



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

**ESTRATEGIAS BASADAS EN HIDROGELES PARA LIBERACIÓN SOSTENIDA  
DE ANTIBIÓTICOS COMO POSIBLES TERAPIAS ANTIMICROBIANAS**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE LICENCIADO EN TECNOLOGÍA  
MÉDICA**

**AUTORAS: FRANCISCA CANCINO TORRES - LORETO MEZA CAMPANO**

**PROFESOR GUÍA: Dr. TM. ESTEBAN DURÁN LARA**

**TALCA – CHILE**

**2022**

## CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2023



## ÍNDICE

<b>RESUMEN .....</b>	<b>6</b>
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>7</b>
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>9</b>
<b>Objetivo general .....</b>	<b>9</b>
<b>Objetivos específicos .....</b>	<b>9</b>
<b>METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA Y ORGANIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN</b>	<b>10</b>
<b>MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>11</b>
<b>1.ANTIBACTERIANOS .....</b>	<b>11</b>
<b>2.RESISTENCIAS .....</b>	<b>16</b>
<b>3.ESTRATEGIAS FRENTE A LAS RESISTENCIAS.....</b>	<b>19</b>
3.1 Estrategias farmacológicas contra la Resistencia bacteriana .....	22
3.2 Cinética de tratamientos convencionales .....	27
<b>4.NANOTECNOLOGÍA APLICADA PARA LIBERACIÓN SOSTENIDA. ....</b>	<b>29</b>
4.1 Liposomas .....	30
4.2 Nanopartículas metálicas.....	30
4.3 Dendrímeros .....	31
4.4 Nanopartículas poliméricas.....	31
4.5 Micelas poliméricas.....	31
<b>5. HIDROGELES.....</b>	<b>32</b>
5.1 Síntesis de hidrogeles .....	33
5.2 Características modificables.....	35
5.3 Encapsulación de fármacos .....	35
<b>6. LIBERACIÓN SOSTENIDA.....</b>	<b>36</b>
6.1 Hidrogeles utilizados como plataformas de liberación sostenida .....	39

<b>7. EFECTIVIDAD DE LOS HIDROGELES EN LOS TRATAMIENTOS.....</b>	<b>44</b>
<b>8. COMPARACIÓN DE FORMULACIONES EN HIDROGEL COMO TERAPIAS ANTIMICROBIANAS .....</b>	<b>50</b>
<b>CONCLUSIÓN .....</b>	<b>54</b>
<b>REFERENCIAS .....</b>	<b>56</b>

## ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

<b>Figura N° 1.</b> Esquema clasificación de Antibióticos.....	<b>15</b>
<b>Figura N°2:</b> Muertes atribuibles a AMR en todo el mundo en 2050 en comparación con otras causas importantes de mortalidad. ....	<b>18</b>
<b>Tabla N °1:</b> Objetivos del plan de acción de la OMS sobre la resistencia a los antimicrobianos. ....	<b>19</b>
<b>Figura N ° 3.</b> Objetivos del plan nacional contra la resistencia a los antimicrobianos. ....	<b>21</b>
<b>Tabla N° 2.</b> Péptidos con efecto antibacteriano en investigación.....	<b>23</b>
<b>Figura N ° 4:</b> Comparación del tratamiento convencional dosificado con un sistema de dosificación sostenida.....	<b>29</b>
<b>Figura N°5:</b> Hidrogel cargado con fármaco.....	<b>37</b>
<b>Tabla N° 3:</b> Aplicaciones de hidrogeles de quitosano en la administración de antibióticos. ....	<b>42</b>

## RESUMEN

La resistencia antimicrobiana es una importante capacidad que van adquiriendo las bacterias para su supervivencia frente a los antibióticos. Sin embargo, para los seres humanos está siendo un problema preocupante, el cual se cree que para el año 2050 sea la primera causa de muerte de las personas a nivel mundial. La resistencia antimicrobiana ha ido en aumento limitando las opciones farmacéuticas efectivas, esto sumado a las desventajas que presentan los sistemas de administración convencional (cápsulas, tabletas, etc), sin el desarrollo de nuevos antibióticos.

El objetivo de esta revisión es indagar estrategias existentes basadas en hidrogeles aplicados en la liberación sostenida/ controlada y localizada de fármacos como posibles terapias antibacterianas, mediante la investigación de artículos publicados en plataformas digitales como: Google Académico, Scopus, Mdpi, Web of Science y Pubmed.

Las investigaciones recientes sugieren que el uso de hidrogeles como sistema de administración de antibióticos de manera localizada y sostenida/controlada es efectivo en infecciones por bacterias resistentes, debido a que sus propiedades modificables y versatilidad de aplicación potencian la farmacocinética.

A pesar de esto es necesario una extensa caracterización in vivo de las estrategias para administrar fármacos de manera localizada y sostenida/controlada para que las estrategias basadas en hidrogeles sean ampliamente utilizadas en el mundo.

**Palabras claves:** Resistencia Bacteriana, Antibióticos, Sistemas de liberación sostenida, Hidrogel.

## INTRODUCCIÓN

Hoy en día la resistencia a tratamientos farmacológicos convencionales (ya sean antibióticos, antifúngicos, o antivirales) es una de las mayores amenazas para la salud y desarrollo completo para cualquier persona a nivel mundial, sin importar su edad, estatus social, género, raza, entre otros; ya que incrementa el tiempo, costos asociados y sobre todo la mortalidad.

A nivel mundial, durante aproximadamente los últimos 20 años se ha estado incrementando de forma peligrosa la resistencia a antimicrobianos, por lo que es difícil dar tratamiento a patologías que generen bacterias como: *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Enterococcus spp*, *Clostridium difficile*, entre otros.

Si bien, se sabe que la resistencia es un fenómeno natural, el uso indiscriminado, el poco seguimiento a los tratamientos, aplicación de terapias empíricas mal diseñadas, entre otras cosas han llevado a que estos patógenos adquieran de variadas formas, mecanismos que les confieren resistencia a los tratamientos convencionales. Este fenómeno latente es conocido como resistencia antimicrobiana, cuyo principal problema es que los tratamientos terapéuticos de última línea no sean efectivos, generando un gran impacto para la salud de todas las personas que habitan este planeta.

A nivel local e internacional se han llevado a cabo planes y programas de políticas públicas en el sector de salud, agrícola, medio ambiental y alimentario, ya sea en mejorar la concientización, vigilancia, prevención y utilización correcta de estos tratamientos, la resistencia fármacos sigue aumentando, por lo que se hace urgente buscar una solución efectiva y directa para este problema.

En este contexto, existen dos grandes estrategias para combatir la resistencia a antibióticos; la primera es el desarrollo de nuevos agentes antibacterianos, como nanopartículas metálicas, péptidos antimicrobianos y nuevos antibióticos. Y una segunda estrategia es frenar el desarrollo de resistencia a los pocos antibióticos que quedan disponibles a través de su uso racional.

Dentro de las estrategias contra la resistencia antimicrobiana es utilizar métodos que dosifiquen los antibióticos, protegiéndolos de la degradación y manteniendo las concentraciones de fármaco constantes en el plasma o en el lugar específico donde se requiere su acción durante un tiempo determinado. Al mejorar la cinética del fármaco en el torrente sanguíneo a su vez aumenta la eficacia de la terapia antimicrobiana.

Se han descrito nuevas formas inteligentes para la administración farmacológica entre las que destacan el uso de formulaciones poliméricas basadas en hidrogeles que pueden ser de origen natural y/o sintético. Los hidrogeles son mallas poliméricas 3D que tienen la capacidad de absorber gran cantidad de agua u fluidos biológicos. Fabricados por la reacción/ conjugación de uno o más monómeros los que se polimerizan formando grandes redes tridimensionales. Los hidrogeles tienen diferentes áreas de aplicación tanto en biomedicina, ingeniería de tejidos, administración de fármacos, terapia del cáncer, etc., y gracias a su estructura tridimensional se han desarrollado sistemas de liberación controlada de sustancias bioactivas. Los polímeros naturales incluyen proteínas tales como colágeno, gelatina y polisacáridos como el almidón, alginato y agarosa, por su lado los polímeros sintéticos se preparan utilizando métodos de polimerización química.

Las características deseadas de los hidrogeles inyectables abarcan rigidez, capacidad de estiramiento, adhesividad, actividad antimicrobiana, conductividad y autocuración, además estos deben ser biocompatibles y no inmunogénicas.

Es sabido que, las formulaciones convencionales (comprimidos, cápsulas, etc) presentan dificultades para administrar concentraciones suficientes de antimicrobianos en el sitio de la infección, debido en gran parte a la naturaleza hidrofóba, además de necesitar una dosificación repetida para mantener la concentración del fármaco dentro del rango terapéutico. Por lo que los hidrogeles han sido utilizados como vehículos para la liberación controlada o sostenida de compuestos bioactivos con el propósito de obtener una concentración terapéutica estable durante el tiempo y con ello disminuir la frecuencia en la que se administra el medicamento, reduciendo los cambios de concentraciones a nivel plasmático, que por consecuencia ayudan a disminuir el avance de la resistencia a antimicrobianos, de modo que el uso de hidrogeles para la liberación de compuestos farmacológicos podría ser una buena alternativa.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Indagar estrategias existentes basadas en hidrogeles aplicados en la liberación sostenida/controlada y localizada de fármacos como posibles terapias antibacterianas.

### **Objetivos específicos**

1. Compilar información de estrategias basadas en hidrogeles aplicados en la liberación sostenida /controlada y localizada de agentes antibacterianos como posibles terapias antibacterianas.
2. Describir diferentes estrategias o mecanismos de liberación sostenida/controlada y localizada de antibióticos en hidrogeles.
3. Evidenciar la efectividad de los hidrogeles con liberación sostenida/controlada y localizada de antibióticos como terapia farmacológica.
4. Comparar la efectividad y factibilidad de uso de las diferentes estrategias de liberación sostenida/controlada y localizada de agentes quimioterapéuticos en hidrogeles como posibles terapias antibacterianas.

## **METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA Y ORGANIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN**

Para esta investigación se revisaron diversos artículos, documentos e investigaciones (en idioma inglés y español) en los que se presentara la asociación entre hidrogeles y liberación controlada de fármacos como posible terapia antimicrobiana. Para que esta revisión se utilizaron diferentes motores de búsqueda o bases de datos de plataformas digitales como: Google Académico, Scopus, Scielo, Mdpi, Web of Science y Pubmed. Esta búsqueda se realizó a en base a las palabras claves como: Hydrogels, controlled drug release, antimicrobial therapy.

Como criterios de búsqueda se utilizó principalmente en base al año de publicación y tipo de fuente del artículo, privilegiando artículos de investigaciones experimentales, considerando los últimos 10 años para la información referida liberación controlada de fármacos y a partir del año 2000 para información referida a hidrogeles.

Criterios de inclusión:

Artículos científicos (ya sea investigación original experimental, revisión bibliográfica, análisis de casos, entre otros) que utilizaran hidrogeles e hidrogeles con liberación controlada de fármacos, que hayan sido publicados a partir del año 2000.

Criterios de exclusión:

Artículos científicos, documentos, análisis o investigaciones realizadas antes del año 2000, que no contengan nombre de autores y año de publicación, además de que estos artículos sean procedentes de blogs u otras páginas de internet no relacionadas y/o de entidades prestigiosas avaladas (Minsal, ISP, SoChinf, Universidades reconocidas internacionalmente) en el ámbito científico o de salud.

Estudios basados en la liberación controlada de fármacos que no fueran antimicrobianos.

## MARCO TEÓRICO

### 1. ANTIBACTERIANOS

La administración de fármacos actualmente está ligada a problemas con la toxicidad sistémica y las dosis frecuentes del fármaco.

“Los antibióticos son sustancias químicas producidas por un microorganismo, que desarrolla una actividad antimicrobiana. Su origen puede ser natural (hongos o bacterias) o semisintéticos (donde se modifica alguna de sus características químicas para aumentar sus propiedades).” (1) Según su efecto antibacteriano, se han clasificado tradicionalmente en bactericidas; ejercen una acción letal para la bacteria o bacteriostáticos; solo inhiben transitoriamente el crecimiento bacteriano (2) Los fármacos bacteriostáticos incluyen los macrólidos, las tetraciclinas, sulfonamidas, linezolid y cloranfenicol, mientras que los fármacos bactericidas incluyen los betalactámicos, vancomicina, aminoglucósidos, fluoroquinolonas, daptomicina y metronidazol.(3)

Los antibióticos se pueden clasificar en familias según su composición química y propiedades similares (Ver figura N° 1), algunas de las que se describen a continuación.

#### Sulfonamidas

Según Ríos (2009), las sulfonamidas son análogos estructurales y antagonistas competitivos del ácido paminobenzoico (PABA), por tal razón, impiden que la bacteria utilice de manera normal el PABA en la síntesis del ácido fólico.(4) “Contienen un grupo sulfuro unido a un anillo de benceno y grupos NH<sub>2</sub> que le confieren actividad antibacteriana. Son de amplio espectro y de acción bacteriostática” (5)

#### Quinolonas

Según Arés (2017), las quinolonas constituyen una familia de antibióticos bactericidas contra microorganismos Gram positivo y Gram negativo, de amplio espectro. Las quinolonas son antibacterianos sintéticos con una estructura química básica común (4-oxo-1,4-dihidroquinolina) y que de forma genérica se denominan 4-quinolonas. La incorporación de un grupo piperacínilo en posición 7 y un átomo de flúor en la posición 6 de su estructura, condujo al desarrollo de nuevos fármacos, las 6-fluoroquinolonas. Su

mecanismo de acción está dado por la inhibición de la topoisomerasa tipo II (girasa) en el ADN bacteriano o la topoisomerasa de tipo IV, siendo las principales dianas en bacterias Gram negativo y Gram positivo respectivamente.

Las fluoroquinolonas son agentes bactericidas. Penetran a través del canal acuoso de las porinas, uniéndose e inactivando selectivamente las topoisomerasas e impidiendo de esta forma el plegamiento de la doble hélice del ácido desoxirribonucleico (ADN). (6)

### Nitrofuranos

Martínez et al (2020), dice que los nitrofuranos son un grupo de antimicrobianos de origen sintético activos frente a parásitos y bacterias Gram-negativo y Gram-positivo (7)

Según Calvo et al (2009), los nitrofuranos se reducen en el citoplasma bacteriano para generar derivados tóxicos que dañan el ADN por un mecanismo no bien conocido y también parecen interferir con la síntesis proteica bacteriana al unirse al ribosoma 30S bloqueando el reconocimiento del codón-anticodón (2)

### Nitroimidazoles

Calvo et al (2009) habla de que estos antibióticos penetran fácilmente en el citoplasma por difusión pasiva y allí el grupo NO<sub>2</sub> del anillo imidazólico, que se comporta como aceptor de electrones, se reduce por nitroreductasas bacterianas del metabolismo anaerobio, liberándose radicales nitritos que dañan el ADN por oxidación (2)

### Lincosamidas

“Estos antibióticos se unen a la unidad ribosomal 50S, generando un bloqueo de la elongación de la proteína, es por esto que se consideran como bacteriostáticos de reducido espectro, destacándose lincomicina y clindamicina” (5)

### Glucopéptidos

“Son fármacos bactericidas frente a cocos y ciertos bacilos grampositivos. El mecanismo de acción conste en inhibe la síntesis de la pared bacteriana”. (8) Según Calvo et al (2009), impiden la transferencia del disacárido pentapéptido, unido al transportador lipídico de la membrana citoplásmica, al aceptor de la pared celular. Esto se debe a que

estos compuestos recubren el extremo D-alanin-D-alanina del disacárido-pentapéptido, evitando así la acción de las glucosiltransferasas y transpeptidasas.(2)

### Betalactámicos

Dentro de los fármacos que inhiben la síntesis de la pared celular están los antibióticos beta-lactámicos, la estructura de las paredes bacterianas está compuesta por una cadena de residuos disacáridos que presentan moléculas de N-acetilglucosamina y ácido N-acetilmurámico alternados las que están entrecruzados con puentes peptídicos que crean una especie de malla rígida que recubre a la bacteria, la construcción de las cadenas están catalizadas por enzimas específicas dentro de las que se encuentran las proteínas fijadoras de penicilinas PBPs. El fármaco se unirá a PPB específicas de la pared celular bacteriana e inhibe el ensamblaje de las cadenas de peptidoglucano, lo que a su vez activa autolisinas que degradan la pared celular, dándole muerte a la bacteria (9)

### Penicilinas

Según Padilla et al (2018), Fue el primer antibiótico betalactámico. Su sustancia base es el ácido 6-aminopencilánico(6-APA) que consta de un anillo tiazolidina, más un anillo betalactámico y una cadena lateral, dándole la capacidad o espectro bactericida. (5)

### Cefalosporinas

Según Mella et al (2001), otro grupo de antibióticos son las denominadas Cefalosporinas los cuales son agentes antibacterianos que pertenecen al grupo de los  $\beta$ -lactámico, presentan al igual que los anteriores anillo b-lactámico en fusión con un anillo dihidrotiazinico.(10)

Según Olarte et al (2017) , posee un amplio espectro de acción y una mayor actividad frente a bacterias Gram negativo. Su actividad antibacteriana se debe a la unión a las proteínas fijadoras de penicilina (PBP) inhibiendo la síntesis de la pared celular.(11)

### Estreptograminas

Según Padilla et al (2018), las estreptograminas son péptidos producidos por especies de Streptomyces. Se destaca la Quinupristina-dalfopristina, siendo un bacteriostático de

reducido espectro, actúa inhibiendo la síntesis de proteínas a nivel de la subunidad ribosomal 50S.(5)

### Carbapenems

“Son antibióticos de mayor espectro y de tipo betalactámicos; ya que en su estructura se presenta una sustitución de un grupo metilo por un grupo sulfuro y un doble enlace en el anillo pirrolidínico”. (5)

### Aminoglicósidos

“Los aminoglucosido están compuestos de aminoazúcares unidos por enlaces glucosídicos a un alcohol cíclico hexagonal con grupos amino (aminociclitol). Estos actúan mediante su fijación a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano e inhibiendo la síntesis proteica, lo que conduce finalmente a la muerte del microorganismo”. (12)

### Macrólidos

Según Cobos et al (2009) los macrólidos y cetólidos son familias de antibióticos que comparten el mismo mecanismo de acción. Se unen a distintas bases del centro peptidiltransferasa del ARNr 23S y son activos contra la mayoría de los microorganismos Grampositivos y muchos microorganismos de crecimiento intracelular. (13)

### Oxazolidonas

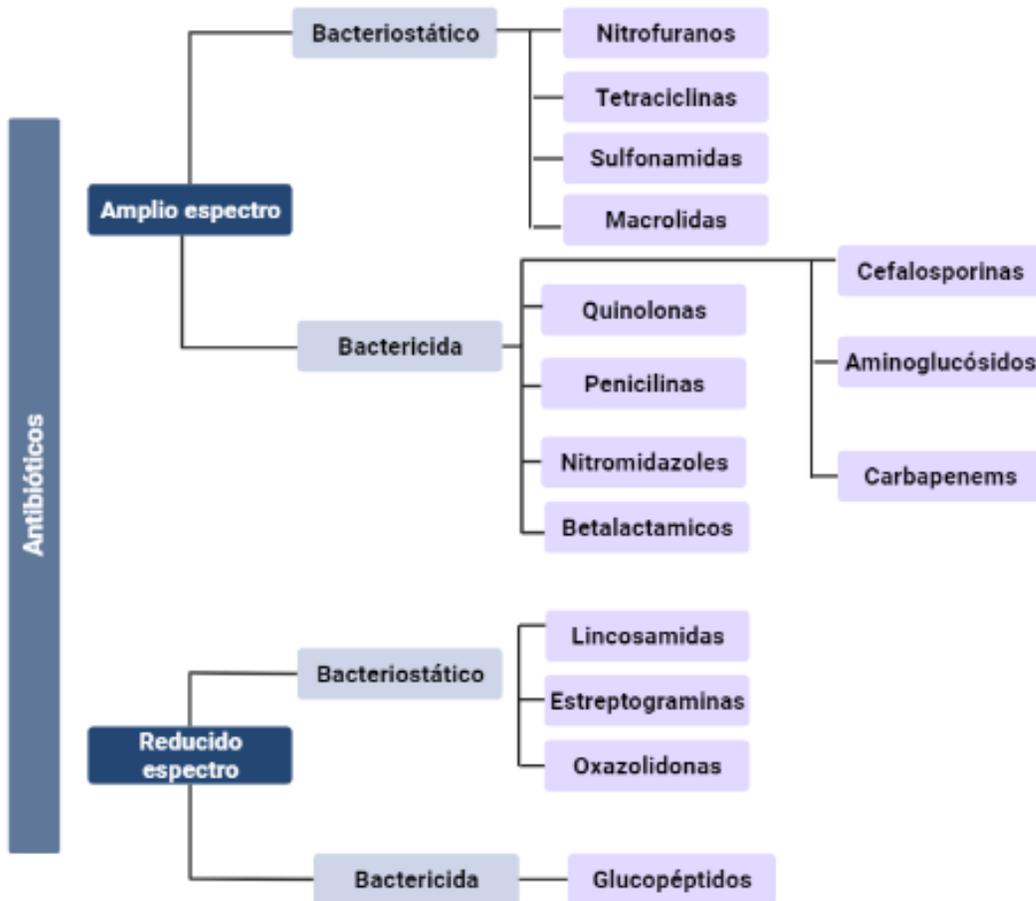
“Las oxazolidinonas son antimicrobianos que producen una inhibición de la síntesis proteínica, fijándose a la subunidad 50S ribosómica, y de la formación del complejo de iniciación 70S.Esta familia de antimicrobianos son activos contra bacterias Grampositivas”. (14)

### Tetraciclinas

“Esta familia de antibióticos actúan inhibiendo la síntesis de las proteínas bacterianas mediante la unión a la subunidad ribosomal 30S de las bacterias. Siendo bacteriostáticas, con amplio espectro de actividad.” (15)

## Polimixinas

“Familia de antibióticos que actúan frente a bacterias Gramnegativo, de reducido espectro de tipo bactericida. Estos generan interacción con la membrana externa específicamente los lipopolisacáridos y fosfolípidos aumentando la permeabilidad de la bacteria y muerte.” (5)



**Figura N ° 1. Esquema clasificación de Antibióticos.** La figura muestra un esquema resumen de la clasificación de algunos antibióticos vistos anteriormente en el texto. Fuente: Elaboración propia Cancino, F. (2022)

## 2.RESISTENCIAS

La resistencia a los antimicrobianos (ARM, por sus siglas en inglés) ocurre principalmente cuando microorganismos como bacterias, virus, hongos y parásitos adquieren mecanismos que dificultan la acción de antimicrobianos, impidiendo un tratamiento eficaz por las terapias convencionales, conduciendo con ello a que sea más difícil erradicar este tipo de patógenos, aumentando el riesgo de propagación, de aparición de formas graves y, finalmente, la muerte del paciente.(16)

La resistencia se clasifica principalmente en: intrínseca, adquirida o adaptativa. Con frecuencia, los microorganismos exhiben más de una forma de resistencia simultáneamente, lo que contribuye en gran medida a la dificultad de encontrar tratamientos adecuados.(17)

Los principales mecanismos de resistencia que adoptan las bacterias incluyen inactivación enzimática del fármaco, inhibición de la absorción del fármaco, modificación del objetivo y la eliminación del fármaco por eflujo activo, factores que inhiben la eficacia de los fármacos agrando la ARM.

La resistencia antibiótica más prevalente es la resistencia a betalactámicos la que se debe principalmente a las enzimas  $\beta$ -lactamasas producidas por bacterias que hidrolizan el anillo de betalactámicos, lo que inactiva el fármaco. Según el sistema de Ambler basado en la secuenciación molecular, “las betalactamasas se dividen en cuatro clases; las serina betalactamasas de sitio activo clases A, C y D (SBL) y las metalo-betalactamasas dependientes de zinc MBL, clase B)”(18). Los genes que codifican las  $\beta$ -lactamasas se pueden encontrar en el cromosoma o en elementos genéticos móviles (MGEs), lo que ha facilitado su diseminación entre las bacterias.(19)

Las betalactamasas de clase A como TEM-1, TEM-2 y SHV-1, son responsables de la resistencia a ampicilina, amoxicilina y cefalosporinas de 1° generación (20), además han surgido otras capaces de hidrolizar carbapenémicos siendo las de más importancia las KPC.

El término de “betalactamasa de espectro extendido” se acuñó por primera vez de los derivados de las enzimas TEM y SHV capaces de hidrolizar oxiiimino-cefalosporinas, posteriormente el término se amplió incluyendo más enzimas.(21)

Esta resistencia se da principalmente en organismos Gram negativo, siendo hasta ahora la solución más efectiva contra esto es la generación de nuevas clases de inhibidores de betalactamasa. (22)

La resistencia a los carbapenémicos puede deberse a diferentes mecanismos, incluida la sobreexpresión inducible de cefalosporinasas cromosómicas, como AmpC, combinada con pérdida de porina, destacándose la adquisición de genes de carbapenemasas a través de elementos genéticos móviles. (21)

“Las bombas expulsión son proteínas de membrana que intervienen en la exportación de sustancias nocivas desde el interior, incluidos antibióticos, detergentes, toxinas y metabolitos de desecho”(23). Este mecanismo de resistencia difiere de otros que actúan sobre una familia específica de antibióticos puesto que puede expulsar una amplia gama de sustancias.

También se han descrito mecanismos de resistencia en quinolonas que incluyen la regulación al alza de las bombas de expulsión, una capacidad reducida para absorber el fármaco, resistencia mediada por plásmidos o mutaciones reales en el gen girasa o topo IV.(24)

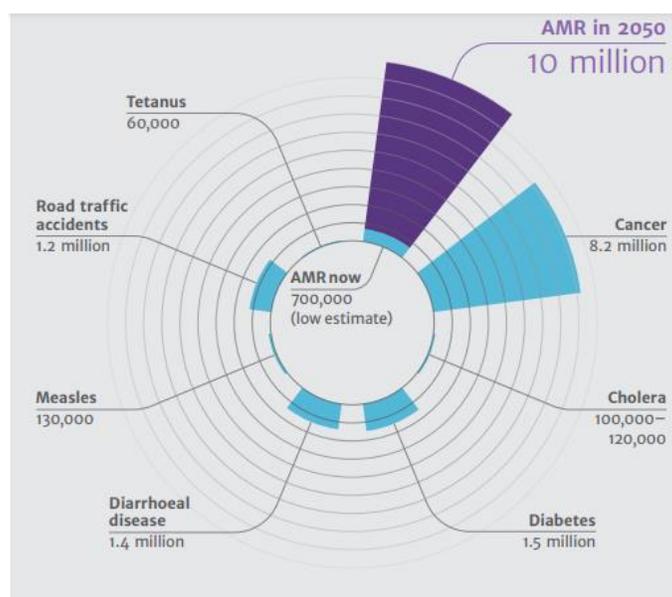
Una forma de inactivación de fármacos por parte de las bacterias es agregar grupos químicos a sitios vulnerables de la molécula del antibiótico, evitando que cumpla su objetivo. (25) Dentro de los grupos que se transfieren se encuentran los grupos fosfato, grupo acilo, nucleotidilo y ribitoilo. (26)

La resistencia bacteriana es un problema que avanza cada vez más rápido convirtiéndose en el gran problema de la sociedad moderna, cada día aparecen y se propagan nuevas resistencias, que hacen que encontrar tratamientos para enfermedades como la gonorrea, tuberculosis, septicemias e incluso enfermedades más comunes sea cada vez más difícil,(27) esto se agudiza en consecuencia de la drástica disminución del descubrimiento de nuevos antibióticos en los últimos años acompañado de un aumento en el uso de antibióticos.

“En consecuencia, la resistencia antimicrobiana se vislumbra como una amenaza mundial, estimándose que hasta el 50% las infecciones humanas pueden ser resistentes a los

antibióticos de uso habitual, y que los pacientes que presentan infecciones resistentes tienen alrededor de 3 veces más mortalidad y riesgo de complicaciones”(28)

Se cree que el 2050 la principal causa de muerte serán las infecciones asociadas a bacterias multirresistentes, en el año 2014, O’Neil y su equipo publicaron una revisión a cargo del gobierno del Reino Unido, en la cual se menciona que “se esperaría que murieran 10 millones más de personas cada año si la resistencia se mantiene al nivel actual”. (ver figura N°2)



**Figura N°2: Muertes atribuibles a AMR en todo el mundo en 2050 en comparación con otras causas importantes de mortalidad.** Extraída de O’Neill.(2015).(29)

La Sociedad de Enfermedades Infecciosas se enfoca en el estudio de un grupo de patógenos nosocomiales denominados ESKAPE, acrónimo que engloba especies tanto Gram-positivas como Gram-negativas, formado por *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y especies de *Enterobacter*.(30)

Estas bacterias son causas comunes de infecciones nosocomiales que afectan a vida entre personas gravemente enfermas e inmunocomprometidas y se caracterizan por presentar mecanismos de resistencia a medicamentos.

El aumento de las resistencias en patógenos bacterianos provoca un gran impacto porque son responsables de muchas infecciones graves en el ámbito hospitalario, reportándose cepas como *S. aureus* resistente a la meticilina (MRSA), betalactamasa de espectro extendido (BLEE) y *K. pneumoniae* productoras de carbapenemasas, *A. baumannii* productora de metalo-beta-lactamasa (MBL-PA), entre otras.(30)

### 3. ESTRATEGIAS FRENTE A LAS RESISTENCIAS

El año 2015 en la Asamblea Mundial de la Salud se adoptó un plan de acción mundial sobre la resistencia a los antimicrobianos el que tiene como objetivo asegurar la continuidad del tratamiento y la prevención de manera satisfactoria de enfermedades infecciosas, en donde se requiere una colaboración multisectorial, entre los que destacan la medicina, veterinaria, agricultura.(29) Debido a lo anterior, la OMS definió en su Plan de acción a nivel mundial cinco objetivos principales. (Ver tabla N°1) (31) Esperando que los países de la misma manera elaboren sus respectivos planes de acción sobre la resistencia a los antimicrobianos.

**Tabla N °1: Objetivos del plan de acción de la OMS sobre la resistencia a los antimicrobianos.** Fuente: Elaboración propia Meza, L.(2022)

#### N ° OBJETIVO

1	Mejorar el conocimiento de la resistencia a los antimicrobianos a través de una comunicación, educación y formación efectivas, y la concienciación al respecto.
2	Reforzar los conocimientos y la base científica a través de la vigilancia y la investigación.
3	Reducir la incidencia de las infecciones con medidas eficaces de saneamiento, higiene y prevención de la infección.
4	Utilizar de forma óptima los medicamentos antimicrobianos en la salud humana y animal
5	Preparar argumentos económicos a favor de una inversión sostenible que tenga en cuenta las necesidades de todos los países, y aumentar la inversión en nuevos

medicamentos, medios de diagnóstico, vacunas y otras intervenciones.

Al realizar esta asamblea, comenzó la monitorización por parte de los países, lo que ha reflejado que el problema aumenta en los países donde no existe un real control para adquirir antibióticos, o donde no existen directrices terapéuticas.

Chile, por supuesto no está exento de esta gran problemática, por lo que a través del Instituto de Salud Pública se ha generado una vigilancia continua de la resistencia a antimicrobianos en las infecciones asociadas a la atención en salud, así monitoreando bacterias como : *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Salmonella Typhi*, *Salmonella no Typhi*, *Shigella spp.*, *Streptococcus agalactiae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae tipo b*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Streptococcus pneumoniae*, y especialmente *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus spp.*(32)

Entre el año 2014 y 2018 a través del boletín de vigilancia de resistencia antimicrobiana, se pudo detectar principalmente resistencia a vancomicina en el 95,6% de las cepas de *Enterococcus spp.*, de las cuales el 98,5% fueron identificados como *E. faecium* y el 0,6% como *E. faecalis*. Por otro lado, en el mismo boletín se observa que en la vigilancia de SARM, no se detectaron cepas resistentes a vancomicina, como tampoco a linezolid, y los valores más altos de resistencia corresponden a ciprofloxacino (93,4%), eritromicina (89,5%), clindamicina (87,5%) y gentamicina (66,8%).(33)

El INTA (Instituto de nutrición y tecnología de alimentos de Chile) en el año 2021 ha entregado datos preliminares de un estudio piloto del Laboratorio de Microbiología y Probióticos, donde se indica la presencia principalmente de *E.coli* resistentes a ampicilina y ciprofloxacino en carnes de cerdo, vacuno, pollo y pavo; en lo que explican que esto puede llegar a contribuir en la resistencia a terapias antimicrobiana de las personas que ingieran los alimentos que contengan este tipo de cepas bacterianas.(34)

Por lo que desde el año 2017 el Ministerio de Salud (MINSAL) ideó un plan nacional contra la resistencia a los antimicrobianos para avanzar en la prevención y control de esta hasta el año 2020, este plan se guía de los lineamientos que planteó la OMS pero con objetivos aún más específicos y haciendo responsable a distintas entidades gubernamentales

(como lo es el Ministerio de Educación, Sernapesca, SAG, Ministerio de salud, ISP, entre otros) para generar un avance en conjunto del plan de acción . (Ver Figura N°3)



**Figura N ° 3. Objetivos del plan nacional contra la resistencia a los antimicrobianos.** La figura muestra un flujograma de los objetivos específicos del Plan nacional chileno contra la resistencia a los antimicrobianos. Tomado y Adaptado de Ministerio de Salud. (2017). (35)

Debido a todos los datos recabados hasta el momento, el Ministerio de Salud Chileno decidió publicar un nuevo Plan Nacional contra la resistencia a los antimicrobianos, período 2021-2025, en el cual se menciona que se generará un nuevo Reglamento sobre la notificación de enfermedades Transmisibles de declaración obligatoria y su vigilancia debido a que el plan nacional contra ARM del año 2017 a pesar de abordar las estrategias establecida en el plan mundial de la OMS, presenta limitaciones dado que “ los agentes que se aíslan e investigan son generalmente los que se estudian por causar infecciones más

graves o han presentado mala respuesta a los tratamientos antimicrobianos de elección, generando sesgos de selección” que por lo general tienden a sobre representar la resistencia.(36) Por lo que esta nueva versión requiere ampliar el número de agentes etiológicos sujetos a vigilancia de susceptibilidad antimicrobianos aislados de muestras clínicas, tanto comunitarias como asociadas a la atención de salud.(37)

### **3.1 Estrategias farmacológicas contra la Resistencia bacteriana**

Debido a los diferentes inconvenientes que se han descrito anteriormente, donde se incluyen bombas de eflujo, las  $\beta$ -lactamasas, formación de biopelículas y la penetración limitada de los antibióticos,(38) los científicos han estado intentado desarrollar diferentes estrategias para frenar los diferentes tipos de resistencia que crean las bacterias, las cuales se basan principalmente en utilizar: péptidos antimicrobianos, compuestos antibiofilms e inhibidores del sistema Quorum Sensing, inhibidores de las bombas de eflujo, bacteriófagos y endolisinas, probióticos, prebióticos y simbióticos, anticuerpos, inmunomoduladores y vacunas.

#### **3.1.1 Péptidos Antimicrobianos (PAM)**

Los péptidos antimicrobianos (PAMs) son moléculas naturales o sintéticas con carga positiva generalmente, formadas por 12 a 60 aminoácidos aproximadamente, que participan activamente en la respuesta inmune (generando fagocitosis, ayudando a la respuesta inflamatoria, liberación de prostaglandinas, neutralización de lipopolisacáridos, entre otros) frente a patógenos como virus, bacterias y parásitos.(39)

Según Yun Niu et al (2021), los péptidos antimicrobianos pueden alterar la membrana citoplasmática, así como penetrar en las células y unirse a moléculas intracelulares. Además, pueden interferir con la síntesis de proteínas e impedir la síntesis de las paredes celulares.(40)

Estos péptidos se dividen principalmente según su estructura molecular ya sea como defensinas y catelicidinas (39)

Según Olascoaga-Del Angel et al (2019), las defensinas, a su vez se subdividen en alfa y beta, donde las defensinas alfa contienen seis residuos de cisteínas y tres puentes disulfuro, producidas principalmente por leucocitos y células epiteliales. Por otro lado, las defensinas

beta poseen una estructura similar al tipo alfa, pero se subdividen en cuatro tipos. Estas, son producidas por células epiteliales, células del tracto respiratorio y urinario. En cambio, las catelicidinas son péptidos cortos que contienen un grupo amino terminal y al otro extremo un grupo carboxilo-terminal; estas moléculas presentan acción rápida contra patógenos y contienen un amplio espectro de actividad antimicrobiana.(39)

El mecanismo de acción de los péptidos bactericidas se basa principalmente en dañar la membrana celular de los patógenos. Esto lo realiza a través de la interacción de las cargas que tiene el péptido (dado por sus residuos terminales) y la carga de la membrana celular del patógeno o de distintas estructuras como ARN, ADN y moléculas que están involucradas en la síntesis de proteínas. En el caso de las membranas celulares, cuando existe esta interacción directa por afinidad de cargas, el PAM creará poros en la bicapa lipídica de la membrana del patógeno, lo que provocará la interrupción de la síntesis de la membrana generando así su lisis y muerte.(39)

Según lo descrito anteriormente los PAMs son una posible solución para contrarrestar la resistencia antimicrobiana de la actualidad, sin embargo no se puede implementar del todo ya que los científicos siguen investigando, generando base de datos, creando y probando experimentalmente los PAMs. (Ver Tabla N°2)

**Tabla N° 2. Péptidos con efecto antibacteriano en investigación.** Tomada y adaptada de Samael Olascoaga-Del Angel et.al (2019) (39)

Compuesto	Estructura	Origen	Microorganismo inhibido	Fase
Bmkn2	Péptido básico, alfa- helicoidal sin puente disulfuro	Alacrán	<i>Miseria gonorrhoeae</i>	Fase II
GL 13K	Péptido antimicrobiano de 13 aminoácidos	Glándulas salivales de humano	Reducción de biopelículas de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Clínica
Alysterin -1	β-hélice	Sintético	<i>Escherichia coli</i>	Clínica

A3APO	Lipopéptido	Sintético	<i>Escherichia coli</i> <i>Salmonella spp.</i>	Preclínica
XMP 629	Péptido de 9 aminoácidos	Sintético	<i>Propionibacterium acnes</i>	Fase I
CEME	$\alpha$ -hélice	Sintético	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Clínica
CEMA	CEME modificado con dos péptidos extra	Producido por plantas transgénicas	<i>Porphyromonas gingivalis</i> <i>Streptococcus mutans</i>	Clínica
MBI 594AN	Lipopéptido	Sintético	<i>Propionibacterium acnes</i>	Fase II
Neuprex	$\beta$ -hélice	Sintético	<i>Neisseria meningitidis</i>	Fase III

### 3.1.2 Compuestos antibiofilms e inhibidores del sistema Quorum Sensing

Según Padilla et al (2018) el quorum sensing es el mecanismo bacteriano de comunicación intercelular que controla la expresión génica en función de la densidad celular.(5)

Según diversas investigaciones se ha descubierto que existe una gran relación entre la formación de biopelículas generadas por las bacterias (que ocasionan enfermedades infecciosas) con la resistencia a antibióticos y otros desinfectantes.(41)

La molécula que más destaca en la señalización del quorum sensing está la N-acil-homoserina lactonas, las que confieren y regulan algunas de las propiedad o características como la virulencia, síntesis de toxinas, formación de biopelículas, etc. Esto se ve reflejado

en algunas bacterias, destacándose: *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia* y *Pseudomonas aeruginosa*.(42)

Es por esta razón que se ha estudiado la inhibición del quorum sensing como una posible estrategia para el control de infecciones a través de la inhibición o represión de los factores de virulencia y mecanismos de resistencias.(41)

El mecanismo de acción de estos inhibidores radica principalmente en reacciones enzimáticas como escisiones de moléculas, hidrólisis y reacciones de oxido-reducción. Según Alvarez et al (2019), aquí destacan la enzima AHL-lactonasa que corta el anillo de la homoserina lactona de la molécula de AHL de una forma hidrolítica y reversible, para abrirlo, lo que provoca que la molécula de AHL sea incapaz de unirse al receptor, atenuando su efectividad. Otra enzima es la AHL acilasa, que hidroliza de manera irreversible el enlace amida entre la cadena acil y la homoserina en la molécula de AHL; este proceso libera una homoserina lactona y un ácido graso libre. Por otra parte, están las oxidorreductasas, las cuales actúan contra la cadena acil por acción oxidativa o reductiva y, por ende, catalizan una modificación de la estructura química de la señal, pero no por degradación. Esta modificación de la estructura química afecta la especificidad y el reconocimiento de la AHL, por lo que se ve afectada la activación de los genes del quorum sensing.(42)

También recientemente se ha estado estudiando la producción de inhibidores sintéticos del *quorum sensing* que bloquean o destruyen al receptor, pero sin afectar la señal que envía la bacteria. Sin embargo, hasta el momento no han sido probados, por lo que no se sabe si cumplen con las condiciones de un inhibidor que sea eficiente y que no afecte a otras células y/o sus funciones.(42)

En una investigación realizada, se observa que esta estrategia no ha sido de las más efectivas frente a la resistencia bacteriana, ya que al probar *Pseudomonas aeruginosa* frente a un inhibidor de la homoserina lactona y utilizar adenosina como única fuente de carbono, las células solo crecen o proliferan más despacio, pero existe la posibilidad que si la bacteria generara resistencia al inhibidor proliferarían más rápido.(43)

### 3.1.3 Bacteriófagos y endolisinas

La utilización de bacteriófagos y endolisinas se ha estado realizando desde hace tiempo, solo que en la actualidad frente a la resistencia bacteriana se vuelve a investigar para ser aplicado, ya que según el mecanismo de acción pueden ser un tratamiento efectivo contra bacterias resistentes, sin generar daño en otras células, debido a que reconocen la superficie de la célula bacteriana, inyectan sus genes o material genético (ADN o ARN). (44,45)

El mecanismo de acción a grandes rasgos consiste en provocar la lisis bacteriana. Algunos fagos generarán la afinidad por la membrana bacteriana en la cual creará poros por donde entren endolisinas para degradar el peptidoglicano; otros fagos en cambio formarán poros más pequeños donde solo ingresarán iones que cambiarán la polaridad de la membrana, creando el mismo efecto de lisis.(45)

Por otro lado, las endolisinas generan una reacción de hidrólisis en la membrana bacteriana lo que conllevará a un aumento en la presión osmótica de la bacteria, llevándola así a su destrucción a través de la lisis.(45)

Sin embargo, a pesar de que el mecanismo de acción puede ser efectivo, los bacteriófagos pueden llegar a transferir diferentes genes a las bacterias y así provocar una mayor resistencia o aumentar su capacidad de virulencia, y también, las endolisinas pueden provocar un aumento considerable de endotoxinas cuando existen infecciones por bacterias Gram negativas.(46)

### 3.1.4 Vacunas

Las vacunas son derivados de productos biológicos, que generan una activación rápida y efectiva del sistema inmune para enfrentarse a un patógeno, evitando así la infección o enfermedad y así también creando una inmunidad de grupo.

Las vacunas pueden actuar frente a diversos patógenos, por ende ya es conocido que estas ayudan a prevenir las infecciones bacterianas y así generar menos cepas resistentes ya que limitan y reducen el uso de tratamiento antibiótico para muchas infecciones. (47,48)

Un ejemplo de esto es la vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), la cual mostró una alta eficacia en la prevención de enfermedad en lactantes y niños, así

disminuyendo el uso de antibióticos y, el desarrollo de resistencia a  $\beta$ -lactamasas por parte del patógeno. La vacuna contra *Streptococcus pneumoniae* tuvo un efecto similar, donde en algunas investigaciones se evidencia la reducción de la resistencia a la penicilina en un 5% aproximadamente. (48,49)

En la actualidad existen varias vacunas contra distintos patógenos, pero hay bacterias catalogadas como importantes o prioritarias a nivel mundial debido a que presentan alto grado de resistencia o multiresistencia a los antibióticos (como por ejemplo *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*), en los que todavía no se visualiza un tratamiento más efectivo ya que las vacunas (de las bacterias mencionadas anteriormente) están en investigación o desarrollo para su uso, y por otra parte existen muchos inconvenientes para su implementación a nivel mundial, ya sea por costos, acceso u otras razones.(48)

### **3.2 Cinética de tratamientos convencionales**

A pesar de todos los esfuerzos que se ha realizado para contrarrestar el grave problema de la resistencia antibacteriana, se suma otro obstáculo en relación con los tratamientos antibacterianos es la debilidad que presentan los tratamientos convencionales (orales, sublinguales) debido a que su composición química se ve afectada por distintos factores, provocando que la cantidad de fármaco que llega al lugar target sea la mínima.

En primer lugar hay que aclarar que los fármacos se clasifican según su permeabilidad (intestinal) y solubilidad.

Los fármacos de clase I poseen alta permeabilidad y alta solubilidad, por lo que su absorción es mayor que la excreción, los fármacos de clase II tienen alta permeabilidad, baja solubilidad y la biodisponibilidad está restringida por su tasa de solvatación, por otro lado, los fármacos de clase III poseen baja permeabilidad, alta solubilidad pero con absorción limitada por la tasa de permeación, y finalmente, los fármacos de la clase IV tienen baja permeabilidad y baja solubilidad y se absorben mal a través del intestino; por lo tanto, tienen poca biodisponibilidad. (50–52)

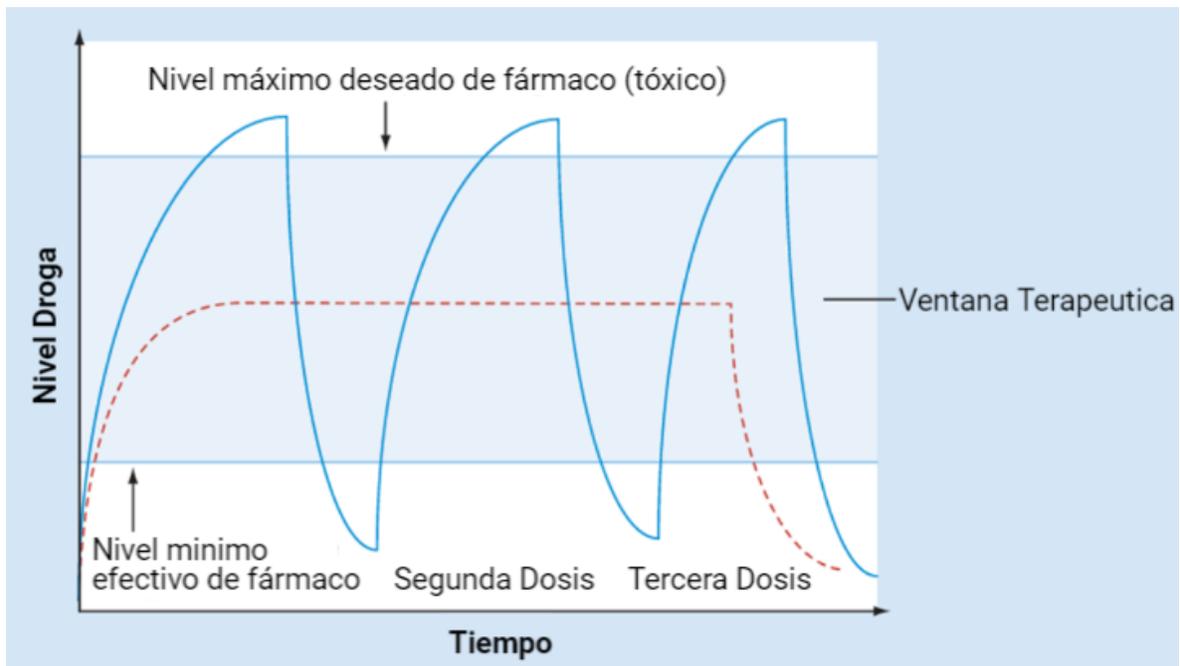
La absorción de los fármacos puede afectar la velocidad y la concentración de este para obtener el efecto que se desea, siendo un punto importante la administración y

biodisponibilidad sobre todo en fármacos que sean de administración oral, ya que estos al llegar al estómago y estar en contacto con los líquidos gástricos donde el pH y las enzimas pueden llegar a afectar químicamente al fármaco antes de llegar a circulación, no así por ejemplo los fármacos que se administran vía intravenosa ya que estos tienen un 100% de biodisponibilidad en circulación.(53)

La farmacocinética se describe como el curso temporal de los niveles del fármaco en los fluidos corporales como resultados de la absorción, distribución y eliminación de un fármaco después de su administración.(3)

Por lo tanto, según Adepu et al (2021), se debe entender que en la farmacocinética existe y funciona a través de “la concentración mínima eficaz, por debajo de esta concentración el fármaco es ineficaz, y la concentración tóxica, está por encima de la cual se producen efectos secundarios indeseables.” Siendo así muy importante y fundamental para la seguridad y la eficacia terapéutica “el mantenimiento de la concentración del fármaco en cualquier instancia entre la concentración mínima efectiva y la concentración mínima tóxica”.(50)

Es decir “luego de la administración de un fármaco de dosis única, la concentración de la droga aumenta hasta n valor máximo para luego disminuir debido a la excreción y/o conversión metabólica” por ello para conseguir un efecto terapéutico durante un extenso periodo de tiempo se requieren dosis altas, sin embargo esta debe permanecer por debajo de concentración mínima tóxica, generalmente se suministra una dosificación periódica del fármaco de esta forma se mantiene una concentración constante, como se puede observar en la Figura N° 4.(54)



**Figura N ° 4: Comparación del tratamiento convencional dosificado con un sistema de dosificación sostenida.** La figura muestra los niveles del fármaco en el plasma liberados de manera convencional: múltiples dosis orales o inyección (línea continua azul) y Sistema de liberación controlada (línea discontinua roja). Tomada y Adaptada de Huynh C. (2015).(55)

Por otro lado, cuando existe un sistema de administración de fármacos controlado, es decir, un tratamiento farmacológico no convencional como lo presentado anteriormente, se puede mantener los niveles plasmáticos de forma constante durante un período predeterminado ya que el sistema controlado permite la liberación lenta del fármaco. Esto genera que se pueda tener una dosis única y/o reducir la frecuencia, así también disminuyen los efectos adversos y toxicidad que pueda provocar el tratamiento en el paciente. (Ver línea discontinua roja de la Figura N° 4) (50)

#### **4.NANOTECNOLOGÍA APLICADA PARA LIBERACIÓN SOSTENIDA.**

Como se mencionó anteriormente factores como la farmacocinética, absorción, excreción y toxicidad son uno de los grandes problemas farmacológicos, por lo que es necesario optimizar la entrega de los fármacos. Las nanoestructuras permiten la encapsulación y liberación controlada/sostenida en mayor nivel en comparación con los

sistemas de encapsulación convencional, además debido a su tamaño ofrecen la posibilidad de administración por otras vías como nasal, pulmonar, transcutánea y oral.(56)

Una alternativa frente al aumento de las resistencias es el diseño de nuevos antibióticos basados en nanopartículas, denominados nanoantibióticos, incluyendo liposomas, nanopartículas metálicas, dendrímeros, nanopartículas poliméricas, micelas e hidrogeles (56). Los avances recientes en este ámbito han permitido el desarrollo de sistemas de administración de fármacos con características antimicrobianas y perfiles farmacocinéticos mejorados.

#### **4.1 Liposomas**

Los liposomas se caracterizan por ser dispersiones coloidales compuestas principalmente por fosfolípidos formando bicapas lipídicas en medio acuoso, las que a su vez tienden a agruparse formando vesículas. Poseen propiedades estructurales muy valiosas como tamaño submicrométrico o nanométrico, alta biodegradabilidad, baja toxicidad, capacidad de atravesar membranas, entre otras.(56) “Los fármacos se distribuyen en los compartimientos hidrofílicos o hidrofóbicos de los liposomas según su lipofilidad”.(57)

Sin embargo su estabilidad puede verse afectada por procesos químicos, físicos y biológicos, incluyendo el tamaño de las vesículas, la naturaleza de los compuestos lipídicos, la carga eléctrica en la superficie.(56) Una de las desventajas de su uso en la administración de antibióticos es por ejemplo el ácido gástrico, las sales biliares y las enzimas digestivas del TGI ya que pueden comprometer la estructura de los liposomas y provocar la liberación prematura del fármaco, problemas que se pueden mejorar a través de modificaciones en la superficie y composición.(57)

#### **4.2 Nanopartículas metálicas**

Las nanopartículas basadas en metales se describen como grupos que contienen poco hasta millones de átomos con diferentes tamaños en el rango de 1 a 100 nm, como plata, cobre, oro, zinc y titanio, producen diferentes propiedades fisicoquímicas, eléctricas, ópticas y biológicas. (58)

Algunas de las desventajas de este tipo de nanopartículas son la inestabilidad de las partículas, inmunogenicidad y toxicidad.

### **4.3 Dendrímeros**

“Los dendrímeros son polímeros sintéticos caracterizados por unidades repetitivas ramificadas que emergen de un punto focal y poseen una gran cantidad de funcionalidades terminales aniónicas, neutras o catiónicas expuestas en la superficie”(56) Son utilizados para la liberación de fármacos debido a que mejora la solubilidad y estabilidad, mejora la biodisponibilidad, y además poseen actividad antimicrobiana siendo de gran importancia en el tratamiento de enfermedades infecciosas.

Los dendrímeros en base a poli (amidoamina) PANAM son los más utilizados en relación a los sistemas de administración de fármacos, es que exhibe un núcleo de etilendiamina con grupos amina en las ramas.

La actividad antimicrobiana de los dendrímeros ocurre porque la membrana bacteriana se altera por la formación de pequeños agujeros, causando la muerte celular. No obstante presenta grandes desventajas con respecto a otras formulaciones, exhibe una alta toxicidad, tiene propiedades hemolíticas y no es biodegradable.(59)

### **4.4 Nanopartículas poliméricas**

Presentan propiedades fácilmente ajustables como el tamaño la composición y la funcionalización de su superficie.

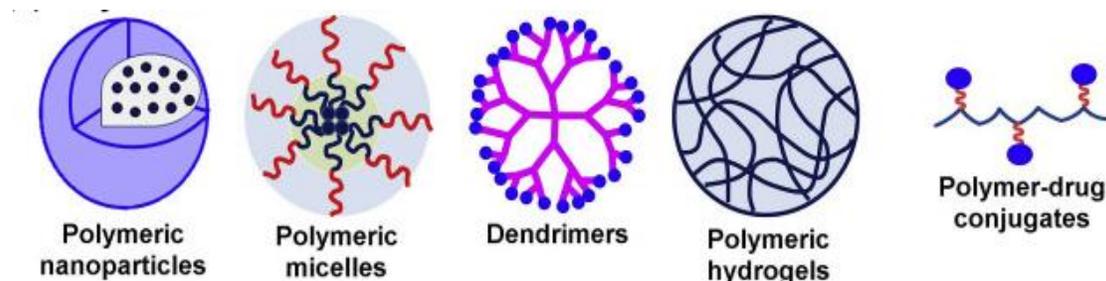
Su síntesis se puede realizar mediante múltiples métodos, “su elección va a depender de los requisitos necesarios para su aplicación así como a las características del principio activo incorporado (moléculas hidrofóbicas e hidrofílicas)”(56)

Al igual que las nanotecnologías anteriores presenta ventajas que incluye la posibilidad de modular el diámetro de las NP. Presentan algunas limitaciones estos al ser suspensiones coloidales acuosas, pueden formar una agregación de nanopartículas en el medio, resultando en la formación de precipitados, problemas estabilidad química del polímero, etc, esto sumado a los elevados costos de los métodos de preparación. (59)

### **4.5 Micelas poliméricas**

“Las micelas poliméricas son ensamblajes moleculares que se forman a partir de copolímeros de bloques sintéticos o copolímeros de injerto”. (60) Se caracterizan por poseer una estructura con un núcleo interior esférico y una cubierta exterior.

En cuanto a sus limitaciones esta nanotecnología es compleja de caracterizar y presenta una baja solubilidad luego de su dilución en el torrente sanguíneo.



**Figura N° 5: Tipos de Nanotecnologías de liberación de fármacos.** Tomado de Facciotti, C. (2019).(61)

## 5. HIDROGELES

Los hidrogeles son redes de polímeros reticulados tridimensionales que tienen la gran capacidad de absorber agua o fluidos biológicos.(62) Esta capacidad de hinchamiento está determinada por la hidrofilia de las cadenas poliméricas y la densidad de entrecruzamiento, aunque también influyen la tacticidad y la cristalinidad. La alta concentración de grupos hidrofílicos en comparación con el entorno genera una presión osmótica entre dentro y fuera del hidrogel, provocando el ingreso de moléculas de agua. Se puede preparar hidrogeles que responden a diversos estímulos, incorporando algún co-monómero estímulo-respuesta ya sea en el esqueleto o como grupos colgantes en la estructura de la red, frente a estímulos externos como pH, la fuerza iónica y la temperatura. A diferencia de otros biomateriales estos presentan una mayor biocompatibilidad y biodegradabilidad ajustable, Su porosidad y compatibilidad con ambientes acuosos los convierten en vehículos de administración de fármacos biocompatibles altamente atractivos , encapsulando fármacos hidrófilos, células y agentes terapéuticos imitando las propiedades fisicoquímicas de la matriz extracelular nativa (MEC) o los tejidos, por lo que se aplica en áreas como la biomedicina, ingeniería de tejidos, administración de fármacos, terapia del cáncer, etc (63) (64)

La clasificación más general es en base al origen ya sean polímeros naturales, siendo los más utilizados al almidón, celulosa, alginato, colágeno o sintéticos como polietilenglicol, de poli (óxido de etileno) o de polivinilalcohol. Según la composición polimérica se clasifican en hidrogeles homopoliméricos; sólo se utiliza un polímero copoliméricos; cuando contemplan dos o más monómeros distintos con al menos un componente hidrofílico, y poliméricos interpenetrante multipolimérico; aquellos formados por dos polímeros los cuales pueden ser naturales, sintéticos o una mezcla de ambos.(65)

Las características que estos presenten se dispondrán de acuerdo con su aplicación, propiedades como el tamaño del hidrogel ya sean macrogeles, microgeles y nanogeles o el diámetro del poro afectan su funcionamiento.

### **5.1 Síntesis de hidrogeles**

En la síntesis de un hidrogel, se necesita de un sistema iniciador, que será el responsable de la formación de los radicales libres monoméricos que van a permitir el crecimiento de las cadenas macromoleculares, monómero, un agente entrecruzante o entrecruzador que genera las uniones y a la vez permite que el hidrogel sea insoluble y un agente disolvente. (64) Los monómeros utilizados se suelen dividir en tres categorías como monómeros sustituyentes laterales no ionizables (N-metil acrilamida, N-vinil pirrolidona), monómeros con grupos funcionales ionizables (acidos acrilico, vinilsulfonico, monoitaconatos) y monómeros cuyo lateral consiste en dos grupos cargados y unidos a la cadena principal. El proceso de reticulación consiste en la estabilización de los polímeros en forma química que origina una extensión de la cadena polimérica a través de la unión de varias cadenas por un enlace iónico o covalente generando una red.(66)

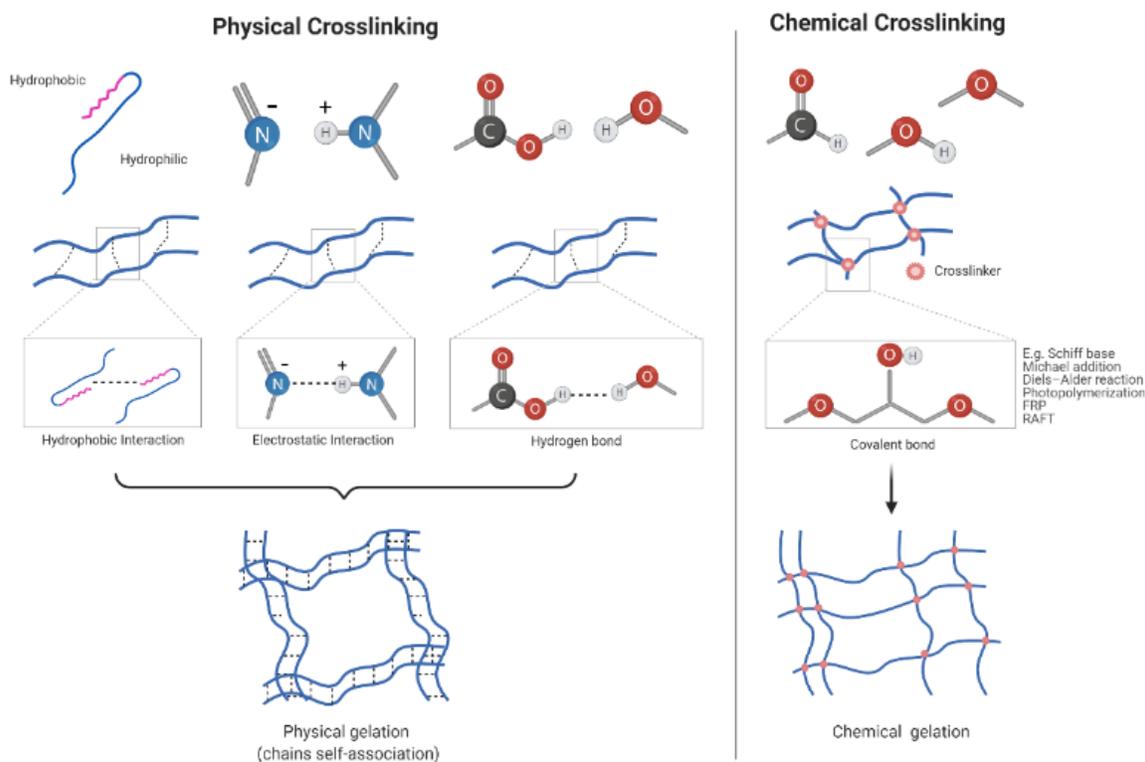
Al estar contruidos mediante redes de reticulación se clasificaran según la naturaleza del entrecruzamiento como geles físicos y químicos; los hidrogeles físicamente reticulados o autoensamblados formándose a través de enlaces reversibles basados en interacciones iónicas cristalización, formación de estereocomplejos, hidrofobización de polisacáridos, interacción de proteínas o puentes de hidrógeno e hidrogeles entrecruzados químicamente, unido por enlaces covalentes de manera permanente que tienen la capacidad de polimerizarse por crecimiento de cadena, adición y condensación.(67) ( Ver imagen N°6)

La mayoría de los hidrogeles existentes para aplicaciones cutáneas se preparan mediante técnicas de reticulación física de subunidades poliméricas, esto dado a su degradabilidad y la ausencia de reticuladores químicos tóxicos.(64)

Sin embargo, este tipo de hidrogeles poseen una estabilidad mecánica deficiente, lo que limita su uso como sistema de administración controlada de fármacos.

Los hidrogeles que se entrecruzan físicamente al tener enlaces no covalentes y ser reversibles muestran capacidad de respuesta a estímulos del medio.

A diferencia de los hidrogeles entrecruzados físicamente, los hidrogeles entrecruzados químicamente no son reversibles. Dado a la formación de enlaces covalentes entre cadenas de polímeros, los hidrogeles reticulados químicamente son más estables en condiciones fisiológicas, permitiéndoles su disolución dentro de los fluidos circundantes, limitando la pérdida o liberación de moléculas de fármaco por difusión, proporcionando un mejor control del tiempo de gelificación, degradación y funcionalización química.(64)



**Figura N ° 6: Representación esquemática de la formación de hidrogeles a través de reticulación física y química.** Extraído de Andrade et al. (2021) (68)

## **5.2 Características modificables**

Las propiedades de los hidrogeles están relacionadas a la estructura interna y por lo tanto a los grupos funcionales de las moléculas involucradas en el proceso de síntesis, los cuales son cruciales para obtener hidrogeles con una variedad de propiedades.

Una de las ventajas que poseen los hidrogeles es que su síntesis y características como la tasa de degradación, naturaleza del entrecruzamiento, resistencia mecánica, tamaño del poro, se pueden modificar, también según su aplicación pueden responder a diversos estímulos como el pH, fuerza iónica, luz y temperatura.

Las propiedades mecánicas de un hidrogel se pueden modificar de acuerdo con la aplicación deseada cambiando el grado de reticulación. El hidrogel se vuelve más fuerte a medida que aumenta el grado de reticulación. Sin embargo, una mayor reticulación disminuye el porcentaje de alargamiento y produce hidrogeles quebradizos.(69)

Por otro lado, el grado de hinchamiento en agua de los hidrogeles brinda flexibilidad convirtiéndolos en materiales blandos, los cuales no tienen buena resistencia a la compresión mecánica.

Los hidrogeles presentan gran versatilidad química en donde se puede modificar la estructura molecular según el entorno local y el fármaco diana administrado.

La caracterización de la hinchazón se da porque las cadenas del polímero en un hidrogel interactúan con la molécula de solvente y tienden a expandirse al estado completamente solvatado, mientras que la estructura reticulada aplica una fuerza de retracción para empujar las cadenas hacia adentro.(70)

## **5.3 Encapsulación de fármacos**

Según estudios farmacológicos se habla que aproximadamente el 40% de los medicamentos actuales que se encuentran en las farmacias poseen propiedades de solubilidad acuosa relativamente bajas, lo que genera que problemas en la biodisponibilidad y liberación del fármaco.(71) (72)

La encapsulación de fármacos está íntimamente relacionada con las cargas, propiedades y estructura que tenga el hidrogel y a la vez la carga del fármaco. Es por esta razón que los hidrogeles hidrófobos utilizan principalmente fármacos hidrofílicos, ya que los fármacos

hidrofóbicos no serían compatibles con el hidrogel. Pero para mejorar este problema se pueden utilizar diferentes mecanismos que se generan directamente en el proceso de creación del gel, por ejemplo, introducir moléculas capaces de formar complejos de inclusión (ciclodextrinas), también la incorporación de fracciones hidrofóbicas a la estructura del hidrogel o la aplicación de nanopartículas o micelas en la estructura (73,74)

Los hidrogeles que contienen ciclodextrinas son utilizados principalmente para la administración de fármacos ya que la configuración y estructura de estos oligosacáridos permite que su cavidad sea hidrofóbica y la superficie exterior sea hidrófila, lo que admite la formación de complejos hidrófobos en la cavidad pudiendo aumentar la solubilidad de las moléculas, que en este caso pueden ser los fármacos.(73)

Por otro lado, los hidrogeles termosensibles hechos de polímeros de polietilenglicol unido a tres bloques de polímeros hidrofóbicos pueden generar la carga y liberación del fármaco a través de la molécula alfa-ciclodextrina los cuales genera complejos de inclusión cristalinos, lo que favorece y mejora la carga y una liberación más prolongada del fármaco desde el hidrogel.(73)

En cuanto a los hidrogeles covalentes, se le pueden añadir estructuras o dominios hidrófobos para una mayor compatibilidad de cargas. Esto se puede realizar entrecruzando cadenas o monómeros hidrofóbicos entre las cadenas hidrofílicas de la red que está formando el hidrogel. Una de estas estructuras hidrofóbicas que se puede entrecruzar puede ser la formación de una red con poli(metacrilato) (PMA) (anfifílico) con una segunda red de poli(acrilamida) (PAM).(73)

## **6. LIBERACIÓN SOSTENIDA**

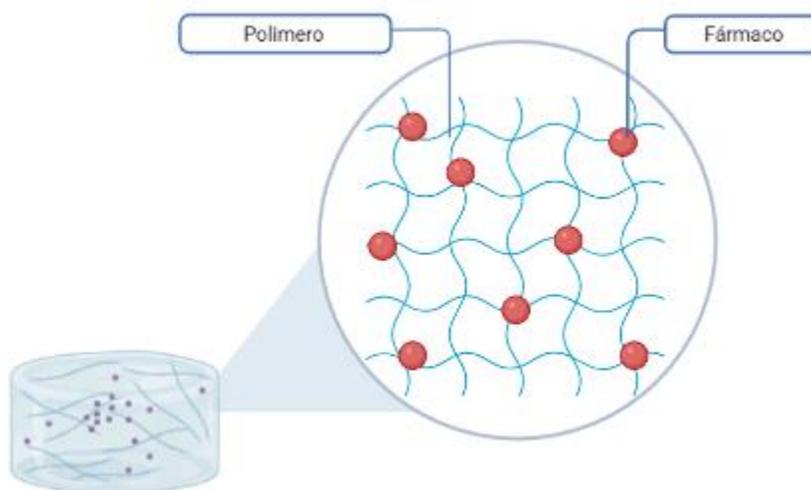
Cuando se administran fármacos libres, la dosificación alta y repetida es indispensable para mantener las concentraciones de antibióticos por encima de la concentración inhibitoria mínima (MIC) de las bacterias.(75)

El mecanismo en el cual se basa la liberación controlada de fármacos es que al haber una variación en el medio se producen cambios en la interacción polímero-polímero y polímero-solución generando variaciones en el hinchamiento de los hidrogeles y la

liberación del fármaco. La respuesta macroscópica del polímero dependerá del estado físico de las cadenas, si estas son lineales y solubilizadas, la solución cambiará de monofásica a bifásica debido a la precipitación del polímero cuando se produzca la transición.

En los sistemas de administración de fármacos controlados, un agente terapéutico activo se incorpora a una estructura de red polimérica de tal manera que el fármaco se libera del material de una manera predefinida.(76) (ver Figura N° 7). Los procesos de liberación del fármaco de los dispositivos de matriz degradable incluyen; difusión del medio externo en el dispositivo, hinchazón y degradación de la matriz, liberación y difusión del fármaco al medio y transporte de fármaco del sitio local al medio externo.(69)

Los hidrogeles inyectables utilizan biomateriales poliméricos que experimentan una transición de fase de solución a gel y pueden incorporar células incrustadas y/o compuestos activos.(77)



**Figura N°7: Hidrogel cargado con fármaco.** La figura muestra la incorporación del fármaco empleado a la red polimérica. Tomada y adaptada de N. Raina et al. (2022).(78). Creado con BioRender.com (consultado el 10 de Marzo de 2022)

Gracias a las propiedades modificables de los hidrogeles estos pueden responder a estímulos del medio como pH, temperatura, presión, entre otras, generando un cambio en su morfología y solubilidad, siendo capaces de liberar la cantidad de fármaco óptima en un periodo de tiempo necesario, particularmente para compuestos hidrófobos los que no se

liberan fácilmente por difusión simple, lo que hace que sea un elemento muy versátil útil en diferentes áreas.

La temperatura es el estímulo externo que se puede manipular de manera más fácil en hidrogeles que son sensibles al medio ambiente, estos hidrogeles se conocen por la presencia de componentes hidrófobos, mientras que el hinchamiento y deshinchamiento de los polímeros se puede determinar cambiando la proporción de grupos hidrófilos a hidrófobos. Los grupos iónicos incorporados le dan la capacidad de formar enlaces electrostáticos y puentes de hidrógeno con agentes bioactivos lo que les permite gelificarse in situ después de la inyección en el cuerpo. (78) Esta capacidad de ser fluidos a una temperatura les facilita ser inyectados en un tejido órgano o cavidad de una manera mínimamente invasiva antes de su gelificación otorgando una liberación prolongada y sostenida del fármaco.

Los hidrogeles sensibles a la temperatura se hinchan o desinflan en respuesta a una temperatura crítica. Se describen dos tipos de materiales sensibles a temperatura; materiales de temperatura de solución crítica superior (UCST, upper critical solution temperature), estos sistemas presentan una temperatura crítica de solución en donde la fase del polímero y de la solución cambia de acuerdo con su composición, en este caso exhiben una fase por encima de cierta temperatura y una separación de fases por debajo de ella y se encuentran materiales de temperatura de solución crítica inferior (LCST, lower critical solution temperature), polímeros que aparecen como monofásicas por debajo de una temperatura específica y bifásicas por encima de ella.(78)

El pH es otro estímulo ampliamente estudiado, diferentes órganos, tejidos y compartimentos celulares tienen diferentes valores de pH, lo que hace que el valor del pH sea un estímulo adecuado para la liberación controlada de fármacos. Los hidrogeles sensibles a cambios de pH en el medio cambian su volumen provocando la liberación del fármaco. Generalmente estos hidrogeles contienen grupos laterales ionizables como grupos ácidos (por ejemplo; ácido carboxílico, ácido sulfónico) y básicos (por ejemplo; sales de amonio). Cuando hay un cambio en el pH del ambiente, cambia el grado de disociación de estos grupos dando como resultado una disminución en el punto de reticulación de la red de gel, produciendo un cambio en el grado de hinchamiento del hidrogel.(79)

Además, se han descrito hidrogeles inyectables que responden a estímulos de luz los que se sintetizan incorporando grupos funcionales fotosensibles en una red de hidrogel. Al ser expuestos a la luz, las unidades fotosensibles pueden sufrir escisión, isomerización o dimerización, dando como resultado cambios físicos y químicos en el hidrogel, incluida la degradación, el hinchamiento, la contracción y las modificaciones químicas en la red.(64)

Los hidrogeles fotosensibles experimentan cambios de volumen con la irradiación de luz, de modo que pueden hincharse o encogerse debido a la absorción o liberación de agua, liberando de manera controlada los fármacos.

### **6.1 Hidrogeles utilizados como plataformas de liberación sostenida**

Existen diferentes materiales para ser utilizados en el desarrollo de sistemas de administración y liberación sostenida de fármacos a través de hidrogeles, los cuales son principalmente polímeros que pueden reaccionar frente a estímulos endógenos (pH, nivel hormonal, concentración enzimática, entre otros) y estímulos exógenos (temperatura, pulso eléctrico, etc). (Ver Tabla N° 3) (50)

#### **Tabla N° 3: Clasificación de polímeros utilizados en la fabricación de hidrogeles.**

Fuente: Tomado y adaptado de Costa-Pinto.A (2021) (50)

**Polímeros Sintéticos**

**Polímeros naturales**

**Polímeros sensibles a estímulos**

---

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Polihidroxietilmetacrilato poli(2-hidroxietilmetacrilato)</li> <li>• Etilcelulosa</li> <li>• Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC)</li> <li>• Eudragits</li> <li>• Ácido poliláctico (PLA)</li> <li>• Ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA)</li> <li>• Policaprolactona</li> <li>• Polivinilpirrolidona (PVP)</li> <li>• Polimetilmetacrilato (PMMA)</li> <li>• Poli-(N- Isopropilacrilamida) (PNIPAM)</li> <li>• Poli(etilenimina)</li> <li>• Ciclodextrina (<math>\alpha</math>, <math>\beta</math>, <math>\gamma</math>)</li> <li>• Carbómeros</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alginatos</li> <li>• Almidones</li> <li>• Dextranos Gomas de celulosa (acacia, tragacanto, goma guar)</li> <li>• Quitosano</li> <li>• Colágeno</li> <li>• Gelatina</li> <li>• Polímeros microbianos (polihidroxibutirato)</li> <li>• Derivados de arginina</li> </ul>	<p><b>Sensible al pH:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Poliácidos (PLA, polimetacrilato, poliaspartato, alginatos, ácido poliestireno sulfónico)</li> <li>• Polibases (quitosano, poli-L-lisina, polialilamina, polietilenamina, dendrímero de poliamidoamina)</li> </ul> <p><b>Termorresistente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Poli-(N-isopropilacrilamida) (PNIPAM) Poli-(N-vinilcaprolactama) Poli(N,N-dimetilacrilamida) Poli(metil vinil éter)</li> </ul> <p><b>Sensible a la electricidad:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Poliestirenos sulfonados Poli(tiofeno) Poli(etil oxazolina)</li> </ul> <p><b>Sensible a ultrasonido:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Etileno-acetato de vinilo</li> </ul> <p><b>Sensible a la luz:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Poli(acrilamida)s modificadas</li> </ul>
---	--	--

El quitosano (CS) es un biopolímero catiónico que consta de la unidad  $\beta$ -(1,4)-2 – acetamido- 2 desoxi-D glucosa, que es el principal producto de desacetilación alcalina de la quitina. Este tiene como ventaja sobre otros polisacáridos debido a su no toxicidad, biocompatibilidad y biodegradabilidad.(79) Los grupos hidroxilos y aminos presentes en este polímero proporcionan grupos funcionales necesarios para las reacciones químicas, sin

embargo, este tiene poca solubilidad en agua pudiendo disolverse en soluciones ácidas capacidad dada por sus grupos aminos pasando a grupos amonio.(80) Los hidrogeles con un alto grado de sustitución de CS se hincharán notablemente en solución básica y se contraerán drásticamente en solución de pH bajo.

Bingren Tian et al (2020), han demostrado que los hidrogeles de quitosano permiten la liberación gradual pero prolongada de fármacos. En comparación con otros sistemas de administración sostenida de fármacos los hidrogeles de quitosano son los más estudiados. Se han descrito distintas formulaciones a base de quitosano en la liberación controlada de fármacos, una de ellas es hidrogeles de policarbonato funcionalizados con ácido fenilborónico (PBA) a partir de copolímeros tribloque tipo BA, hidrogel que fue cargado con polimixina B, fármaco asociado a nefrotoxicidad severa y neurotoxicidad, (81) en esta investigación se demostró una cinética de liberación *in vitro* y una actividad antimicrobiana *in vitro* contra *P. aeruginosa* durante 48 hrs. También se probó *in vivo* corroborando los resultados obtenidos *in vitro* (heridas por quemaduras).

A su vez, se ha desarrollado un hidrogel de quitosano conjugado por un enlace éster al fármaco, que a través de la hidrólisis de éster libera el antibiótico Cefuroxima, el cual se probó a diferentes pH, liberación de fármacos mostraron que la liberación de cefuroxima fue mayor en el tampón fosfato (pH 7,4) con enzima esterasa y medio alcalino (pH 10) en comparación con el tampón fosfato (pH 7,4) solo. Los hidrogeles preparados exhibieron buena hemocompatibilidad y compatibilidad celular.(82)

En la tabla N° 4 se resumen algunas de las investigaciones realizadas por diversos autores utilizando hidrogeles de quitosano y se nombra el antibiótico que se probó en el hidrogel.

**Tabla N° 4: Aplicaciones de hidrogeles de quitosano en la administración de antibióticos.** Tabla tomada y adaptada de Tian B.et. al (2020). (80)

<b>Antibiótico</b>	<b>Materiales de formación</b>	<b>de Tipo hidrogel</b>	<b>de Tipo microorganismo</b>	<b>de Referencia</b>
<b>Cefuroxima</b>	Quitosano, acético	Ácido Físico	<i>S. aureus</i>	(82)
<b>Gentamicina</b>	Quitosano, glicerina	Físico	<i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i>	(83)
<b>Clindamicina</b>	Quitosano, (etilenglicol) éter metacrilato	poli metil Químico	<i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i>	(84)
<b>Polimixina B</b>	Policarbonato, fenilboronico	Ácido Físico	<i>Pseudomonas spp.</i>	(81)

El alginato de sodio, una importante familia de polisacáridos es un copolímero lineal polianiónico de ácido 1,4-alfa-gulurónico y beta-d-residuos de ácido manurónico, dentro de sus propiedades incluye su naturaleza suave, excelente biocompatibilidad, biodegradabilidad, efecto mejorado de permeación y retención, capacidad de respuesta al pH y facilidad de modificación química, (85) a pesar de ello su aplicabilidad en sistemas de administración controlada a menudo es limitada ya que es propenso a la degradación enzimática.

Estos hidrogeles, en combinación con otros biopolímeros o agentes activos, se utilizan como apósitos para heridas y quemaduras, ya que ayudan a mantener un ambiente de humedad óptimo y una temperatura fresca.(85)

La aplicación de estos en la liberación de fármacos de manera controlada y local se puede realizar a través de la interacción alginato - fármaco mediante la polarización de la carga de la molécula, los que si son de naturaleza hidrofóbica difunden lentamente a través

del gel y por el contrario las moléculas hidrófilas difunden rápidamente. “Este fenómeno se puede controlar principalmente a través de complejos iónicos como por ejemplo la unión covalente de algún agente que permita que el fármaco se disocie del esqueleto del polímero mediante la hidrólisis de este enlace”(74)

En relación con los hidrogeles inyectables el poli (etilenglicol) (PEG), es uno de los componentes principales en el diseño y la fabricación de estos, debido a que presenta buena biocompatibilidad captando la atención en los últimos años, por lo que se han designado como portadores de fármacos aumentando la constancia y el resultado terapéutico del fármaco, toxicidad mínima y prevención de la agregación. Este material es hidrófilo y su afinidad por el agua aumenta la solubilidad de los fármacos o vehículos cuando se combina con agua que, por lo demás es de naturaleza hidrófoba. (86)

En una investigación se estudió la combinación de hidrogeles reticulados con silano (TEOS) basados en quitosano/goma de guar biodegradables y ecológicos mezclándolos con PEG para desarrollar hidrogeles sensibles al pH para la liberación controlada de Cefradina. El mecanismo de liberación se analizó en solución salina tamponada con fosfato (PBS), fluido gástrico simulado (SGF) y fluido intestinal simulado (SIF). Los resultados que se obtuvieron confirmaron que de todos los hidrogeles el hidrogel que contenía 100  $\mu$ l de reticulante, liberó el fármaco administrado en un 85 % en 130 min en la solución de PBS y en un 82,4 % en Líquido gástrico simulado SIF). (87)

Dentro de los polímeros naturales encontramos la gelatina que al acompañarse con otras moléculas o polímeros se puede fabricar un hidrogel, un ejemplo de esto es el GelMA, que es un hidrogel semisintético basado en gelatina- metacrililo, siendo biocompatible, biodegradable y de baja inmunogenicidad debido a que su origen es a partir de un polímero natural que es la gelatina a la cual se le adicionan grupos metacrililo.(88) Además, GelMA es un biomaterial al que se le pueden adaptar sus propiedades físico-químicas (debido a la adición de los grupos metacrililo), por ejemplo la rigidez de este es directamente proporcional al tamaño de la malla de la matriz del hidrogel que, a su vez, sirve para ajustar la liberación de moléculas terapéutica. (88)

En un estudio realizado por Vigata et al (2021) probaron diferentes concentraciones de GelMA cambiando propiedades como la rigidez de la matriz, la porosidad, el contenido de

agua, la permeabilidad y las propiedades de difusión, para observar el efecto sobre la cinética de liberación de antibiótico (cefazolina). En este estudio se utilizaron diferentes “concentraciones de GelMA (5 %, 10 % y 15 %) para encapsular la misma dosis de cefazolina (30  $\mu\text{g}$ )”, los cuales se liberaron entre un 70 y 92 % dentro de una hora en incubación en PBS, además “las tasas máximas de liberación de cefazolina aumentaron de 1,42  $\mu\text{g/h}$  a 74  $\mu\text{g/h}$  de manera dependiente de la dosis, lo que demuestra que la liberación se puede adaptar según la cantidad de cefazolina cargada en el GelMA-DDS”, sugiriendo que la cefazolina se difunde fácilmente fuera del hidrogel.(88)

Por otro lado se probó la eficacia profiláctica del antibiótico contra *S. aureus*, donde se demostró que la zona de inhibición aumentó de manera dependiente de la dosis desde 3  $\mu\text{g}$ , 15  $\mu\text{g}$ , 30  $\mu\text{g}$  y 90  $\mu\text{g}$  liberados de hidrogeles GelMA al 10 % siguiendo una función logarítmica, además en la dosis de 30  $\mu\text{g}$  se observó que no se alteró su bioactividad, pudiendo ser así una buena estrategia para la liberación controlada del fármaco y con alta eficacia.(88)

## **7. EFECTIVIDAD DE LOS HIDROGELES EN LOS TRATAMIENTOS**

Los hidrogeles están siendo utilizados y probados experimentalmente en diversos tratamientos médicos, dentro de los que destacan curación de heridas, mantenimiento y regeneración de tejidos, entre otras. Se han realizado varios estudios de investigación evaluando su efectividad en la liberación sostenida/ controlada y localizada de antibióticos.

En un estudio realizado por Aksel et al. (2020) sobre tratamiento para endodoncia contra *Enterococcus faecalis* con hidrogel de fibrina-quitosano para la liberación controlada de antibióticos (metronidazol, ciprofloxacino y clindamicina), los discos de dentina tratados con geles de fibrina cargados con antibióticos mostraron una reducción logarítmica significativa en las UFC (unidades formadoras de colonia), por otro lado, la mayor reducción bacteriana se observó en los grupos de gel de fibrina-quitosano cargados con antibiótico, ya que potenció el efecto antimicrobiano de los antibióticos dejando vivas menos del 10 % de las bacterias, sin necesidad de aumentar sus concentraciones y los efectos celulares negativos asociados a ello.(89)

Forero et al. elaboró un hidrogel supramolecular a base de celulosa cargado con linezolid, en este estudio se analizó la cinética de liberación *in vitro* a partir del hidrogel formulado bajo condiciones fisiológicas (33,5 ° C, PBS a pH 7,4), se generó un perfil de liberación rápida liberando un 30 % de linezolid a las 12 hrs con un promedio de 1,2 mg/h, luego el hidrogel exhibió una liberación del antibiótico mucho más lenta y continua en el medio. Este fármaco tiene una acción más eficiente a dosis bajas y constantes, lo que permite que la terapia sea altamente eficiente evitando una mayor resistencia en *E. faecium*. Al ser comparado con el control (dosis del antibiótico administradas directamente al sobrenadante) se concluyó que la liberación sostenida a partir del hidrogel podría mantener la integridad del antibiótico con una mejor actividad a lo largo del tiempo, ya que en el control Linezolid tuvo un mejor efecto en la primera hora, perdiendo efectividad con el tiempo.(90)

Según los estudios realizados por Viridich et al (2021) los hidrogeles basados en dextrano/sulfodextrano-injerto-poliacrilamida cargados con cefuroxima servían como tratamiento en heridas abiertas. Para probar su actividad antibacteriana se probaron *in vitro* frente a cepas silvestres de *S. aureus*, *E. coli* y *Klebsiella spp*, presentando un diámetro de zona de inhibición del crecimiento de 25- 30 mm para *S. aureus* y 20 - 23 mm para *E. coli* y *Klebsiella spp*. También realizaron estudios *in vivo* usados como apósitos para heridas se observó que después de 24 horas, y del retiro del vendaje de la herida infectada y un raspado superficial de la herida. La inoculación de microorganismos del raspado en un medio nutritivo muestra la ausencia total de bacterias gramnegativas y muy pocas colonias de colonias de grampositivos. Además, los experimentos *in vivo* muestran que estos hidrogeles antimicrobianos inhiben sustancialmente el crecimiento de microorganismos en la superficie de una herida infectada.(91)

La familia de antibióticos de polimixinas es ampliamente utilizada para las infecciones en bacterias Gram negativo multiresistentes, sin embargo presentan limitaciones debido a la nefrotoxicidad que podrían generar.(92) sumado a una baja biodisponibilidad oral, presentándose en el mercado formulaciones tópicas e intravenosas en su mayoría, las que están asociadas a una farmacocinética impredecible.(93) Esto ha llevado a la realización de diferentes estudios que ayudan a reducir sus limitaciones. Zhu et al. (2017) prepararon con

éxito hidrogeles de quitosano cargados con colistina, se observó que gran parte del fármaco se libera del hidrogel dentro de las 24 hrs y permanece activa. Los ensayos *in vitro* se investigaron en dos cepas de *P. aeruginosa*; una sensible a colistina y una cepa resistente, demostraron que el hidrogel cargado mostró una actividad similar a los discos comerciales del fármaco nativo en ambas cepas, además lograron probar una amplia gama de carga de antibiótico lo que permite ajustar la liberación de colistina dependiendo la aplicación deseada. (94)

Yejiào et al. (2021) informaron un hidrogel peptídico para la liberación localizada y sostenida de polimixina B (PMB), el cual fue ensamblado agregando PMB a una solución de péptido anfifilo autoensamblable (molécula compuesta por péptidos que posee la habilidad de autoensamblarse en nanoestructuras).

Se estudió el comportamiento de liberación del antibiótico en solución salina tamponada con fosfato (PBS), donde se observó una liberación sostenida de PMB del hidrogel de hasta el  $96 \pm 2,3$  % durante un periodo de 5 días con actividades antimicrobianas prolongadas, mostrando una cinética dependiente de la difusión. El perfil de liberación mostró tasas de liberación inicialmente rápidas, pero luego disminuyeron. Luego se midió la actividad antimicrobiana *in vitro* mediante un método de difusión en soluciones que contenían el antibiótico de forma libre y se observó un efecto antibacteriano limitado y sin cambios después de 12 horas. Por el contrario se apreció un aumento del efecto inhibitorio en los discos cargados con hidrogeles en las primeras 4,5 horas manteniéndose un efecto inhibitorio a un nivel significativo hasta las 24 hrs, obteniéndose una concentración de PMB en cada punto de tiempo siempre por encima de su MIC ( $0,5 \mu\text{g mL}^{-1}$ ) siendo eficaz *in vivo* para tratar infecciones por *Pseudomonas aeruginosa* en un modelo de herida por quemadura.(93)

La formación de biofilms otorga a las bacterias protección frente a los antibióticos, inclusive se sabe que “ las biopelículas maduras pueden acelerar la evolución de cepas de bacterias mutantes y suprimir o modular el sistema inmunitarios local mejorando la supervivencia bacteriana” (95), lo que se relaciona con la aparición de bacterias resistentes a antibióticos, por lo que se ha estudiado sistemas de administración de fármacos a base de hidrogel para lograr una mayor eficacia en el tratamiento. Cheng y sus colaboradores

desarrollaron un sistema inyectable de administración conjunta de hidrogel/microgel basado en un microgel de metacrilato de gelatina (GelMA) cargado con vancomicina (Van) usando un método de emulsión el cual fue encapsulado en un hidrogel con lisostafina (Ls) enzima endopeptidasa antimicrobiana), su capacidad bactericida y rendimiento de dispersión del biofilm se validaron frente a cepas de *S. aureus* MSSA y MRSA, demostrando que el hidrogel erradica de forma rápida las biopelículas maduras en placas de hueso, posteriormente fueron cuantificadas resultando en una disminución superior al 75 %. El hidrogel logró una liberación controlada de Ls durante 7 días y una liberación a largo plazo de Van durante 24 días. (95)

Un nuevo enfoque sobre multien capsulación, para tratamientos que necesiten una terapia combinada se han desarrollado como en el caso de Khan y su equipo quienes realizaron una multi-encapsulación de antibióticos en un hidrogel de quitosano- ácido alginico con el fin de lograr un efecto sinérgico entre ellos. Utilizaron vancomicina, ciprofloxacino y amoxicilina. Se observó la liberación de estos por separado y en conjunto, en el primer ensayo se observaron patrones de liberación divididos en tres fases (ráfaga inicial, liberación sostenida y estacionaria), siendo el fármaco de Ciprofloxacino el que posee menor solubilidad que los demás en todos los medios probados (pH: 4; pH: 7 y pH:7,4) (96)

Por otro lado, se han informado distintas formulaciones de hidrogeles que responden a estímulos que poseen alta efectividad *in vitro* como terapias antibacterianas. Cheng et al. (2021) desarrollaron un hidrogel termosensible a base de quitosano cargado con levofloxacino, los estudios realizados *in vitro* revelaron la liberación sostenida del antibiótico, presentando una concentración acumulada de liberación de levofloxacina de 0,042 % el primer día y un 0,142 % al séptimo día. Además midieron la inhibición del crecimiento contra *S. aureus* y *S. epidermidis* mostrando zonas significativas de inhibición del crecimiento durante 7 días.(97) Posteriormente su equipo desarrollo un nuevo hidrogel termosensible pero esta vez a base de quitosano/gelatina que contenía nanopartículas cargadas con levofloxacino. Demostraron las propiedades de liberación sostenida *in vitro* encontrándose una liberación del 94 % del fármaco durante 7 días a una temperatura de 37°C. Además, se demostró la actividad antimicrobiana de la formulación utilizando un

modelo de conejo *ex vivo* de queratitis por *S. aureus*, donde se encontró una disminución del recuento de colonias. Las investigaciones relacionadas con liberación sostenida de levofloxacino podrían disminuir los efectos de toxicidad debido a la liberación lenta del fármaco.(98)

Siguiendo la línea de hidrogeles termosensibles, Casadidio et al. (2018) desarrollaron un hidrogel basado en copolímeros tribloque sulfonados de vinilo de PEG-p y ácido hialurónico tiolado que responde a cambios térmicos cargados con daptomicina. Al ser un fármaco proteico es propenso a la degradación en condiciones fisiológicas, se demostró que la degradación continua del antibiótico hasta alcanzar una concentración óptima fue de solo un 33 % en 20 días, en cambio al ser introducido al hidrogel la concentración relativa de la daptomicina alcanzó un 57 % en el mismo periodo de tiempo. También se observó una liberación sostenida del antibiótico a concentraciones clínicamente relevantes por un periodo de 15 días, siguiendo una liberación bifásica. Inicialmente se observó una liberación en ráfaga de daptomicina de un 50 % dentro de las primeras 50 hrs luego una segunda fase de liberación que seguía una cinética de orden cero mostrando una liberación constante durante las 300 horas posteriores. Al ser un antibiótico dependiente de la concentración se realizaron estudios *in vivo* demostrando una actividad antibacteriana contra biopelículas de *S. aureus* en conejos y cobayas. Los resultados obtenidos demostraron que las concentraciones de daptomicina liberada excedieron ampliamente las concentraciones mínimas inhibitorias y bactericidas contra MRSA y una actividad bactericida del biofilm contra *S. aureus in vitro*.(99)

Pham et al. (2021) desarrollaron un hidrogel termosensible cargado con metronidazol para el tratamiento de periodontitis. Se comprobó la cinética de liberación en PBS a pH 6,6 y 37 °C obteniendo una liberación inicial alta de aproximadamente un 30 % seguida de una tasa de liberación decreciente durante los siguientes 9 días sin la necesidad de una nueva dosis. La cantidad de metronidazol liberada inicialmente fue de aproximadamente 120 µg/ml, que es 200 veces mayor a la MIC de *Porphyromonas gingivalis*; bacteria anaerobia que se trata comúnmente con metronidazol, por lo que la cantidad liberada del fármaco alcanza concentraciones terapéuticas requeridas durante al menos 9 días.(100)

Jin et al. (2018) desarrollo un hidrogel inyectable basados en el copolímero de quitosano-injerto- polianilina (CP) y el polímero de dextrano oxidado (OD) cargados con amoxicilina con respuesta dual a un campo eléctrico y pH. La cinética de liberación *in vitro* de amoxicilina fue realizado en PBS con pH 7,4 y 5,5., durante el periodo inicial de liberación se liberó un 31 % del fármaco después de 100 min de incubación a un pH de 7,4 con una liberación acumulada de 55 % a las 36 horas y su liberación en PBS con pH 5,5 fue de aproximadamente 55 % a los 45 min y un 99 % del fármaco en un periodo de 36 horas. Por lo que la tasa de liberación de amoxicilina en el ambiente ácido (pH= 5,5) fue significativamente más rápida que en un ambiente fisiológico (pH=7,4).

En cuanto a la liberación sostenida impulsada por electricidad se observó que un aumento del voltaje aplicado aumentaba significativamente la liberación acumulada, se aplicaron voltajes de 1V y 3V liberando un 69 % y 82 % respectivamente a los 80 min. Finalmente se evaluaron las propiedades antibacterianas frente a *E. coli* y *S. aureus* demostrando una excelente actividad antibacteriana.(101)

En un estudio elaborado por Deng et al. (2021) se desarrolló un hidrogel híbrido sensible a fototermia asado en agarosa natural (AG) como matriz polimérica que encapsula nanopartículas de tanato férrico (TA-Fe) y vancomicina. Se observó que el hidrogel permitía la liberación espaciotemporal del fármaco activados por luz infraroja cercana de baja intensidad se probó el comportamiento de liberación de los hidrogeles con y sin irradiación de luz NIR (0,5 W/cm<sup>2</sup>), la liberación de vancomicina fue mucho menor sin la irradiación de luz NIR indicando que la luz NIR podría inducir la liberación del antibiótico en un modo “encendido -apagado”. Además, se midió la actividad antibacteriana *in vitro* de los hidrogeles con el fármaco con y sin estimulación por luz NIR, generando diámetros de zonas de inhibición de 1,6 cm y 2,3 cm respectivamente. Luego del tratamiento con hidrogeles la viabilidad bactericida disminuye al 35% en comparación con el grupo control. Finalmente se investigó el efecto en la esterilización de heridas de ratones infectadas con *S. aureus* por los hidrogeles, después de 5 días de tratamiento en el grupo control se constató eritema y edemas evidentes, en cambio el área de la herida en el grupo de hidrogel había disminuido en un 58 % sin eritema y edema en el sitio de la herida. También se midió la viabilidad bacteriana la cual disminuyó al 30 % después del tratamiento con el hidrogel

cargado de vancomicina, al ser irradiado con NIR de baja intensidad fueron eliminadas alrededor del 99 % de las bacterias.(102)

Como se describió anteriormente las investigaciones de hidrogeles con respuesta a estímulos demuestran ser efectivos al ser aplicados como tratamientos antibacterianos. En la tabla N° 5 se resumen algunos estudios.

**Tabla N°5: Resumen de hidrogeles con respuesta a estímulos efectivos como terapias antimicrobianas.** Fuente: Elaboración propia Cancino F. (2022)

Tipo de hidrogel	Antibiótico	Estímulo	Microorganismo	Referencia
Quitosano	Levofloxacino	Temperatura	<i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i>	(98)
Copolímeros tribloque sulfonados de vinilo de PEG-p y ácido hialurónico tiolado	Daptomicina	Temperatura	<i>S. aureus</i> (MRSA)	(99)
Quitosano-injerto-polianilina, polímero de dextrano oxidado	Amoxicilina	pH	<i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i>	(101)
Polisacárido de agarosa, nanopartículas de TA-Fe	Vancomicina	Fototermia	<i>S. aureus</i>	(102)

## 8. COMPARACIÓN DE FORMULACIONES EN HIDROGEL COMO TERAPIAS ANTIMICROBIANAS

La vancomicina es ampliamente utilizada como opción de tratamiento de primera línea en infecciones por bacterias Gram positivas, incluido *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA), se han descrito investigaciones utilizando diferentes formulaciones de hidrogeles. Se conoce que en relación con su farmacocinética “la eficacia de vancomicina local está inherentemente limitada debido a la alta solubilidad en agua y, por lo tanto, a la mala absorción y rápida eliminación del fármaco”.(103)

Gustafson et al. desarrollo copolímero de oligo (poli(etilenglicol) fumarato) / metacrilato de sodio (OPF/SMA) como matrices de hidrogel cargados con vancomicina, se observó *in vitro* una cinética de liberación en las primeras 6 horas de un 33,7 %, a las 24 horas se liberó menos del 80 % del fármaco. Además, se pudo observar que la cinética de liberación de vancomicina a concentraciones fisiológicas relevantes es posible hasta en 4 días.(103).

Liao et al. (2020) desarrollaron un hidrogel de dihidrazida de ácido adípico y ácido hialurónico oxidado cargado con vancomicina. El estudio de cinética de liberación se realizó en PBS a 37° C, la tasa de liberación descrita fue 4/5 del antibiótico el día 3 lo que corresponde alrededor del 86 %, con una tasa de degradación del hidrogel del 20 % el día 1, 30% el día 7, 40 % el día 7 y una degradación completa el día 21, de manera que la liberación de vancomicina fue rápida y completa. Luego se examinó la actividad antimicrobiana *in vitro* frente a *S. aureus* resistente a metilina (MRSA), se obtuvieron zonas de inhibición de  $21,4 \pm 0,7$  mm, mostrando una actividad excelente en la reducción del número de células.(104)

La rifampicina es un antibiótico de amplio espectro de carácter hidrofóbico utilizado principalmente en el tratamiento para *Mycobacterium tuberculosis* y otras bacterias como *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*. Sin embargo, es un fármaco que puede conllevar a efectos secundarios graves como la hepatotoxicidad e incluso la fármaco resistencia. (105,106)

En un estudio se realizó un hidrogel que contenía una mezcla polimérica de alginato, gelatina, goma xantana, nanoarcilla y como antibiótico rifampicina para actuar frente a dos cepas bacterianas, como *Staphylococcus aureus* (bacteria grampositiva) y *Escherichia coli* (bacteria gramnegativa). Para este estudio se realizaron distintas concentraciones de microfibras con rifampicina (RF1, RF2, RF3, RF4 y RF5). Por lo tanto, el resultado de este estudio demostró la eficiencia de atrapamiento de las microfibras cargadas con rifampicina del  $91,14 \pm 3,23$  % para las microfibras RF1 y del  $96,34 \pm 1,76$  % para las microfibras RF5 (incorporación de goma xantana y nanoarcilla), de RF3 (incorporación de goma xantana) fue de  $95 \pm 2,31$  %. Por otro lado al evaluar la liberación del fármaco se vio que las microfibras que contenían una combinación de contenido polimérico y material de refuerzo redujeron el porcentaje de liberación del fármaco en 90 horas, correspondiente al  $31,28 \pm$

4,36 % (RF1),  $20,23 \pm 3,12$  % (RF2),  $14,06 \pm 2,2$  % (RF3),  $17,22 \pm 3,08$  % (RF4) y  $9,03 \pm 2,04$  % (RF5), y esto se debe principalmente a la formación del hidrogel con el alginato como un factor retardante en la liberación del fármaco de las fibras preparadas, junto con la goma xantana y nanaoarcilla debido a la formación de enlaces hidrógenos intermoleculares entre las cadenas del hidrogel. En cuanto a la actividad antimicrobiana demostró que la rifampicina se libera de forma eficaz de la matriz polimérica de microfibras y presenta actividad antimicrobiana (donde la zona de inhibición de RF5 era de 23mm contra *S. aureus* y de 22 mm contra *E. coli*; en cambio en el grupo control, la rifampicina tenía un halo de inhibición de 24 mm frente a *S. aureus* y de 20 mm frente a *E. coli*). (107)

Por ende, esta formulación tiene una liberación controlada del fármaco en 90 horas lo que genera un gran retraso en su liberación debido a la mezcla del hidrogel con microfibras.

Según el estudio de Pérez-Köhler et al (2020), en la creación de un hidrogel derivado de poli (N -isopropilacrilamida) hialuronano (HApN) termosensible (líquido a temperatura ambiente y se vuelve similar a un gel por encima de su temperatura de solución crítica más baja), utilizado principalmente para la reparación de una cirugía de hernia. Se comprobó que, al probarlo con rifampicina, este antibiótico en un inicio se puede liberar en su 70 %, pero luego tuvo una liberación más lenta durante las siguientes horas, alcanzando a las 32 horas su máxima liberación. Además, se pudo observar que existe una efectiva acción antibacteriana ya que no hay infección de *S. aureus*, ni unidades formadoras de colonias de la misma bacteria incluso a los 14 días luego de la implantación de los hidrogeles cuando existe una carga de  $0,1 \text{ mg por cm}^2$  del antibiótico en el hidrogel. (108)

La investigación realizada por Yuan et al. (2019) referida a micelas de quitosano-g-policaprolactona interconectadas con hidrogel de goma de guar, se observó que de estas micelas salió el 10 % de rifampicina cuando están a pH 7,4 y 6,8 a los 12 días; además también se observó que las micelas en un pH a 5,5 liberan más del 90 % del fármaco. Por otro lado, estas micelas generan un cambio morfológico de *K. pneumoniae* y *S. aureus*, ya que cada una de sus estructuras colapsó por la toxicidad de las micelas con el hidrogel. (109)

Si se comparan estos estudios se puede observar que la rifampicina puede tener una liberación sostenida entre 3 hasta 12 días (dependiendo de su concentración) y su liberación

controlada en un inicio puede ir desde un 30% al 70% del total del fármaco en hidrogeles derivados principalmente de combinaciones de varios polímeros sintéticos y naturales que mejoran la captación y liberación localizada y controlada del fármaco hidrófobo ayudando también a controlar la citotoxicidad que puede llegar a generar.

En un ensayo de Gi Min et al (2020) se probó la elución tópica de antibióticos (probando gentamicina, ceftazidima y ciprofloxacina) en un hidrogel enriquecido con colágeno (cHG). Estos geles demostraron que la liberación de gentamicina se realizó en 4 horas y su tasa máxima de liberación fue en 2 días además se estudió el efecto de inhibición bacteriana (a través de ensayo Kirby-Bauer) donde disminuyó  $0,51 \pm 0,13$  cm<sup>2</sup> el halo en el ensayo con 48 horas de preelución. Por otro lado se vió que existió una alteración del biofilm, generando una disminución del 35,7% de las bacterias a las 24 horas de la colocación del hidrogel. Por lo tanto este tipo de hidrogel tiene la capacidad de liberar fármaco durante 24 horas, pero al pasar más de un día disminuye su efecto pero sigue siendo eficaz, incluso hasta 2 días. (110)

La cinética de liberación de gentamicina incluso se ha evaluado una serie de hidrogeles fotopolimerizados como en el caso de dos hidrogeles basados en acrilamida/2-hidroxietilmetacrilato (AA/HEMA) y N -isopropilacrilamida/2-hidroxietilmetacrilato (NIPAM/HEMA). Se reportó una liberación dependiente de la naturaleza y proporción de los monómeros presentes en los hidrogeles. La tasa porcentual de liberación de gentamicina medidos en PBS a pH 7,4 y 25°C fue > 70 % en un periodo de 10 horas. También se midió la actividad antimicrobiana de los antibióticos a través de ensayos *in vitro*, obteniéndose una ausencia de desarrollo microbiano después de la incubación de *E. coli*.(111)

Al comparar las cinéticas de liberación para gentamicina en las formulaciones descritas anteriormente se puede deducir que la liberación del fármaco en hidrogeles basados en polímeros naturales como el colágeno permite alcanzar niveles terapéuticos durante 24 horas en contraste con hidrogeles combinados en donde la liberación dentro de un periodo de tiempo menor fue mayor al 70 %.

## CONCLUSIÓN

Según lo investigado recientemente, la resistencia antimicrobiana es y será una de las principales causas de enfermedad y muerte a nivel mundial, ya que los tratamientos convencionales no están siendo efectivos contra enfermedades infecciosas asociadas a bacterias resistentes, a esta problemática se suma el poco desarrollo de nuevos antibióticos para tratar infecciones por bacterias resistentes.

Se ha realizado un esfuerzo a nivel mundial y nacional para detener el aumento o avance de la resistencia antimicrobiana, ya que estas resistencias van evolucionando y extendiéndose de manera rápida en corto plazo. Algunas de las estrategias ha sido promover la creación de vacunas, utilización de péptidos y bacteriófagos, a pesar de esto, ninguno ha sido una solución definitiva para el problema debido a que no son tan efectivas y necesitan bastante tiempo para su creación.

Sin embargo, la nanotecnología y la creación de hidrogeles en los últimos 10 años ha ido en escalada, vislumbrando que puede ser un gran apoyo para mejorar y solucionar la resistencia antimicrobiana, ya que genera un tratamiento localizado, mejora la farmacocinética de los antibióticos lo que conlleva a un menor uso de este, pero con alta eficacia.

Como se describió en esta revisión varios estudios han mostrado un gran porcentaje de eficacia en los tratamientos realizados *in vivo*. Un ejemplo de esto es la investigación realizada frente a *E. faecalis*; bacteria altamente resistente, en donde se observó una reducción bacteriana mayor al 90 %, presentando una liberación sostenida de los antibióticos cargados.

En los estudios revisados recientemente han demostrado que hay ciertas formulaciones de hidrogel que actúan eficientemente en la liberación del fármaco. Siendo más afables con el entorno celular y menos citotóxico aquellos hidrogeles que tienen dentro de su formulación algún polímero natural. Por otro lado, se observa que las formulaciones que tienen una mayor adaptabilidad y con liberación controlada son aquellas que tienen algún factor dependiente importante como la termosensibilidad y sensibilidad al pH.

Un ejemplo de esto es la liberación de la Vancomicina, en un tratamiento convencional se ve eliminada y es poco absorbida por el organismo de manera rápida, en cambio, cuando se encuentra dentro de un hidrogel ya sea de oligo (poli(etilenglicol) fumarato) / metacrilato de sodio (OPF/SMA) o un hidrogel de dihidrazida de ácido adípico y ácido hialurónico oxidado, se observa que la liberación del fármaco se puede realizar durante 4 a 7 días y dentro de las primeras horas (4 horas) de tratamiento se puede liberar hasta un 30% del fármaco.

También en las distintas investigaciones, se ve reflejado que las formulaciones de hidrogeles pueden mejorar su capacidad de liberación, citotoxicidad y absorción de fármaco a través de la combinación de múltiples polímeros naturales y sintéticos, pero si a eso se le añade alguna otra nanotecnología (como por ejemplo: micelas, dendrímeros, nanopartículas, entre otros), el tratamiento puede ser aún más efectivo y exitoso.

En el caso de la rifampicina se observó que su toxicidad mejora significativamente debido a la presencia de biopolímeros o polímeros naturales que mejoran, ayudan y mantienen el ambiente celular sobre todo en aplicaciones dérmicas, eliminando las bacterias que pueden llegar a colonizar las heridas sin limitar el crecimiento celular del tejido.

Pese a ello, aún faltan investigaciones para que este tipo de terapias sean aprobadas para su uso clínico, se necesita una extensa caracterización *in vivo* de las estrategias para administrar fármacos de manera localizada y sostenida/controlada, identificando las cinéticas de liberación de los antimicrobianos y sus óptimas propiedades de carga, de esta forma esperamos que la nanotecnología pueda ser ampliamente usada.

## REFERENCIAS

1. Paredes F, Roca JJ. Action of antibiotics. *Antimicrobial Medication Perspective*. 2014;23.
2. Calvo J, Martínez-Martínez L. Mechanisms of action of antimicrobials. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2009 Jan 1;27(1):44–52.
3. Levison ME, Levison JH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antibacterial agents. *Infect Dis Clin North Am*. 2009 Dec;23(4):791–815.
4. Validación de un método analítico para la detección de residuos de sulfonamidas en alimentos de origen animal [Internet]. [cited 2022 May 26]. Available from: <https://repositorio.uchile.cl/handle/2250/131231>
5. Padilla Espinoza C., Lobos Gilabert O, Brevis Azócar P. *Microbiología fundamental*. 1st ed. Universidad de Talca, editor. Talca: Universidad de Talca; 2018.
6. Arés Álvarez F, Martínez de la Ossa Sáenz-López R, Alfayate Miguélez S, Arés Álvarez F, Martínez de la Ossa Sáenz-López R, Alfayate Miguélez S. Quinolonas en Pediatría. *Pediatría Atención Primaria*. 2017;19(74):e83–92.
7. Martinez S, Pons M, Ruiz-Roldán L, Corujo A. Resistance to nitrofurans mediated by mutations in the *cnr* and *snrA* genes in *Salmonella enterica* from meat samples for human consumption. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*. 2020;37:99–103.
8. García Quetglas E, Perea JRA, Sádaba Díaz De Rada B, Gil Aldea I. Pharmacology of antimicrobials used in the treatment of serious Gram-positive bacteria infections. *Septiembre*. 2003;16(3):277–88.
9. Murray, Rosenthal KS, A M, editors. *Microbiología Médica de Murray* 7ma Edición. 7th ed. España: Elsevier; 2014.
10. Sergio Mella M, Claudia Zemelman M, Helia Bello T, Mariana Dominguez Y, Gerardo Gonzalez R, Raul Zemelman Z. Microbiological properties, classification and relationship structure-activity of cephalosporins and importance of fourth generation cephalosporins. *Revista chilena de infectología*. 2001;18(1):7–19.
11. Olarte-Luis T, Cáceres D, Cortés J. Nuevas cefalosporinas. *Revista chilena de infectología* [Internet]. 2018 [cited 2022 May 25]; Available from: <https://www.revinf.cl/index.php/revinf/article/view/242>
12. Molina J, Cordero E, Palomino J, Pachón J. Aminoglycosides and polymyxins. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2009 Mar 1;27(3):178–88.
13. Cobos-Trigueros N, Ateka O, Pitart C, Vila J. Macrolides and ketolides. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2009 Aug 1;27(7):418–8.

14. Pigrau C, Almirante B. Oxazolidinones, glycopeptides and cyclic lipopeptides. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2009 Apr 1;27(4):236–46.
15. Vicente D, Pérez-Trallero E. Tetracyclines, sulfonamides and metronidazole. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2010 Feb 1;28(2):122–30.
16. Organización Mundial de la Salud. WHO Guidelines on the use of medically important antimicrobials in food-producing animals. 2017.
17. Jorge P, Magalhães AP, Grainha T, Alves D, Sousa AM, Lopes SP, et al. Antimicrobial resistance three ways: healthcare crisis, major concepts and the relevance of biofilms. *FEMS Microbiol Ecol*. 2019 Aug 1;95(8).
18. Tooke CL, Hinchliffe P, Bragginton EC, Colenso CK, Hirvonen VHA, Takebayashi Y, et al.  $\beta$ -Lactamases and  $\beta$ -Lactamase Inhibitors in the 21st Century. *Journal of Molecular Biology*. 2019 Aug 23;431(18):3472–500.
19. Christaki E, Marcou M, Tofarides A. Antimicrobial Resistance in Bacteria: Mechanisms, Evolution, and Persistence. *J Mol Evol*. 2020 Jan 1;88(1):26–40.
20. Breijyeh Z, Jubeh B, Karaman R. Resistance of Gram-Negative Bacteria to Current Antibacterial Agents and Approaches to Resolve It. *Molecules*. 2020 Mar 2;25(6).
21. Wilson H, Török ME. Extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing and carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Microbial Genomics*. 2018 Jul 1;4(7).
22. Bush K, Bradford PA.  $\beta$ -Lactams and  $\beta$ -Lactamase Inhibitors: An Overview. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2016 Aug 1;6(8):a025247.
23. Alav I, Sutton JM, Rahman KM. Role of bacterial efflux pumps in biofilm formation. *J Antimicrob Chemother* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2022 Jun 10];73(8):2003–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29506149/>
24. Bush NG, Diez-Santos I, Abbott LR, Maxwell A. Quinolones: Mechanism, Lethality and Their Contributions to Antibiotic Resistance. *Molecules*. 2020 Dec 1;25(23).
25. Ali J, Rafiq QA, Ratcliffe E. Antimicrobial resistance mechanisms and potential synthetic treatments. *Future Science OA* [Internet]. 2018 Feb 5 [cited 2022 Jun 10];4(4). Available from: <https://www.future-science.com/doi/10.4155/fsoa-2017-0109>
26. Blair JMA, Webber MA, Baylay AJ, Ogbolu DO, Piddock LJV. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. *Nature Reviews Microbiology* 2014 13:1 [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2022 Jun 18];13(1):42–51. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrmicro3380>
27. Organización Mundial de la Salud. Antibiotic resistance [Internet]. 2020 [cited 2022 May 25]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/resistencia-a-los-antibióticos>

28. Development of Antimicrobial Resistance Plan. Ministerio de Salud, Chile. 2019.
29. O'Neill J. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations. 2015;
30. Santajit S, Indrawattana N. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *BioMed Research International*. 2016;2016.
31. Organization WH. Plan de Acción sobre la Resistencia a los Antimicrobianos. World Health Organization. 2016;
32. Salud M de, Pública IS. Boletín de Resistencia Antimicrobiana. Instituto de Salud Pública, Chile. 2015;
33. De Salud M. Surveillance of Resistance to Vancomycin in bacteria that can cause Infections Associated with Health Care (IAAS). Vol. 9. 2019.
34. Diaz L, Toro M. Antimicrobial resistance and food [Internet]. Santiago, Chile; 2021 Jun [cited 2022 Jul 4]. Available from: <https://inta.cl/resistencia-antimicrobiana-y-los-alimentos/>
35. National Plan against Antimicrobial Resistance. 2017.
36. Health Care-Associated Infections Surveillance Report. 2019.
37. National Plan against Antimicrobial Resistance Chile 2021-2025. 2021.
38. Xu Q, Hu X, Wang Y. Alternatives to Conventional Antibiotic Therapy: Potential Therapeutic Strategies of Combating Antimicrobial-Resistance and Biofilm-Related Infections. *Mol Biotechnol* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Jun 10];63(12):1103–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34309796/>
39. Angel KSOD, Sánchez-Evangelista G, Carmona-Navarrete I, Galicia-Sanchez M del C, Gómez-Luna A, Islas-Arrollo SJ, et al. Antimicrobial peptides, a promising alternative for the treatment of infectious diseases. *Kompass Neumología*. 2019;1(1):15–21.
40. Niu JY, Yin IX, Wu WKK, Li QL, Mei ML, Chu CH. Antimicrobial peptides for the prevention and treatment of dental caries: A concise review. *Arch Oral Biol*. 2021 Feb 1;122.
41. Cárdenas J, Castillo O, De Cámara C, González V. Combatiendo la resistencia bacteriana: una revisión sobre las terapias alternas a los antibióticos convencionales. *Bol Venez Infectol*. 2018;29.
42. Álvarez H, Salas O. Quorum sensing inhibitors for the control of bacterial infections. 2019 [cited 2022 May 25];1. Available from: <https://www.binasss.sa.cr/ojssalud/index.php/gestion/article/view/181/330>

43. Maeda T, García-Contreras R, Pu M, Sheng L, Garcia LR, Tomás M, et al. Quorum quenching quandary: resistance to antivirulence compounds. *The ISME Journal*. 2012 Mar;6(3):493.
44. Prada C, Holguín A, González A, Vives J. Phage therapy, alternative for the control of bacterial infections. 2015;20(1).
45. Gutiérrez Fernández D, Llamas LF, Rodríguez González A, García Suárez P. Bacteriophages and endolysins in the food industry; Bacteriophages and endolysins in the food industry. *ARBOR Ciencia, Pensamiento y Cultura [Internet]*. 2020 [cited 2022 May 25];196. Available from: <https://doi.org/10.3989/arbor.2020.795n1008>
46. López L, Gala Y, Tabío M, Pérez S. Enzybiotics as a therapeutic alternative against bacterial diseases. 2017;21(10).
47. Martínez-Mateo P, Bustos-Fonseca MJ, Gil-Díaz MJ. Vaccine update. Theory, realities and myths. *Medicina de Familia SEMERGEN*. 2012 Apr 1;38(3):160–6.
48. Jansen KU, Knirsch C, Anderson AS. The role of vaccines in preventing bacterial antimicrobial resistance. *Nature Medicine* 2018 24:1 [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2022 May 25];24(1):10–9. Available from: <https://www.nature.com/articles/nm.4465>
49. Fernandez H, Gutiérrez C, Fingezicht M. Current status of the conjugate vaccine against *Streptococcus pneumoniae*. 2006;48(2).
50. Adepu S, Ramakrishna S. Controlled Drug Delivery Systems: Current Status and Future Directions. *Molecules [Internet]*. 2021 Oct 1 [cited 2022 Jun 9];26(19). Available from: [/pmc/articles/PMC8512302/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3512302/)
51. GUÍA TÉCNICA G-BIOF 02. Departamento de Control Nacional Instituto de Salud Pública de Chile [Internet]. 2007 [cited 2022 Jun 10]; Available from: [www.ispch.cl](http://www.ispch.cl)
52. Y. Baena LFPD. Importancia y fundamentación del sistema de clasificación biofarmacéutico, como base de la exención de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo. *Rev colomb cienc quim farm [Internet]*. 2008 [cited 2022 Jun 10];37. Available from: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-74182008000100002](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74182008000100002)
53. Chappell M, Payne S. Pharmacokinetics. *Biosystems and Biorobotics [Internet]*. 2021 Aug 30 [cited 2022 Jun 9];24:61–72. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557744/>
54. Escobar J, García D, Zaldivar D, Katime I. Hydrogels, Main Characteristics in the design of Controlled Drug Release Systems. 2002;3(3).
55. Huynh CT, Lee DS. Controlled Release. *Encyclopedia of Polymeric Nanomaterials*. 2015;439–49.

56. dos Santos Ramos MA, dos Santos KC, da Silva PB, de Toledo LG, Marena GD, Rodero CF, et al. Nanotechnological strategies for systemic microbial infections treatment: A review. *International Journal of Pharmaceutics* [Internet]. 2020 Nov 15 [cited 2022 May 19];589:119780. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S037851732030764X?via%3Dihub>
57. Wu ZL, Zhao J, Xu R. Recent Advances in Oral Nano-Antibiotics for Bacterial Infection Therapy. *Int J Nanomedicine*. 2020;15:9587–610.
58. Ma J, Li K, Gu S. Selective strategies for antibacterial regulation of nanomaterials. *RSC Advances*. 2022 Feb 9;12(8):4852–64.
59. Ghezzi M, Pescina S, Padula C, Santi P, Del Favero E, Cantù L, et al. Polymeric micelles in drug delivery: An insight of the techniques for their characterization and assessment in biorelevant conditions. *Journal of Controlled Release*. 2021 Apr 10;332:312–36.
60. Yokoyama M. Polymeric micelles as drug carriers: their lights and shadows. *J Drug Target*. 2014;22(7):576–83.
61. Facciotti C. Stimuli responsive Cyclodextrin based Complex Coacervate Core Micelles. 2019.
62. Mahinroosta M, Jomeh Farsangi Z, Allahverdi A, Shakoori Z. Hydrogels as intelligent materials: A brief review of synthesis, properties and applications. *Materials Today Chemistry*. 2018 Jun 1;8:42–55.
63. Narayanaswamy R, Torchilin VP. Hydrogels and Their Applications in Targeted Drug Delivery. *Molecules*. 2019 Feb 8;24(3).
64. Rizzo F, Kehr NS. Recent Advances in Injectable Hydrogels for Controlled and Local Drug Delivery. *Adv Healthc Mater*. 2021 Jan 1;10(1).
65. Espinosa H, García E. Tecnologías de nano/microencapsulación de compuestos bioactivos. Guadalajara Jalisco, México; 2017.
66. Maitra J, Shukla VK. Cross-linking in Hydrogels - A Review. *American Journal of Polymer Science*. 2014;4(2):25–31.
67. Carpa R, Remizovschi A, Culda CA, Butiuc-Keul AL. Inherent and Composite Hydrogels as Promising Materials to Limit Antimicrobial Resistance. *Gels*. 2022 Feb 1;8(2).
68. Andrade F, Roca-Melendres MM, Durán-Lara EF, Rafael D, Schwartz S. Stimuli-Responsive Hydrogels for Cancer Treatment: The Role of pH, Light, Ionic Strength and Magnetic Field. *Cancers* 2021, Vol 13, Page 1164. 2021 Mar 9;13(5):1164.

69. Peng Q, Sun X, Gong T, Wu CY, Zhang T, Tan J, et al. Injectable and biodegradable thermosensitive hydrogels loaded with PHBHHx nanoparticles for the sustained and controlled release of insulin. *Acta Biomater.* 2013;9(2):5063–9.
70. Sood N, Bhardwaj A, Mehta S, Mehta A. Stimuli-responsive hydrogels in drug delivery and tissue engineering. *Drug Deliv.* 2016 Mar 23;23(3):758–80.
71. van der Merwe J, Steenekamp J, Steyn D, Hamman J. The Role of Functional Excipients in Solid Oral Dosage Forms to Overcome Poor Drug Dissolution and Bioavailability. *Pharmaceutics* 2020, Vol 12, Page 393. 2020 Apr 25;12(5):393.
72. Rafael D, Melendres MMR, Andrade F, Montero S, Martinez-Trucharte F, Vilar-Hernandez M, et al. Thermo-responsive hydrogels for cancer local therapy: Challenges and state-of-art. *International Journal of Pharmaceutics.* 2021 Sep 5;606:120954.
73. Larrañeta E, Stewart S, Ervine M, Al-Kasasbeh R, Donnelly RF. Hydrogels for Hydrophobic Drug Delivery. Classification, Synthesis and Applications. *Journal of Functional Biomaterials* 2018, Vol 9, Page 13. 2018 Jan 24;9(1):13.
74. Augst AD, Kong HJ, Mooney DJ. Alginate hydrogels as biomaterials. *Macromol Biosci* [Internet]. 2006 Aug 7 [cited 2022 May 26];6(8):623–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16881042/>
75. Ferreira M, Ogren M, Dias JNR, Silva M, Gil S, Tavares L, et al. Liposomes as Antibiotic Delivery Systems: A Promising Nanotechnological Strategy against Antimicrobial Resistance. *Molecules.* 2021 Apr 1;26(7).
76. Bhattarai N, Gunn J, Zhang M. Chitosan-based hydrogels for controlled, localized drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 2010 Jan 31;62(1):83–99.
77. Peña B, Laughter M, Jett S, Rowland TJ, Taylor MRG, Mestroni L, et al. Injectable Hydrogels for Cardiac Tissue Engineering. *Macromol Biosci.* 2018 Jun 1;18(6).
78. Raina N, Pahwa R, Bhattacharya J, Paul AK, Nissapatorn V, Pereira M de L, et al. Drug Delivery Strategies and Biomedical Significance of Hydrogels: Translational Considerations. *Pharmaceutics* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2022 May 26];14(3):574. Available from: </pmc/articles/PMC8950534/>
79. Malik NS, Ahmad M, Alqahtani MS, Mahmood A, Barkat K, Khan MT, et al.  $\beta$ -cyclodextrin chitosan-based hydrogels with tunable pH-responsive properties for controlled release of acyclovir: design, characterization, safety, and pharmacokinetic evaluation. *Drug Deliv.* 2021;28(1):1093–108.
80. Tian B, Hua S, Tian Y, Liu J. Chemical and physical chitosan hydrogels as prospective carriers for drug delivery: a review. *J Mater Chem B.* 2020 Nov 28;8(44):10050–64.

81. Obuobi S, Voo ZX, Low MW, Czarny B, Selvarajan V, Ibrahim NL, et al. Phenylboronic Acid Functionalized Polycarbonate Hydrogels for Controlled Release of Polymyxin B in *Pseudomonas Aeruginosa* Infected Burn Wounds. *Adv Healthc Mater.* 2018 Jul 11;7(13).
82. Pawar V, Dhanka M, Srivastava R. Cefuroxime conjugated chitosan hydrogel for treatment of wound infections. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2019 Jan 1;173:776–87.
83. Liang F, Li C, Hou T, Wen C, Kong S, Ma D, et al. Effects of Chitosan-Gentamicin Conjugate Supplement on Non-Specific Immunity, Aquaculture Water, Intestinal Histology and Microbiota of Pacific White Shrimp (*Litopenaeus vannamei*). *Mar Drugs.* 2020;18(8).
84. Wei S, Liu X, Zhou J, Zhang J, Dong A, Huang P, et al. Dual-crosslinked nanocomposite hydrogels based on quaternized chitosan and clindamycin-loaded hyperbranched nanoparticles for potential antibacterial applications. *Int J Biol Macromol.* 2020 Jul 15;155:153–62.
85. Straccia MC, D'Ayala GG, Romano I, Oliva A, Laurienzo P. Alginate hydrogels coated with chitosan for wound dressing. *Mar Drugs.* 2015 May 1;13(5):2890–908.
86. Peñaranda A, Londoño ME. Hydrogels.Potentials biomaterials for controlled drug delivery. 2009 Jun [cited 2022 Jun 21]; Available from: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1909-97622009000100013](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1909-97622009000100013)
87. Butt A, Jabeen S, Nisar N, Islam A, Gull N, Iqbal SS, et al. Controlled release of cephradine by biopolymers based target specific crosslinked hydrogels. *Int J Biol Macromol.* 2019 Jan 1;121:104–12.
88. Vigata M, O'connell CD, Cometta S, Hutmacher DW, Meinert C, Bock N. Gelatin Methacryloyl Hydrogels for the Localized Delivery of Cefazolin. *Polymers* 2021, Vol 13, Page 3960 [Internet]. 2021 Nov 16 [cited 2022 Jun 10];13(22):3960. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4360/13/22/3960/htm>
89. Antimicrobial Activity and Biocompatibility of Antibiotic-Loaded Chitosan Hydrogels as a Potential Scaffold in Regenerative Endodontic Treatment. [cited 2022 Jun 10]; Available from: <https://doi.org/10.1016/>
90. Forero-Doria O, Polo E, Marican A, Guzmán L, Venegas B, Vijayakumar S, et al. Supramolecular hydrogels based on cellulose for sustained release of therapeutic substances with antimicrobial and wound healing properties. *Carbohydrate Polymers.* 2020 Aug 15;242:116383.
91. Virych P, Nadtoka O, Doroschuk V, Lelyushok S, Chumachenko V, Bezugla T, et al. Cefuroxime-Loaded Hydrogels for Prevention and Treatment of Bacterial

- Contamination of Open Wounds. *International Journal of Polymer Science*. 2021;2021.
92. Jafari F, Elyasi S. Prevention of colistin induced nephrotoxicity: a review of preclinical and clinical data. *Expert Rev Clin Pharmacol* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jun 10];14(9):1113–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34015235/>
  93. Shi Y, Wareham DW, Yuan Y, Deng X, Mata A, Azevedo HS. Polymyxin B-Triggered Assembly of Peptide Hydrogels for Localized and Sustained Release of Combined Antimicrobial Therapy. *Adv Healthc Mater* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2022 Jun 19];10(22). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34523266/>
  94. Zhu C, Zhao J, Kempe K, Wilson P, Wang J, Velkov T, et al. A Hydrogel-Based Localized Release of Colistin for Antimicrobial Treatment of Burn Wound Infection. *Macromol Biosci* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2022 Jun 10];17(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27619320/>
  95. Cheng H, Liu H, Shi Z, Xu Y, Lian Q, Zhong Q, et al. Long-term antibacterial and biofilm dispersion activity of an injectable in situ crosslinked co-delivery hydrogel/microgel for treatment of implant infection. *Chemical Engineering Journal*. 2022 Apr 1;433:134451.
  96. Khan YA, Ozaltin K, Bernal-Ballen A, di Martino A. Chitosan-alginate hydrogels for simultaneous and sustained releases of ciprofloxacin, amoxicillin and vancomycin for combination therapy. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2021 Feb 1;61:102126.
  97. Cheng YH, Chang YF, Ko YC, Liu CJ ling. Sustained release of levofloxacin from thermosensitive chitosan-based hydrogel for the treatment of postoperative endophthalmitis. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Jun 20];108(1):8–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30897300/>
  98. Cheng YH, Chang YF, Ko YC, Liu CJ ling. Development of a dual delivery of levofloxacin and prednisolone acetate via PLGA nanoparticles/ thermosensitive chitosan-based hydrogel for postoperative management: An in-vitro and ex-vivo study. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2021 Jun 1;180:365–74.
  99. Casadidio C, Butini ME, Trampuz A, di Luca M, Censi R, di Martino P. Daptomycin-loaded biodegradable thermosensitive hydrogels enhance drug stability and foster bactericidal activity against *Staphylococcus aureus*. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik eV* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2022 Jun 20];130:260–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30064700/>
  100. Pham DT, Phewchan P, Navesit K, Chokamonsirikun A, Khemwong T, Tiyaboonchai W. Development of Metronidazole-loaded In situ Thermosensitive

- Hydrogel for Periodontitis Treatment. *Turk J Pharm Sci* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jun 20];18(4):510–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34496558/>
101. Qu J, Zhao X, Ma PX, Guo B. Injectable antibacterial conductive hydrogels with dual response to an electric field and pH for localized “smart” drug release. *Acta Biomaterialia*. 2018 May 1;72:55–69.
  102. Deng H, Sun J, Yu Z, Guo Z, Xu C. Low-intensity near-infrared light-triggered spatiotemporal antibiotics release and hyperthermia by natural polysaccharide-based hybrid hydrogel for synergistic wound disinfection. *Materials Science and Engineering: C*. 2021 Jan 1;118:111530.
  103. Gustafson CT, Boakye-Agyeman F, Brinkman CL, Reid JM, Patel R, Bajzer Z, et al. Controlled Delivery of Vancomycin via Charged Hydrogels. *PLoS One* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2022 Jun 10];11(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26760034/>
  104. Liao CH, Chen CS, Chen YC, Jiang NE, Farn CJ, Shen YS, et al. Vancomycin-loaded oxidized hyaluronic acid and adipic acid dihydrazide hydrogel: Biocompatibility, drug release, antimicrobial activity, and biofilm model. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2020 Aug 1;53(4):525–31.
  105. García-Cortés M, Andrade RJ, Lucena MI, González-Grande R, Camargo R, Fernández-Bonilla E, et al. Hepatotoxicidad secundaria a fármacos de uso común. *Gastroenterología y Hepatología* [Internet]. 2005 Oct 1 [cited 2022 Jun 21];28(8):461–72. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-gastroenterologia-hepatologia-14-articulo-hepatotoxicidad-secundaria-farmacos-uso-comun-13079002>
  106. Li Y, Mou C, Xie Z, Zheng M. Carbon dots embedded hydrogel spheres for sensing and removing rifampicin. *Dyes and Pigments*. 2022 Feb 1;198:110023.
  107. Sharma A, Puri V, Kumar P, Singh I, Huanbutta K. Development and Evaluation of Rifampicin Loaded Alginate–Gelatin Biocomposite Microfibers. *Polymers* 2021, Vol 13, Page 1514 [Internet]. 2021 May 8 [cited 2022 Jun 20];13(9):1514. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4360/13/9/1514/htm>
  108. Pérez-Köhler B, Pascual G, Benito-Martínez S, Bellón JM, Eglín D, Guillaume O. Thermo-Responsive Antimicrobial Hydrogel for the In-Situ Coating of Mesh Materials for Hernia Repair. *Polymers* 2020, Vol 12, Page 1245 [Internet]. 2020 May 29 [cited 2022 Jun 20];12(6):1245. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4360/12/6/1245/htm>
  109. Yuan X, Amarnath Praphakar R, Munusamy MA, Alarfaj AA, Suresh Kumar S, Rajan M. Mucoadhesive guar gum hydrogel inter-connected chitosan-g-polycaprolactone micelles for rifampicin delivery. *Carbohydrate Polymers*. 2019 Feb 15;206:1–10.

110. Min JG, Sanchez Rangel UJ, Franklin A, Oda H, Wang Z, Chang J, et al. Topical antibiotic elution in a collagen-rich hydrogel successfully inhibits bacterial growth and biofilm formation in vitro. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2020 Oct 1;64(10).
111. Gallastegui A, Spesia MB, dell'Erba IE, Chesta CA, Previtali CM, Palacios RE, et al. Controlled release of antibiotics from photopolymerized hydrogels: Kinetics and microbiological studies. *Materials Science and Engineering: C*. 2019 Sep 1;102:896–905.