mayor dependiendo del tipo de hidrogel y fármaco que se utilice.
- El artículo de revisión desarrollado como producto del presente trabajo (véase anexo B), se encuentra en proceso de publicación en la Revista de investigaciones Biomédicas de Cuba.

RECOMENDACIONES

- En América Latina se debería enfatizar el estudio e investigación de este tema, aportando a la comunidad científica de la misma manera que lo hacen países de América del Norte, Europa y Asia.
- Establecer conexiones entre la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo con diferentes revistas internacionales para facilitar el proceso de publicación.
- Se sugiere que los estudiantes desarrollen una variedad de hidrogeles en la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo y en el país.

GLOSARIO

Alginato: sal química de sodio o potasio elaborada a partir de algas pardas, que por sus características de gel tiene diversas aplicaciones industriales.

Apoptosis: modalidad específica de muerte celular programada, que participa en el control del desarrollo y del crecimiento celular.

Biocompatibilidad: ausencia de reacciones alérgicas, inmunitarias, etc., en el contacto entre tejidos del organismo y algunos materiales.

Campo magnético alterno: aparece en el momento en que se consume electricidad, es decir, hay movimiento de electrones. Constituye una fuerza magnética alrededor del espacio por donde se mueven los electrones. Conforme la carga de electrones en movimiento se incrementa, la magnitud del campo magnético también crece.

Cromóforo: sustancia que tiene muchos electrones capaces de absorber energía o luz visible, y excitarse para así emitir diversos colores, dependiendo de las longitudes de onda de la energía emitida por el cambio de nivel energético de los electrones, de estado excitado a estado fundamental o basal.

Doxorrubicina: antibiótico antraciclino con actividad antitumoral producido por *Streptococcus peucetius* var. *caesius*. Tiene la capacidad de intercalarse con el DNA, afecta muchas de sus funciones e inhibe la síntesis de ADN y ARN. Produce rotura sobre cadenas simples y dobles, lo cual conduce a intercambio de cromátides hermanas.

Fuerza iónica: cociente entre la cantidad de materia iónica de un tipo determinado contenida en un volumen dado de una solución y ese volumen.

Metástasis: diseminación de células cancerígenas en órganos no afectados previamente.

Metotrexato: pertenece a una clase de medicamentos llamados antimetabolitos. El metotrexato trata el cáncer retardando el crecimiento de células cancerosas. El metotrexato trata la psoriasis retardando el crecimiento de células cutáneas para interrumpir la descamación. también puede tratar la artritis reumatoide al disminuir la actividad del sistema inmunitario.

Monómero: molécula simple, generalmente de peso molecular bajo, que forma cadenas lineales o ramificadas de dos, tres o más unidades.

Nanosistema: sistemas funcionales a escala nanométrica que producen estructuras y dispositivos atómicamente establecidos y bajo control programado, llevando a cabo el proceso de fabricación con precisión atómica.

Paclitaxel: fármaco de quimioterapia anticanceroso antineoplásico o citotóxico. El paclitaxel se clasifica como un alcaloide vegetal, taxano y un agente antimicrotubular.

Polímero: macromoléculas que se obtienen por la unión de una o más moléculas pequeñas repetidas a lo largo de una cadena. La unidad que se repite en el polímero es el monómero y la reacción por la que se forman es la reacción de polimerización.

Quimioterapia: tipo de terapia empleada en el tratamiento del cáncer. Consiste en emplear diversos fármacos para destruir células cancerígenas y reducir o eliminar completamente la enfermedad. Los medicamentos empleados son denominados antineoplásicos o quimioterápicos.

Radioterapia: terapia de radiación (también llamada radioterapia) es un tratamiento del cáncer que usa altas dosis de radiación para destruir células cancerosas y reducir tumores. En dosis bajas, la radiación se usa en rayos-x para ver el interior del cuerpo, como en radiografías de los dientes o de huesos fracturados.

Termosensible: elemento o material que es fácilmente afectado por el calor o un cambio de temperatura.

Xenoinjerto: injerto o fragmento de tejido de otra especie animal (por ej., el cerdo) que se implanta en una parte del cuerpo para reparar una lesión, normalmente de forma provisional.

BIBLIOGRAFÍA

AMERICAN CANCER SOCIETY, "¿Qué es el cáncer?". [en línea]. 2020. S.l.: [Consulta: 20 febrero 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/6041.96.pdf>.

AMIN, S. RAJABNEZHAD, S. y KOHLI, K. "Hydrogels as potential drug delivery systems". *Scientific Research and Essays* [en línea]. 2009, vol, 4, pp. 1175-1183. ISSN 19922248. Disponible en: http://pharmaquest.weebly.com/uploads/9/9/4/2/9942916/hydrogels_as_potential_drug_delivery_systems.pdf.

BAHRAM, M. MOHSENI, N. y MOGHTADER, M., "An Introduction to Hydrogels and Some Recent Applications". En: S.B. MAJEE (ed.), *Emerging Concepts in Analysis and Applications of Hydrogels*. 2016. Urmia: s.n.,

BARCZAK, M. et al. "Revealing importance of particles' surface functionalization on the properties of magnetic alginate hydrogels". *Carbohydrate Polymers* [en línea]. 2020, vol, 247, pp. 116747. ISSN 01448617. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0144861720309206>.

BIBLIOTECA COMPLUTENSE, "SCIENCEDIRECT Guía de consulta". [en línea]. 2004. S.l.: [Consulta: 22 febrero 2021]. Disponible en: <http://webs.ucm.es/BUCM/ayuda/doc5465.pdf>.

BIBLIOTECA DE LA UNIVERSIDAD DE CUENCA, "Taylor & Francis". [en línea]. 2019. [Consulta: 22 febrero 2021]. Disponible en: <https://www.ucuenca.edu.ec/servicios/biblioteca/bases-digitales/por-suscripcion/taylor-francis>.

BLYAKHMAN, F. A. et al. "The contribution of magnetic nanoparticles to ferrogel biophysical properties". *Nanomaterials* [en línea]. 2019, vol, 9, pp. 5-7. ISSN 20794991. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2079-4991/9/2/232>.

BONHOME, A., *Hidrogeles Magnéticos para aplicaciones Biomédicas: Estudio de su biocompatibilidad y propiedades biscoelásticas*. [en línea]. (Trabajo de titulación) (Doctoral). Universidad de Granada. S.l.: 2017. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=136133>.

CHANG, C. H. et al. "A theranostic approach to breast cancer by a quantum dots- and magnetic nanoparticles-conjugated peptide". *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers* [en línea]. 2019, vol, 97, pp. 88-95. ISSN 18761070. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jtice.2019.02.013>.

CHO, J. K. et al. "Injectable delivery system of 2-methoxyestradiol for breast cancer therapy using biodegradable thermosensitive poly(organophosphazene) hydrogel". *Journal of Drug Targeting* [en línea]. 2011, vol, 19, pp. 270-280. ISSN 1061186X. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20608785/>.

DALMINA, M. et al. "Magnetically responsive hybrid nanoparticles for in vitro siRNA delivery to breast cancer cells". *Materials Science and Engineering C* [en línea]. 2019, vol, 99, pp. 1182-1190. ISSN 18730191. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.02.026>.

ESCOBAR, J. L. et al. "Hidrogeles. Principales Características en el diseño de sistemas de liberación controlada de fármacos.". *Revista Iberoamericana de Polímeros* [en línea]. 2002, vol, 3, pp. 1-28. Disponible en: <http://www.ehu.es/reviberpol/pdf/Jul/escobar2.pdf>.

FATHI, M. et al. "Dual thermo-and pH-sensitive injectable hydrogels of chitosan/(poly(N-isopropylacrylamide-co-itaconic acid)) for doxorubicin delivery in breast cancer". *International Journal of Biological Macromolecules* [en línea]. 2019, vol, 128, pp. 957-964. ISSN 18790003. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.01.122>.

GUIRAO-GORIS, J. A. SALAS, A. O. y FERRANDIS, E. F., "El artículo de revisión". [en línea]. 2008. S.l.: [Consulta: 20 febrero 2021]. Disponible en: <http://revista.enfermeriacomunitaria.org/articuloCompleto.php?ID=7.Consultadoel23/07/2008>.

HAGHIGHI, A. H. et al. "Antibody conjugated onto surface modified magnetic nanoparticles for separation of HER2+ breast cancer cells". *Journal of Magnetism and Magnetic Materials* [en línea]. 2019, vol, 490, pp. 165479. ISSN 03048853. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jmmm.2019.165479>.

HAN, Y. HONG, W. y FAIDLEY, L. "Coupled magnetic field and viscoelasticity of ferrogel". *International Journal of Applied Mechanics* [en línea]. 2011, vol, 3, pp. 259-278. ISSN 17588251. Disponible en: <https://www.worldscientific.com/doi/abs/10.1142/S175882511100097X>.

HOARE, T. R. y KOHANE, D. S. "Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges". *Polymer* [en línea]. 2008, vol, 49, pp. 1993-2007. ISSN 00323861. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.polymer.2008.01.027>.

KHAJOUEI, S. RAVAN, H. y EBRAHIMI, A. "DNA hydrogel-empowered biosensing". *Advances in Colloid and Interface Science* [en línea]. 2019, vol, 275, pp. 102060. ISSN 00018686. Disponible en: DNA hydrogel-empowered biosensing.

KO, S. PARK, J. Y. y OH, Y. K. "A microbial siderophore-inspired self-gelling hydrogel for noninvasive anticancer phototherapy". *Cancer Research* [en línea]. 2019, vol, 79, pp. 6178-6189. ISSN 15387445. Disponible en: <https://cancerres.aacrjournals.org/content/79/24/6178.short>.

KUDR, J. et al. "Magnetic nanoparticles: From design and synthesis to real world applications". *Nanomaterials* [en línea]. 2017, vol, 7. [Consulta: 10 enero 2021]. ISSN 20794991. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28850089/>.

LEI, N. et al. "Therapeutic application of injectable thermosensitive hydrogel in preventing local breast cancer recurrence and improving incision wound healing in a mouse model". *Nanoscale* [en línea]. 2012, vol, 4, pp. 5686-5693. ISSN 20403372. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22875402/>.

LI, H. y LAI, F. "Multiphysics modeling of responsive characteristics of ionic-strength- sensitive hydrogel". *Biomedical Microdevices* [en línea]. 2010, vol, 12, pp. 419-434. ISSN 13872176. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10544-010-9399-0>.

LIMA-SOUSA, R. et al. "Injectable in situ forming thermo-responsive graphene based hydrogels for cancer chemo-photothermal therapy and NIR light-enhanced antibacterial applications". *Materials Science and Engineering C* [en línea]. 2020, vol, 117, pp. 111294. ISSN 18730191. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111294>.

LIU, Z. et al. "Recent Advances on Magnetic Sensitive Hydrogels in Tissue Engineering". *Frontiers in Chemistry* [en línea]. 2020, vol, 8, pp. 17. [Consulta: 10 enero 2021]. ISSN 22962646. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32211375/>.

MARTÍNEZ, M., *Desarrollo y aplicaciones de hidrogeles para la administración y liberación modificada de fármacos* [en línea]. (Trabajo de titulación) Universidad de Valencia. S.l.: 2017. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/75989612.pdf>.

MAYORGA, Y., *“Síntesis de hidrogeles poliméricos con inclusiones de nanopartículas magnéticas por el método de microemulsión inversa”*. (Trabajo de titulación) (Pregrado). s.n. S.l.:

2019.

MOHANRAJ, V. J. y CHEN, Y. "Nanoparticles - A review". *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* [en línea]. 2007, vol, 5, pp. 561-573. ISSN 1596-5996. Disponible en: <http://www.bioline.org.br/pdf?pr06007>.

NAVARRO-MOLINA, C. et al., "Fuentes de información bibliográfica (VI). Obtención de literatura científica con la base de datos Scopus y los buscadores especializados Scirus y Google Académico". *Acta Pediatr Esp* [en línea]. 2011. S.l.: [Consulta: 22 febrero 2021]. Disponible en: <http://www.scirus.com>.

QI, Y. et al. "Injectable Hexapeptide Hydrogel for Localized Chemotherapy Prevents Breast Cancer Recurrence". *ACS Applied Materials and Interfaces* [en línea]. 2018, vol, 10, pp. 6972-6981. ISSN 19448252. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29409316/>.

RAMIREZ, A. et al. "Materiales polimeros de tipo hidrogeles: Revisión sobre su caracterización mediante FTIR, DSC, MEB y MET". *Revista Latinoamericana de Metalurgia y Materiales* [en línea]. 2016, vol, 36, pp. 108-130. ISSN 02556952. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0255-69522016000200002.

SÁEZ, V. HERNÁEZ, E. y SANZ, L. "Liberación controlada de fármacos, hidrogeles". *Revista Iberoamericana de Polímeros* [en línea]. 2003, vol, 4, pp. 91. ISSN 00223530. Disponible en: <http://www.ehu.es/reviberpol/pdf/ENE03/Virginia2003.PDF>.

SINGH, G. LOHANI, A. y BHATTACHARYA, S. "Hydrogel as a novel drug delivery system: a review". *International Journal of Applied Pharmaceutics* [en línea]. 2014, vol, 6, pp. 1-7. ISSN 09757058. Disponible en: <http://oaji.net/articles/2014/1116-1407214050.pdf>.

SOLEDAD LENCINA, M., *Síntesis y caracterización de Hidrogeles De alginato y N-isopropilacrilamida para aplicaciones biomédicas* [en línea]. (Trabajo de titulación) (Doctoral). Universidad Nacional del Sur. S.l.: 2013. Disponible en: http://repositoriodigital.uns.edu.ar/bitstream/123456789/3123/1/Tesis_Lencina%2C_M.M.S..pdf.

SPRINGERLINK, "Porque saber importa". [en línea]. 2013. [Consulta: 22 febrero 2021]. Disponible en: https://biblioteca.unileon.es/files/springer_guia_completa_spanish.pdf.

TRUEBA, R. y ESTRADA, J., *La base de datos PubMed y la búsqueda de información científica_estrada10.pdf* [en línea]. 2010. S.l.: s.n. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es->

revista-seminarios-fundacion-espanola-reumatologia-274-pdf-S1577356610000229.

VÉRONIQUE TERRASSE, "Latest global cancer data: Cancer burden rises to 19.3 million new cases and 10.0 million cancer deaths in 2020". [en línea]. 2020. S.l.: [Consulta: 22 febrero 2021]. Disponible en: https://www.iarc.who.int/wp-content/uploads/2020/12/pr292_E.pdf.

WEI, W. et al. "Research progress in the application of in situ hydrogel system in tumor treatment". *Drug Delivery* [en línea]. 2020, vol, 27, pp. 460-468. ISSN 15210464. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/10717544.2020.1739171>.

WU, K. et al. "Magnetic Nanoparticles in Nanomedicine". *Nanotechnology* [en línea]. 2018, vol, 30, pp. 67. Disponible en: <http://arxiv.org/abs/1811.01418>.

XIE, W. et al. "Injectable and self-healing thermosensitive magnetic hydrogel for asynchronous control release of doxorubicin and docetaxel to treat triple-negative breast cancer". *ACS Applied Materials and Interfaces* [en línea]. 2017, vol, 9, pp. 33660-33673. ISSN 19448252. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28901139/>.

ZHANG, L. et al. "Multifunctional quantum dot DNA hydrogels". *Nature Communications* [en línea]. 2017, vol, 8. ISSN 20411723. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28851869/>.

ZHOU, X. et al. "A pH and magnetic dual-response hydrogel for synergistic chemo-magnetic hyperthermia tumor therapy". *RSC Advances* [en línea]. 2018, vol, 8, pp. 9812-9821. ISSN 20462069. Disponible en:

<https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2018/ra/c8ra00215k#!divAbstract>.

ANEXOS

Anexo A: Artículo de revisión.

USO DE HIDROGELES COMO SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA DE FÁRMACOS EN CÁNCER DE MAMA USE OF HYDROGELS AS CONTROLLED DRUG RELEASE SYSTEMS IN BREAST CANCER

Alexis Vera-Tapia 1 <https://orcid.org/0000-0001-5964-0086>

Jorge Silva-Yumi 1,2 <https://orcid.org/0000-0002-6005-9915>

Rosa Ormaza 1,2 <https://orcid.org/0000-0002-1917-5084>

¹Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Riobamba, Ecuador.

²Grupo de Investigación en Materiales Avanzados. Riobamba, Ecuador.

*Autor para la correspondencia: alexis.vera@esPOCH.edu.ec

RESUMEN

Introducción: La primera causa de muerte en mujeres a nivel mundial es el cáncer de mama, considerado el primer tipo de cáncer más común y el quinto más mortífero. El tratamiento actual para esta enfermedad crónica es invasivo para el organismo pues los fármacos administrados no son localizados in situ, retardando el efecto anticancerígeno matando células sanas, produciéndose efectos secundarios en el paciente. Con el avance científico se ha logrado encapsular ciertos fármacos oncológicos en hidrogeles con respuesta a factores externos para la liberación controlada de medicamentos.

Objetivo: Determinar las principales características y beneficios de los hidrogeles como sistemas de liberación controlada de fármacos en cáncer de mama y su respuesta a diferentes factores externos.

Métodos: La búsqueda y recopilación de los artículos utilizados se efectuó con las palabras clave: hidrogeles y cáncer de mama, a través de: ScienceDirect, Google Academic, Springer, Scholarpedia, PubMed y Taylor and Francis.

Conclusiones: Las características más relevantes de los hidrogeles son, su contenido de agua, estabilidad dimensional, humectabilidad, permeabilidad, además de la biocompatibilidad y biodegradabilidad. La liberación controlada de fármaco por el tipo de hidrogel o factor externo utilizado, permite generar apoptosis celular, limitación de la metástasis y la inhibición tumoral pre y postoperatoria.

Palabras claves: hidrogel, liberación controlada, fármaco oncológico, cáncer de mama.

Anexo A: Primera página del artículo realizado como parte de esta investigación.

Anexo B: El artículo de revisión enviado a la Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas.

The screenshot shows the user interface of the infomed website. At the top, there is a navigation bar with the infomed logo, the text 'UNIVERSIDAD VIRTUAL DE SALUD | BIBLIOTECA VIRTUAL DE SALUD', and a secondary bar with 'Editorial Ciencias Médicas | ISSN 1561-3011 RNPS 0126' and user options 'Salir | Mi perfil | Español (E)'. Below this is a blue banner for 'Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas' with a molecular structure icon and a background image of laboratory glassware. A horizontal menu contains links for 'Inicio', 'Acerca de', 'Área personal', 'Números anteriores', 'Noticias', and 'En SciELO'. The main content area shows a breadcrumb trail 'Inicio > Usuario/a > Autor/a > Envíos activos' and a toggle for 'ACTIVO/A ARCHIVAR'. On the right, there are social media icons for Facebook, Telegram, and RSS, and font size controls (A-, A, A+). A table lists active submissions with columns for 'ID.', 'ENVIARSECAUTORES/AS', 'TÍTULO', and 'ESTADO'. One submission is listed with ID '1791 03-15', authors 'Vera Tapia, Silva Yumi, Ormaza Hugo', and title 'USO DE HIDROGELES COMO SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA...'. To the right of the table are two buttons: 'Enviar artículo' and 'AUTOR/A'.

Inicio > Usuario/a > Autor/a > Envíos activos

ACTIVO/A ARCHIVAR

ID.	ENVIARSECAUTORES/AS	TÍTULO	ESTADO
1791 03-15	AR Vera Tapia, Silva Yumi, Ormaza Hugo	USO DE HIDROGELES COMO SISTEMAS DE LIBERACIÓN CONTROLADA...	EN REVISIÓN

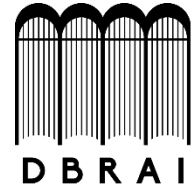
Enviar artículo

AUTOR/A

Anexo B: El artículo de revisión enviado a la Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas, está en proceso de revisión para su posterior publicación.




**ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE
CHIMBORAZO**



**DIRECCIÓN DE BIBLIOTECAS Y RECURSOS
PARA EL APRENDIZAJE Y LA INVESTIGACIÓN**

UNIDAD DE PROCESOS TÉCNICOS
REVISIÓN DE NORMAS TÉCNICAS, RESUMEN Y BIBLIOGRAFÍA

Fecha de entrega: 25 / 03 / 2021

INFORMACIÓN DEL AUTOR	
Nombres – Apellidos: ALEXIS PAÚL VERA TAPIA	
INFORMACIÓN INSTITUCIONAL	
Facultad: CIENCIAS	
Carrera: BIOFÍSICA	
Título a optar: BIOFÍSICO	
f. Analista de Biblioteca responsable:	 Firmado electrónicamente por: ELIZABETH FERNANDA AREVALO MEDINA

