



Universidad
LATINA *de Panamá*
SUMMUM DESIDERIUM SAPIENTIA

FACULTAD DE INGENIERÍA

ESCUELA DE INGENIERÍA BIOMÉDICA E INSTRUMENTACIÓN

**“APLICACIÓN DE HIDROGELES EN LAS TERAPIAS ONCOLÓGICAS CONTRA
EL CÁNCER DE MAMA”**

Proyecto final de graduación presentado como requisito para optar por el título de

Ingeniería Biomédica e Instrumentación en la Universidad Latina de Panamá

Autor

Erick Antonio Ortega Peña

C.I.P. 8-954-1867

Director:

Dr. Ernesto Ibarra

Tutor:

Magister Alfredo Lescher

Panamá, República de Panamá

2025

Dedicatoria

Primeramente, me agradezco a mí mismo por la resistencia, el esfuerzo y la capacidad de superar las altas y bajas que han marcado mi trayectoria educativa.

Al universo, por haberme dotado de las herramientas necesarias para llevar a cabo este proyecto, tanto profesional como de vida.

A mi madre, María Peña, por ser el pilar de mis estudios, la gota constante que, con paciencia y sacrificio, logró abrir la piedra con el firme propósito de que sus hijos estudiaran.

A mi padre, Marcos Ortega, por acompañarme en los momentos clave, por brindarme su apoyo en los proyectos que lo requerían y por esperarme hasta altas horas de la noche al regresar de clases.

A mis hermanos, Marcos e Isabela Ortega, y a mis tías Rosalía Cortez y Yelitza Pino, Manuel Peña por recordarme con cariño, cada vez que me veían, la importancia de avanzar con la tesis y motivarme a culminar este proyecto.

Agradecimiento

Tengo un profundo agradecimiento al universo por tenerme de pie para poder culminar un proceso educativo que ha llevado mucho esfuerzo.

Por ese número de personas que, de alguna manera, estuvieron pendientes de mí para culminar este proyecto investigativo.

A mi asesor de tesis, el profesor Ernesto Ibarra, por tenerme paciencia y permanecer conmigo hasta el final, por sus palabras de apoyo y motivación.

A las grandes amistades que una y otra vez me hacía un llamado de atención para que empezara a desarrollar este proyecto, Line González, Vierza Pimentel, Cecibel Cortez, etc.

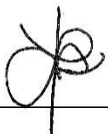
Declaración Jurada

UNIVERSIDAD LATINA DE PANAMÁ



Yo Erick Antonio Ortega Peña con cédula de identidad personal número, 8-954-1867 estudiante graduando del programa/carrera de Licenciatura en ingeniería Biomédica e instrumentación declaro bajo la gravedad del juramento que el material que aparece en este trabajo de graduación, en la opción: Proyecto de grado final (Tesis, proyecto final, pasantía, otro), es de mi producción intelectual, en razón de lo cual exoneró a la Universidad Latina de Panamá de cualquier responsabilidad relacionada a este aspecto.

Para que conste firmo la presente declaración el día 30 del mes de 06 del año 2025.

Firma del estudiante: 

Cédula: 8-954-1867

Índice General

Dedicatoria	2
Agradecimiento	3
Declaración Jurada	4
Listado de Términos	11
Listado de Abreviatura	13
Introducción	14
CAPÍTULO 1	16
PROBLEMÁTICA.....	16
1.1 Antecedentes	17
1.2 Planteamiento del problema	18
1.3 Justificación de la investigación	19
1.4 <i>Objetivos:</i>	21
1.4.1 <i>Objetivo general</i>	21
1.4.2 <i>Objetivos específicos</i>	21
1.5 Alcance y límites de la investigación	21
1.6 Línea de investigación a la que pertenece el estudio	22
CAPÍTULO 2	23
MARCO TEÓRICO	23
2.1 Antecedentes del marco teórico	24
2.2 Los hidrogeles	25
2.3 Propiedades físicas del hidrogel y difusión del fármaco	26
2.4 Revisión del desarrollo de diversos tipos de hidrogeles y algunas aplicaciones in vitro- ensayos clínicos en la liberación de fármacos.	33
2.5 El cáncer como enfermedad maligna	40
2.6 Revisión del desarrollo y aplicación de diversos hidrogeles in vitro enfocados en mejorar o sustituir las terapias contra el cáncer.	43
2.6.1 El cáncer gastrointestinal.....	43
2.6.2 Cáncer de hígado	47
2.6.3 Tumores malignos	51
2.6.3.1 Hidrogeles fotosensibles.	52
2.6.3.2 Hidrogeles sensibles al pH y a la temperatura.....	57
2.6.3.3 Hidrogeles conformados por enlaces moleculares.....	62

2.6.3.4 Hidrogeles para pruebas farmacológicas.....	64
2.6.3.5 Novedosos hidrogeles derivados de fármacos y variación estructural.	65
2.6.3.6 Aplicación de hidrogeles en la clínica.....	69
2.6.3.6.1 Cáncer de próstata.....	69
2.7 El cáncer de mama.....	70
2.7.1 Factores biológicos y no biológicos que presentan los pacientes con esta enfermedad.	71
2.7.2 Predisposición genética	71
2.7.3 Predisposición no hereditaria del cáncer de mama	72
2.7.4 Origen del cáncer de mama a nivel celular	72
2.7.5 Desarrollo y progresión del cáncer de mama mediante las vías de señalización celular.	74
2.7.5.1 Vía de señalización ER y cáncer de mama ER/positivo.....	74
2.7.5.2 Receptores HER2 y cáncer de mama HER2 positivo	75
2.7.5.3 Vías de señalización de las proteínas Wnt/catenina en el cáncer de mama	75
2.7.6 Clasificación y estudios del cáncer de mama según su patología.....	76
2.7.6.1 Cáncer de mama no invasivo	77
2.7.6.2 Cánceres de mama invasivos o infiltrante	77
2.7.6.2.1 Cáncer de mama ductal invasivo (CDI) y carcinoma lobulillar invasivo (CLI)	77
2.7.6.2.2 Cáncer de mama metastásico	78
2.7.7 Subtipos de cáncer de mama a nivel molecular.....	78
2.7.7.1 El cáncer de mama luminal A/Normal.....	78
2.7.7.2 El cáncer de mama luminal B.....	79
2.7.7.3 El cáncer de mama enriquecido con HER2	79
2.7.7.4 El cáncer de mama triple negativo (TNBC).....	79
2.7.8 Estadios del cáncer de mama	80
2.7.8.1 Cáncer de mama en estadio 0	80
2.7.8.2 Cáncer de mama en estadio I	80
2.7.8.3 Cáncer de mama en estadio II	80
2.7.8.4 Cáncer de mama en estadio III	80
2.7.8.5 Cáncer de mama en estadio IV.....	81
2.9 Hidrogeles como novedosas estrategias para el tratamiento del cáncer de mama	81
CAPÍTULO III	95

MARCO METODOLÓGICO	95
3.1 Metodología de Revisión Bibliográfica.....	95
CAPÍTULO IV	98
ANÁLISIS DE DATOS.....	98
4.1 Sistemas de tratamiento contra el cáncer de mama.....	99
4.2 Resultados obtenidos mediante el análisis de la información presente en las tablas anteriores.	110
Conclusiones.....	120
Recomendaciones	122
Bibliografía.....	123
Anexos	147

Índice de tablas

Tabla 1.....	99
Tratamientos tradicionales contra el cáncer de mama.....	99
Tabla 2.....	100
Tipos de tratamiento quirúrgicos contra el cáncer de mama	100
Tabla 3.....	100
Radioterapia aplicada en el cáncer de mama	101
Tabla 4.....	102
Quimioterapia aplicada para tratar el cáncer de mama	102
Tabla 5.....	103
Fármacos anticancerígenos aplicados contra el cáncer de mama	103
Tabla 6.....	103
Procedimientos tradicionales de tratamiento para el cáncer de mama según la etapa diagnosticada.	104
Tabla 7.....	105
Beneficios y efectos secundarios de las terapias adyuvantes aplicadas en el cáncer de mama	105
Tabla 8.....	106
Beneficios y efectos secundarios de la radioterapia aplicada en el cáncer de mama..	106
Tabla 9.....	107

Beneficios y efectos secundarios de los tipos de tratamiento quirúrgicos contra el cáncer de mama.....	107
Tabla 10	108
Aplicación de hidrogeles como novedosas estrategias para el tratamiento del cáncer de mama	108
Tabla 11	110
Efectos secundarios de los diferentes sistemas para el tratamiento para el cáncer de mama	110
Tabla 12	112
Método de administración de los hidrogeles	112
Tabla 13	114
Tipos de canceres tratados con hidrogeles	114
Tabla 14	116
Tiempo de efecto terapéutico	116
Tabla 15	117
Hidrogeles para la optimización de tratamiento tradicionales contra el cáncer de mama	117

Índice de figuras

Figura 1	28
Métodos de aplicación de los hidrogeles	28
Figura 2.....	31
Método rápido de difusión del fármaco	31
Figura 3.....	31
Método lento de difusión del fármaco	31
Figura 4.....	32
Difusión controlada del fármaco	32
Figura 5.....	34
Hidrogel de PVA para la cicatrización de heridas.....	34
Figura 6.....	41
Origen celular del cáncer	41
Figura 7.....	147
Aplicación directa de un hidrogel para tratar el cáncer de mama.	147
Figura 8.....	148
Aplicación directa de un hidrogel para tratar el cáncer de mama.	148

Listado de Términos

- a) Agente reticulante: es una molécula química que se usa para crear enlaces entre cadenas de polímeros o biomoléculas, formando una red tridimensional más fuerte y resistente [1].
- b) Angiogénesis tumoral: es el proceso por el cual se forman nuevos vasos sanguíneos en un tumor que penetran en el interior del tumor, aportándole oxígeno y nutrientes [2].
- c) Apoptosis: es el proceso de muerte celular programada [3].
- d) Área tumoral: es la zona del cuerpo ocupada por un tumor y el tejido que lo rodea [4].
- e) Bioadhesion: es el proceso por el que materiales sintéticos y naturales se adhieren a superficies biológicas [5].
- f) Biocompatibilidad: se describe como la cualidad que tiene un biomaterial de generar una respuesta biológica aceptable durante el tiempo [6].
- g) Biomaterial: es cualquier sustancia que ha sido diseñada para interactuar con los sistemas biológicos con un propósito médico, ya sea terapéutico o de diagnóstico [7].
- h) Características hidrofílicas: son las fuerzas de atracción entre el agua y otras sustancias polares o iónicas [8].
- i) Citotoxicidad: es la capacidad de las células inmunes de destruir células infecciosas o cancerosas [9].
- j) Fotosensibilidad: es una respuesta exagerada a la luz, generalmente luz solar, que se manifiesta minutos, horas o días después de la exposición [10].
- k) hipoxia: es un estado de deficiencia de oxígeno en la sangre, células y tejidos del organismo, con compromiso de la función de los mismos [11].

- l) in vitro: se refiere a una técnica para realizar un determinado experimento en un tubo de ensayo, o generalmente en un ambiente controlado fuera de un organismo vivo [12].
- m) in vivo: término utilizado para describir experimentos realizados en el tejido vivo de un organismo [12].
- n) Intratumoral: Interior de un tumor [13].
- o) Neoplasia: es una masa anormal de tejido que se produce cuando las células se multiplican en exceso o no mueren cuando deberían [14].
- p) Oncológicas: se refiere a las enfermedades oncológicas, también conocidas como cáncer, y a la rama de la medicina que se especializa en su diagnóstico y tratamiento [15].
- q) Polímeros: son sustancias químicas que se caracterizan por su alto peso molecular y su estructura repetitiva [16].
- r) Termo sensibilidad: material que presenta susceptibilidad a los cambios de temperatura [17].

Listado de Abreviatura

- a) 5-FU: 5-fluorouracilo [18].
- b) ADN: ácido desoxirribonucleico [19].
- c) ARN: es un ácido presente en todas las células vivas que tiene similitudes estructurales con el ADN [20].
- d) ARNip: molécula de ARN que silencia genes específicos [21].
- e) CHP: péptido hibridante de colágeno [22].
- f) DOX: Doxorrubicina [23].
- g) FDA: la administración de Alimentos y Medicamentos [24].
- h) GEM: Gemcitabina [25].
- i) HA: ácido hialurónico [26].
- j) LRP: receptor endocítico multifuncional [27].
- k) NIR: luz infrarroja cercana [28].
- l) OMS: Organización mundial de la salud [29].
- m) PCL: policaprolactona [30].
- n) PEG: polietilenglicol [31].
- o) PLGA: ácido poli(láctico-co-glicólico) [32].
- p) PTX: Paclitaxel [33].
- q) PVA: alcohol polivinílico [34].

Introducción

El cáncer es una enfermedad que puede afectar a cualquier persona, sin importar la edad. Se origina por una alteración en el funcionamiento normal del sistema biológico a nivel celular. Esta enfermedad tiene la capacidad de desarrollarse y propagarse a distintas partes del cuerpo, fenómeno conocido comúnmente como metástasis. Dependiendo del área afectada y de la anomalía, el cáncer es capaz de adoptar diversos términos. Cuando existe un diagnóstico temprano, existe una gran probabilidad de que el cáncer que padezca el paciente responda al tratamiento y puede dar como resultado una mayor probabilidad de supervivencia con menos morbilidad. Un diagnóstico correcto permite implementar un régimen de tratamiento específico, adecuado y eficaz, para cada tipo de cáncer. Comúnmente los tratamientos contra esta enfermedad, suelen incluir cirugía, radioterapia o terapia sistémica. La adecuada selección de un régimen de tratamiento tiene en cuenta tanto el cáncer como el individuo que se está tratando, estas pautas son tomadas en cuenta ya que en muchos de los casos esta anomalía adopta diversas características patológicas. Durante estos últimos años y gracias al avance tecnológico aplicado en el campo de la medicina, se ha generado una creciente evolución en el desarrollo de nuevas y diversas investigaciones científicas, que plantean novedosas estrategias de tratamientos que permitan reemplazar o mejorar los que ya existen con el objetivo de lograr obtener favorables resultados en el menor tiempo posible. Una de las investigaciones que ha mostrado mejores resultados es la aplicación de hidrogeles como vehículo único para el transporte y la liberación focalizada de fármacos en el área afectada. Esto se debe a las diversas y destacadas propiedades que presentan estos biomateriales.

El presente proyecto consiste en una investigación documental que tiene como objetivo analizar y evaluar estudios relacionados con el uso de hidrogeles en el tratamiento de patologías oncológicas, con el fin de identificar los retos y oportunidades que ofrecen como medios para la liberación de fármacos o agentes activos.

CAPÍTULO 1

PROBLEMÁTICA

1.1 Antecedentes

De acuerdo con las estadísticas GLOBOCAN, realizadas por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer, esta enfermedad representó casi 10 millones de defunciones en el año 2020. Es decir, una de cada seis muertes que se registran, se le atribuyen a esta enfermedad [35]. Estas estadísticas, también anticipan que en el 2040 el número de casos nuevos de cáncer por año aumentará a 29,5 millones y el número de muertes por cáncer se acercará a 16,4 millones. En términos más específicos, los resultados sugieren que aproximadamente uno de cada cinco hombres o mujeres desarrollará cáncer en su vida. Por otro lado, las estadísticas arrojan que el cáncer de mama representa el mayor porcentaje de afectación, recurrencia y defunción dentro del género femenino [36].

Estos últimos datos, han generado una alerta a nivel mundial, donde el campo de la medicina se ha visto en la necesidad de evaluar diversos y nuevos métodos de prevención, diagnóstico y tratamiento que permitan reducir la tasa de números de personas que contraen y fallecen por los diversos tipos de cánceres. Hoy en día, los métodos comúnmente utilizados para el tratamiento del cáncer son: la cirugía, quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia. Donde la quimioterapia ha demostrado ser uno de los tratamientos más efectivos contra los diversos tipos de cánceres, sin embargo, su aplicación generalizada está restringida debido a las reacciones adversas a los medicamentos, el bajo índice terapéutico, la tolerancia a los medicamentos y la mala orientación [37].

A pesar de la aplicación y los buenos resultados que tienen los métodos tradicionales de tratamiento, estos crean demasiados efectos adversos sobre la salud del paciente, provocando en la mayoría de los casos un descenso y cambio en el estado anímico, anatómico y fisiológico del paciente durante y después del tratamiento. En la última década el campo de

la medicina investigativa se ha estado enfocando en crear nuevos métodos de tratamiento que puedan ser aplicados como sistema único o como apoyo a los métodos de tratamiento que hoy existen; así logrando que el tratamiento sea menos perjudicial y capaz de obtener resultados en un menor tiempo.

En la actualidad, se han desarrollado numerosas estrategias que permiten nuevas formas de administración de fármacos, como es el caso de la nanotecnología. Este sistema puede lograr la acumulación selectiva de fármacos en el tejido canceroso mediante vías de orientación focalizadas. Sin embargo, aunque la nanotecnología ofrece ventajas para la administración dirigida, algunas formulaciones presentan limitaciones como liberación repentina, baja bioadhesión y deformación irreversible, lo que las hace inadecuadas para una administración prolongada.

Por otro lado, los hidrogeles representan una estrategia reciente que ha demostrado gran eficacia en la administración de fármacos, superando varias de las desventajas asociadas con la nanotecnología. Este novedoso sistema está conformado por una gran cantidad de agua y una red de polímeros reticulados con excelente biocompatibilidad, citotoxicidad insignificante y destacada capacidad de encapsulación de fármacos. Por lo tanto, se han propuesto un sin número de estudios que avalan la implementación de los mismos para el tratamiento del cáncer en los últimos años. Aunque el diseño y estructura de los hidrogeles varían mucho, los métodos de liberación de fármacos son similares. Representando una gran ventaja, ya que, dependiendo del diseño, nos da la posibilidad de evaluar diferentes rutas de administración en el paciente.

1.2 Planteamiento del problema

Como se mostró en el texto anterior, en los últimos años existe un creciente número de personas que padecen de cáncer de mama. Este crecimiento va de la mano con el aumento de

la fabricación e implementación de los métodos que comúnmente son aplicados en la clínica para el tratamiento de esta enfermedad. Dichos métodos, en la mayoría de los casos son altamente invasivos para el paciente, dando como resultado el desencadenamiento de diversos efectos secundarios sobre el paciente tratado.

La medicina moderna, busca implementar nuevos sistemas de tratamientos, que permitan mejorar los procesos tradicionales aplicados para la supresión de esta enfermedad. Los hidrogeles han demostrado ser uno de los métodos más eficiente para el transporte, liberación sostenida y focalizada de fármacos o agentes activos en un área determinada, para el tratamiento de diversas enfermedades incluyendo el cáncer de mama. Sin embargo, a pesar de ser uno de los métodos más prometedores para dicha función, aún no existe el aval investigativo necesario que permita demostrar su efectividad, impidiendo la aplicación de los diversos tipos de hidrogeles creados y aplicados de manera in vitro para el tratamiento del cáncer de mama en la clínica.

Un diminuto porcentaje de hidrogeles han logrado ponerse en función dentro de la clínica: para la reparación de huesos, curación de heridas y fabricación de lentes de contacto, etc. Por ende, la falta de recopilación investigativa cohibe en una gran medida, la utilización y al no aprovechamiento de las diversas características que nos ofrecen los hidrogeles, como tratamiento para contrarrestar los diversos tipos de cáncer que padecen los seres humanos hoy día.

1.3 Justificación de la investigación

En la medicina investigativa moderna, han existido y existen un sin número de científicos motivados en realizar y postular diversas investigaciones que tienen como objetivo principal, la búsqueda en la mejora de la calidad y eficiencia en proceso de velar por una mejor

salud a nivel mundial. Estas novedosas investigaciones están enfocadas en temas que van desde la calidad de atención, monitoreo de la buena estabilidad de un paciente que padece de alguna enfermedad, o mejoras en los diversos tratamientos médicos.

Esta investigación estará enfocada en evaluar y estudiar uno de los tratamientos con mayor éxito, que apunta a poder reemplazar o mejorar los que hoy existen en la terapia contra el cáncer de mama. Los hidrogeles, durante mucho tiempo, han sido un tema de investigación para un gran porcentaje de científicos que buscan discernir y evaluar las diferentes propiedades que este sistema presenta; con el objetivo de ser implementado como tratamiento contra el cáncer dentro de la clínica. La información postulada por estos científicos, será estudiada y discernida detalladamente para presentarla en esta investigación, buscando demostrar a diferentes lectores, las excelentes oportunidades que nos ofrecen los hidrogeles como método único para el tratamiento contra el cáncer de mama.

Es importante mencionar que, para lograr la resolución de esta investigación, se tomarán en cuenta los pasos del método científico, partiendo desde una hipótesis; capaz de poder ser resuelta mediante la recopilación de datos; al igual tomando en cuenta como referencia investigaciones científicas, artículos bibliográficos y revistas científicas con el tema relacionado. Este proceso metodológico logra que esta investigación sea justificada como un gran aporte para el conocimiento, en una de las áreas de la biomédica, así evaluado los resultados que sean determinados durante la elaboración de la misma.

1.4 Objetivos:

1.4.1 Objetivo general

- Analizar los retos y oportunidades actuales de los hidrogeles como mecanismos de liberación de fármacos en las terapias oncológicas contra el cáncer de mama.

Para lograr y llevar a cabo el objetivo general, se tuvieron que cumplir los siguientes objetivos específicos:

1.4.2 Objetivos específicos

- Discutir el estado del arte de las propiedades de los hidrogeles.
- Establecer las ventajas que presentan los hidrogeles como vehículo transportador y liberador de fármacos o agentes activos.
- Identificar los retos y oportunidades que tienen los hidrogeles aplicados en las terapias oncológicas contra el cáncer de mama.

1.5 Alcance y límites de la investigación

El desarrollo de esta tesis tiene como finalidad lograr la búsqueda y recopilación de diferentes artículos, revistas y libros científicos con la información lo más actualizada posible, para luego ser analizada. Del mismo modo se tomará en cuenta lo más importante y necesario para el desarrollo del objetivo propuesto; para así poder ser capaz de presentar a diferentes lectores una información mucho más comprensible con la finalidad de demostrar la gran capacidad que nos ofrecen los hidrogeles como prometedores sistemas de tratamientos en las

terapias oncológicas contra el cáncer de mama, de igual manera este documento será base de datos como punto de referencias, en la elaboración de futuras investigaciones.

Es muy importante mencionar que el desarrollo de la misma se realizará de forma limitada en un cierto tiempo establecido, donde podemos encontrar limitaciones como información poco actualizada, términos antes no conocidos, costos altos en la adquisición de artículos relacionados con el tema e información poco detallada, altamente cuestionable, etc.

1.6 Línea de investigación a la que pertenece el estudio

La presente tesis pertenece a la línea de investigación, en el campo de las ciencias de la salud.

CAPÍTULO 2

MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes del marco teórico

La base de datos más completa de literatura científica SciFinder, bajo una investigación realizada, demostró que el número de referencias publicadas enfocadas a hidrogeles ha aumentado en los últimos años. La misma, también muestra que la primera investigación postulada data de 1894, donde describen tipos de geles originados de sales inorgánicas muy diferentes a los analizados hoy día. Sin embargo, utilizaron el término de hidrogel para describir una red tridimensional de gomas y polímeros capaces de absorber agua. En la actualidad, los hidrogeles utilizados biológicamente fueron desarrollados en un primer estudio por los investigadores Wichterle y Lim, donde logran determinar la implementación de los mismos en el campo de la biomédica [38].

Desde esa primera investigación, surgen un gran número de científicos que empiezan a publicar un creciente número de investigaciones, donde logran desarrollar hidrogeles inteligentes como transportadores y liberadores de medicamentos. Hoy día se siguen publicando una variedad de investigaciones científicas, las cuales se centran en el desarrollo de hidrogeles como sistemas avanzados para la administración y liberación de diferentes sustancias. La gran mayoría de estas investigaciones se basan, en hidrogeles inteligentes que responden a una alteración mínima en las condiciones ambientales, capaces de generar un gran cambio en sus propiedades físicas y así originar una liberación sostenida. Por otro lado, el desarrollo de estas investigaciones donde se aplican los hidrogeles inteligentes, se ha dividido en cuatro áreas: administración de fármacos, bioseparación, biosensores y la ingeniería de tejidos. Esta investigación, estará enfocada en los hidrogeles liberadores de fármacos y sustancias. Ahora bien, hasta el momento hemos hablado de los hidrogeles como carácter

investigativo; sin embargo, para poder comprender mucho más por qué este prometedor sistema puede ser utilizado en el tratamiento de enfermedades, debemos saber ¿Qué es un hidrogel? y ¿cuáles son sus características?

2.2 Los hidrogeles

Normalmente, para que un tratamiento sea efectivo, a menudo se requieren dosis elevadas de fármacos o una administración repetida para estimular un efecto terapéutico. Esto puede reducir la eficacia general del tratamiento, provocar falta de adherencia por parte del paciente y, además, causar efectos secundarios graves e incluso toxicidad.

Enfocándonos en este contexto, se están buscando otras alternativas para poder suministrar diferentes dosis de fármacos de manera sostenida, es allí donde los hidrogeles han tomado gran importancia convirtiéndose en uno de los sistemas más estudiados, para la entrega sostenida de fármacos o agentes activos en el campo de la medicina investigativa. En términos más técnicos, se puede definir los hidrogeles como redes poliméricas tridimensionales que consisten en componentes hidrófilos reticulados que, en ciertas condiciones ambientales, son capaces de absorber grandes cantidades de agua o fluidos biológicos, mientras permanecen insolubles. Gracias al alto contenido de absorción de agua (típicamente 70 o 99%) proporciona una gran similitud física con los tejidos; dotándolos de una excelente biocompatibilidad y la capacidad de encapsular fácilmente medicamentos hidrofílicos y células [39]. Además, debido a que típicamente se forman en soluciones acuosas, se minimiza el riesgo de desnaturalización y agregación del fármaco tras la exposición a disolventes orgánicos. Es muy importante mencionar que los hidrogeles pueden ser ajustados de acuerdo con nuestras necesidades y objetivo que le demos. En la siguiente sección explicaré más a detalle las propiedades físicas

que nos brindan los hidrogeles, para ser aplicado como vehículo único para el transporte y entrega de fármacos.

2.3 Propiedades físicas del hidrogel y difusión del fármaco

Una de las propiedades físicas por destacar en los hidrogeles, es la capacidad de poder moldearse en prácticamente a cualquier forma y tamaño según los requisitos de la ruta de administración en el cuerpo. Los hidrogeles pueden moldearse en tres dimensiones diferentes: macroscópicos, microgeles y nanogeles. Estas categorías corresponden a dimensiones del orden de micrómetros y nanómetros, respectivamente.

El tamaño del hidrogel nos permitirá determinar cuál es la posible ruta de entrega y la capacidad de adherencia, en tal caso sean administrados por vías resbaladizas como son: los vasos sanguíneos, las vías respiratorias o el tracto gastrointestinal. Los nanogeles y microgeles tienen algunas ventajas versus los de tamaño macroscópicos. Unas de estas ventajas, es que al ser de tamaño mucho más pequeño que el diámetro interior de la mayoría de las agujas (1 mm) pueden ser administradas de manera inyectable [40]. Por otro lado, estos sistemas son capaces de proporcionar una gran área de superficie para la bioconjugación de células o fármacos, el cuerpo es capaz de eliminar por sí solo el hidrogel sin necesidad de una intervención quirúrgica y puede mejorar la penetración a través de las barreras tisulares [40]. Además, debido al ser de dimensiones muy pequeñas permiten otras rutas de administración, por ejemplo: los microgeles de menor tamaño pueden ser administrados de manera oral o pulmonar, pero generalmente no se consideran adecuados para la inyección intravascular debido a su rápido aclaramiento circulatorio.

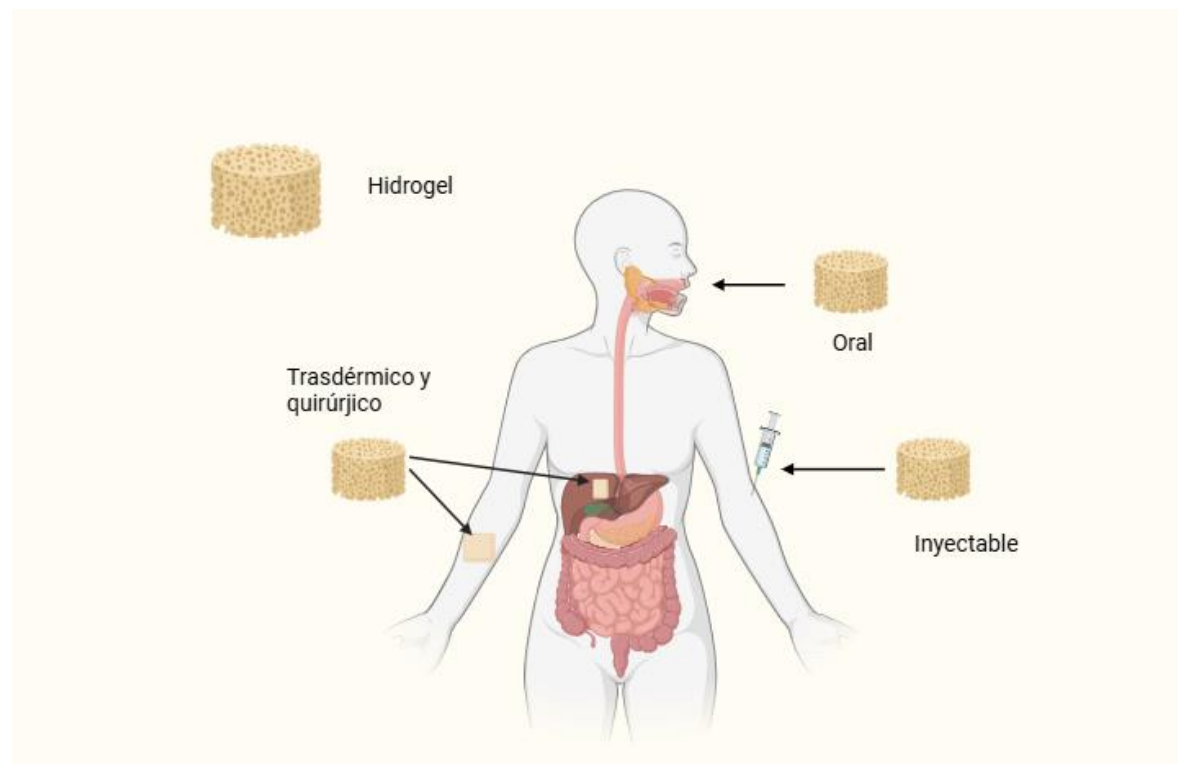
Los nanogeles que van desde los 10 a 100 nm de tamaño son adecuados para la administración sistémica de fármacos, ya que pueden viajar por pequeños vasos sanguíneos y eliminarse mediante filtración renal, mientras que los de 0,5 a 10 μm pueden ser eliminados de manera natural por el sistema inmune [41].

Los hidrogeles de tamaño macroscópicos corresponden a las dimensiones de milímetros a centímetros; debido a su mayor tamaño comúnmente deben implantarse de manera quirúrgica en el cuerpo o también son puestos en contacto sobre la piel para un suministro de fármacos [42]. La colocación de los hidrogeles macroscópicos en el cuerpo, puede ser necesaria cuando es difícil llegar al sitio objetivo, ya sea, porque el área se encuentra en lo profundo del tejido o cuando las barreras biológicas tienen una baja permeabilidad al fármaco de interés. La colocación directa de los hidrogeles dentro del cuerpo permite que exista una liberación sostenida del fármacos o agente activo de manera directa al área de objetiva [43]. Sin embargo, la administración de estos hidrogeles es de manera invasiva, ya que se necesita realizar una intervención quirúrgica y puede causar posibles molestias al paciente, sin dejar por fuera los riesgos asociados con la cirugía.

De darse el caso de que el hidrogel sea rechazado por el cuerpo del paciente, deberá ser retirado de manera quirúrgica nuevamente. Para contrarrestar este problema, se ha puesto un gran énfasis en el desarrollo de hidrogeles macroscópicos inyectables con la capacidad de gelificarse dentro del cuerpo.

Figura 1

Métodos de aplicación de los hidrogeles



La figura 1 nos muestra los diversos métodos de aplicación que nos ofrecen los hidrogeles, en descripciones anteriores, se menciona que, dependiendo del tamaño y objetivo del hidrogel, será determinada la ruta de entrega [44].

Los hidrogeles además de poder ser moldeados en cualquier forma o tamaño, poseen excelentes propiedades de adhesión y tenacidad, ya que dependiendo de estas propiedades nos permitirá determinar donde se podrá suministrar este sistema. Después de la adhesión del hidrogel al tejido, el mismo debe contar con la capacidad de mantener su estructura, para evitar fracturas durante el uso, evitando el escape celular, fármacos y los riesgos asociados [45].

Normalmente las barreras biológicas, como el epitelio intestinal y la mucosa, suelen ser húmedas, dinámicas y resbaladizas, lo que limita la capacidad de adherencia de muchos

hidrogeles. Un hidrogel que pueda adherirse y mantener su estructura en buen estado durante cierto tiempo dentro del epitelio, puede prolongar la retención del sistema en un sitio objetivo y, por lo tanto, proporcionar una dosis de fármaco suficiente para lograr el efecto terapéutico deseado [46].

Hasta ahora sabemos que los hidrogeles poseen una excelente estructura, capaz de retener agentes activos o fármacos; sin embargo, no logran liberar estos componentes por sí solos, por eso, luego de evaluar la estructura funcional del hidrogel debemos determinar, qué métodos de difusión permitirá liberar sostenidamente el fármaco que se encuentra incrustado en la malla.

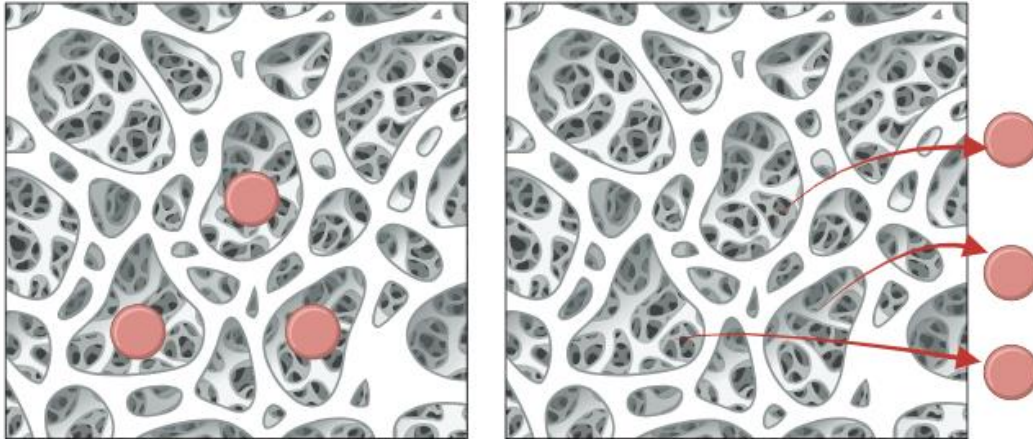
En muchos de los casos, la liberación será determinada por el tamaño de la malla, ya que la misma controla las interacciones entre los fármacos y la red de polímeros, por ejemplo: cuando la malla es más grande que el fármaco, el proceso de liberación del fármaco está dominado por la difusión, donde las pequeñas moléculas del fármaco son capaces de viajar libremente a través de la red. Sin embargo, cuando la malla es mucho más pequeña que el fármaco, se deberá recurrir a implementar factores químicos o estímulos físicos como: el pH, factores iónicos, agentes químicos, la temperatura, los campos eléctricos o magnéticos y el estrés mecánico que nos permitirán modificar las interacciones entre las cadenas de polímeros y dar paso al viaje de los fármacos a través de la malla. Por ejemplo, cuando se diseñan hidrogeles sensibles al pH, la red de polímeros puede aceptar y/o donar protones en respuesta a un cambio de pH ambiental [47]. Este cambio rápido crea una gran fuerza de expansión que aumenta el hinchamiento del hidrogel, debido al aumento en el tamaño de la red de polímeros y permitiendo así la liberación de fármacos a través de la misma [48].

Los hidrogeles con una estructura macroporosa son otra gran estrategia para la difusión de fármacos, que consiste en crear poros interconectados que puedan colapsar mecánicamente y recuperarse de manera reversible [49]. Asemejándose a un tipo de esponja donde el agua es capaz de salir por los poros, por un estímulo mecánico, que luego de eliminar la restricción mecánica, el hidrogel puede recuperar su forma original casi inmediatamente dentro del cuerpo. Sin embargo, a pesar de tener muchas ventajas, los poros interconectados podrían conducir a una liberación demasiado rápida y una capacidad de carga del fármaco limitada. Por otro lado, otra estrategia ampliamente utilizada para la liberación del fármaco consiste en degradar o destruir la red de polímeros interconectados que conforman la malla. Esto se puede lograr aumentando el tamaño de dicha malla, lo que permite liberar los fármacos atrapados en ella. En algunos casos, el tamaño de la malla se incrementa a medida que la red se degrada, facilitando así la difusión de los fármacos fuera del hidrogel. Utilizando el método anterior de liberación, permite cargar el fármaco para que exista una interacción electrostática, entre la red de polímeros, el fármaco y el sitio objetivo, la cual nos permitirá poder ralentizar y dirigir la difusión efectiva del fármaco y en algunos casos, se terminará la difusión del fármaco a través de la red.

Figura 2.

Método rápido de difusión del fármaco

Difusión Rápida

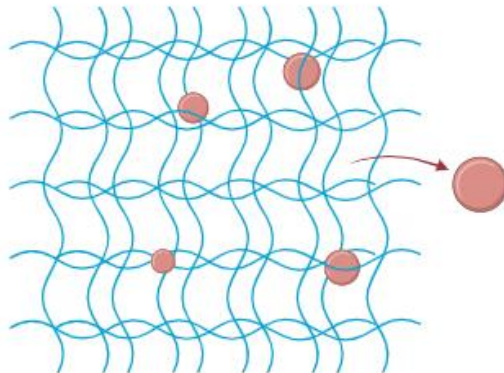


La figura 2 nos muestra que, cuando el tamaño del fármaco es menor a la dimensión de los poros, el mismo es capaz de difundirse fácil y rápidamente de la red al área objetiva.

Figura 3.

Método lento de difusión del fármaco

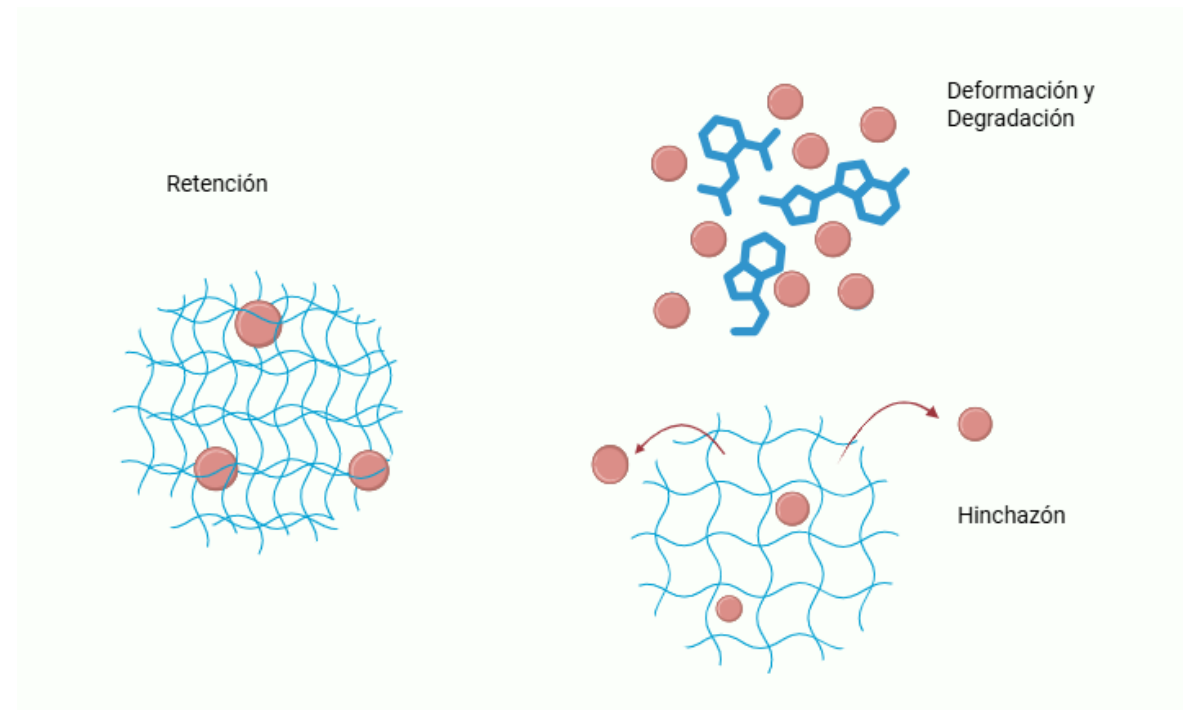
Difusión Lenta



En esta ocasión la figura 3, nos describe que cuando el tamaño del fármaco es mayor a la dimensión de los poros de la red, los mismo son retenidos por la malla, ocasionando una difusión más lenta o se necesite de otro factor para desencadenar la liberación.

Figura 4.

Difusión controlada del fármaco



En comparación con las figuras 2 y 3, la figura 4 muestra que, para lograr una liberación controlada, es necesario que el fármaco sea retenido por la malla y posteriormente liberado mediante su deformación, degradación o hinchamiento, como resultado de la aplicación de un factor externo, por ejemplo, la temperatura o el pH.

2.4 Revisión del desarrollo de diversos tipos de hidrogeles y algunas aplicaciones in vitro- ensayos clínicos en la liberación de fármacos.

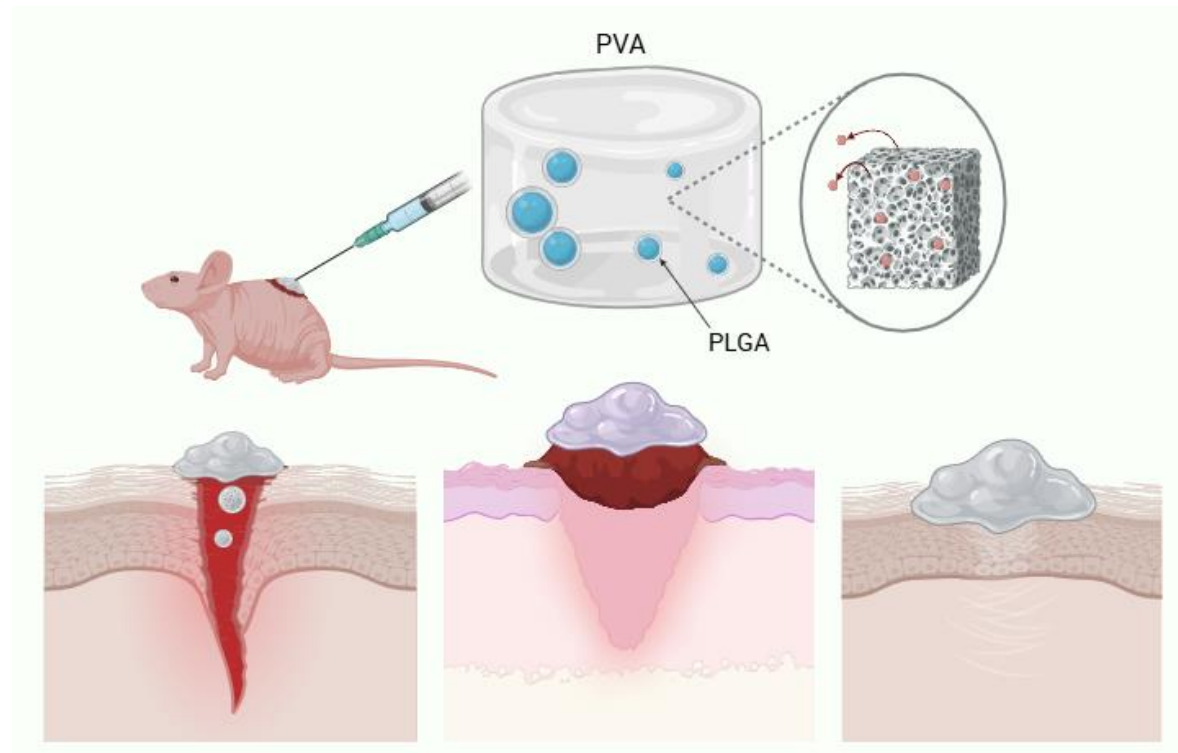
Ya sabemos que los hidrogeles a nivel estructural, nos brindan un sinnúmero de propiedades que nos dan la oportunidad de poder explorar, escoger e implementar al momento de proceder a diseñarlos y aplicarlos; de acuerdo a las necesidades y el objetivo que le daremos al mismo. Dentro de esta sección, describiré algunos de los estudios más exitosos en el desarrollo de hidrogeles para ser implementados como vehículos únicos para el transporte y entrega directa de fármacos al área afectada.

En el 2012 Deependra S. y sus colaboradores, desarrollaron un hidrogel de PVA, cargados con microesferas PLGA, que contenían un antibiótico más una enzima desbridante de (sulfato de gentamicina (GM)- proteasaserratiopeptidasa (STP)) para la cicatrización de heridas. Este hidrogel fue diseñado, mezclando gelatina y PVA mediante procesos de formación de enlaces de hidrógeno para producir un gel altamente elástico y una malla más resistente. Ambos materiales al tener una estructura porosa, permiten el viaje libre del fármaco a través de los poros, en otros términos, el método de liberación es regido por la difusión. Sin embargo, en esta ocasión, la difusión ocurría de manera muy rápida, haciendo que gran parte del fármaco fuera liberado antes de iniciar el proceso terapéutico. Para mejorar este problema, fue necesario desarrollar microesferas de PLGA cargadas con el antibiótico más la enzima desbridante e incrustarlas dentro hidrogel, permitiendo controlar la velocidad con la que se difundió el fármaco a través de la malla. Ya en este punto la liberación es bifásica típica; es decir, una liberación repentina seguida de una liberación sostenida y más lenta. El hidrogel resultante, fue colocado en las heridas de las ratas de laboratorios, donde demostró una aceleración en el

proceso de cicatrización en comparación de utilizar, el antibiótico más la enzima desbridante [50].

Figura 5.

Hidrogel de PVA para la cicatrización de heridas



La figura 5 nos muestra la implementación de un hidrogel microporoso de PVA para la cicatrización de heridas. El diseño de este hidrogel brinda la oportunidad de ser cargado de microesferas de PLGA recargadas con el antibiótico. Este hidrogel permite la entrega directa del fármaco a la herida, promoviendo una cicatrización acelerada y libre de infecciones.

Otro estudio realizado en el año 2018 por Kiyono y sus colegas, buscan mejorar la respuesta inmune frente la enfermedad respiratoria infecciosa estreptococo, desarrollaron un nanogel de Pululano para liberación sostenida de la proteína PspA (*Streptococcus pneumoniae*). El pululano que conforma la base de la malla, es un portador de grupos de

colesterol (CHP) que, a través de la asociación hidrofílica, asume la estructura de una partícula esférica. Esta conformación estructural, permitió la adhesión de la proteína antigénica al hidrogel y, por otro lado, que el hidrogel pueda interactuar electrostáticamente con las barreras nasales, que comúnmente están cargadas negativamente. El resultado de la interacción electrostática de la red y las paredes de la mucosa nasal, permitió que existiría un control en la liberación del antígeno, 1 hora después de su administración en las fosas nasales de los ratones. En un periodo de 12 horas, este sistema fue capaz de provocar títulos elevados de anticuerpos séricos neutralizantes de la neurotoxina; proporcionando una inmunidad protectora contra el desafío letal sistémico [51]. Este estudio demostró la capacidad de implementar este hidrogel de pululano catiónico, como un mejor sistema inyectable de tratamiento para la entrega de antígenos en las fosas nasales en comparación de las vacunas utilizadas clínicamente, que normalmente desencadenan una liberación no controlada y repentina.

Un estudio realizado por Chen y sus colaboradores en el 2019, demostraron la capacidad de utilizar microgeles de poli-(ácido acrílico) cargados con el antígeno HBsAg; con el objetivo de crear respuestas inmunitarias contra el Hepatitis B. El grupo desarrolló el hidrogel coinjertado el poli (ácido acrílico) en un polímero natural de nanocelulosa bacteriana (BNC), para mejorar la biocompatibilidad y hacer que la estructura sea mecánicamente más resistente. Para lograr la unión entre ambos biomateriales, utilizaron la irradiación con un haz de electrones, sin necesidad de utilizar disolventes tóxicos. Posteriormente, realizaron microporos en la estructura interna del hidrogel, mucho menor al tamaño proporcional del fármaco para evitar una difusión repentina del mismo, y que solo permitiría el paso del fármaco, cuando la red de polímero realizará enlaces de hidrógenos con la mucosa intestinal durante el cambio de pH, al momento de llegar al sitio objetivo. Este sistema al entrar en

contacto con el pH del sitio, provocó el hinchamiento del hidrogel, aumentando el tamaño de los poros que conforman la malla [52]. Este sistema luego de ser colocado, desencadenó un aumento en la respuesta inmune humoral de anticuerpos sistémicos y mucosos; principalmente en la producción de los antígenos específicos. Una parte integral de la inmunidad mucosa efectiva que ayuda en la neutralización viral y la opsonización en las superficies mucosas del sistema intestinal. Por otro lado, enfocados en ayudar al sistema inmune, Jiang y sus colegas diseñaron un hidrogel nanofibroso basado en péptidos; cargado con un antígeno nanovector de ADN para condensar el ADN y generar un aumento en la respuesta inmune contra el VIH. Para desarrollar este hidrogel, el grupo aplicó las nanofibras de péptido como estructura principal, ya que las mismas proporcionan una plataforma ideal para interactuar con las biomoléculas modificando sus funciones biológicas. La interacción biomolecular se da mediante las cargas electrostáticas que se activan en la red, con el cambio de pH y temperatura al llegar al sitio objetivo. Esta propiedad permite cargar el hidrogel con las moléculas del antígeno sin reducir su actividad y permitiendo desencadenar una liberación controlada sin necesidad de adyuvantes. Además, demostraron que el nanovector supramolecular entregado podría inducir una respuesta inmunitaria equilibrada, aumentando la secreción de anticuerpos específicos de antígeno y producción de linfocitos secretores, considerados crucial para proteger a los seres humanos de la infección por el VIH. El grupo demostró mediante este estudio la capacidad de implementar este hidrogel como sistema de vacunación para entregar ADN gracias a sus excelentes propiedades de biocompatibilidad, capaz de entregar el nanovector e inducir un aumento en la respuesta inmune, que rara vez se observa en otros sistemas de vacunación [53].

Para el tratamiento de enfermedades cardíacas, Kulkarni y sus colegas desarrollaron un hidrogel de red interpenetrante para tratar la hipertensión y la insuficiencia cardíaca congestiva, mediante la administración transdérmica del fármaco clorhidrato de prazosina. El grupo diseñó el hidrogel uniendo las membranas de red interpenetrante (IPN) de alginato de sodio (SA) y poli (vinil alcohol) (PVA) mediante el método de función de solventes, mejorando sus propiedades mecánicas. Por otro lado, dependiendo del grado de entrecruzamiento de los compuestos, se puede controlar la liberación del fármaco. Para controlar el grado de entrecruzamiento, se le añadió glutaraldehído (GA) a la solución. El GA recargado, logra disminuir el tamaño de los microporos que conforman la red, permitiendo realizar una mayor carga de fármaco y controlar la liberación. Sin embargo, no permitía una liberación sostenida del fármaco, por lo que, para mejorar este problema, añadieron cineol y limoneno para promover la liberación del fármaco en un periodo prolongado y potenciar la penetración de las barreras biológicas. Con este estudio demostraron la capacidad de utilizar este sistema para liberación sostenida del fármaco en un periodo de 24 horas, capaz traspasar la piel de las ratas de laboratorios, además de permitir el flujo constante de entrada y salida de oxígeno mediante la red. De esta manera se evita la condensación del agua dentro la misma, provocando una obstrucción y detención de la liberación.

Un estudio realizado por Wang y sus colaboradores en 2010, desarrollaron un hidrogel de SF/SA, capaz de desencadenar una liberación sostenida de fármacos, como respuesta a estímulos externos. Para lograr diseñar la estructura base del hidrogel, implementaron un agente reticulador de biopolímeros, capaz de potenciar el entrecruzamiento de la fibroína de seda (SF) y alginato de sodio (SA). El entrecruzamiento de estos compuestos, da como resultado una red resultante conformada por microporos, además de crear un aumento en el

nivel de absorción de los polímeros permitiendo un aumento en la carga y adhesión del fármaco a la misma. Para poder controlar la liberación del fármaco, implementaron una novedosa estrategia cargando el hidrogel con un tinte orgánico que responde a estímulos de luz infrarroja cercana. Por ende, cuando el hidrogel es irradiado por luz NIR, el mismo responde con un cambio de temperatura, haciendo que la malla se deshidrate, y obligando a los fármacos a desprenderse y migrar de la red al sitio objetivo de manera lenta. Con este estudio demostraron la capacidad de implementar este hidrogel como sistema de administración de fármacos a distancia, para la enfermedad de la diabetes, enfermedades nerviosas y mentales [54].

Ahora sabemos, que hoy día existe una infinidad de investigaciones postuladas, donde diferentes científicos desarrollan hidrogeles con el objetivo de liberar fármacos o agentes activos para fines médicos; sin embargo, la gran mayoría de estas investigaciones aún no han sido aplicadas en humanos. Cabe resaltar que la aplicación médica más abundante de los hidrogeles es para lentes de contacto blandas, que permiten la difusión de gases y retienen el agua en la superficie del ojo [55]. Otra aplicación médica son los parches de hidrogel que se utilizan principalmente para proporcionar una barrera diseñada entre el tejido comprometido y el entorno externo. Por ejemplo, en el tratamiento de heridas por quemaduras, un parche de hidrogel puede prevenir el crecimiento bacteriano dentro de la herida, brindar terapias que aceleran la cicatrización y mantener un ambiente de tejido húmedo, reduciendo así el dolor. Por otro lado, dentro de la clínica, fue puesto en marcha el hidrogel INFUSE®, desarrollado por colaboradores de la empresa Medtronic. Este hidrogel se convirtió en uno de los primeros hidrogeles inyectables diseñados para aplicaciones clínicas, los investigadores diseñaron este hidrogel implementando el colágeno absorbible como base principal de la estructura de la malla. El colágeno, tiene excelente biocompatibilidad, estructura microporosa y capacidad de

absorción por el interior de los huesos, además de permitir interactuar, cargar y liberar sostenidamente la proteína morfogenética ósea humana recombinante-2 (rhBMP-2). Esta proteína demostró, en una serie de investigaciones preclínicas y clínicas, la capacidad de inducir a la formación de los huesos [56]. En el 2004 fue aprobada por la FDA como reemplazo del autoinjerto para ciertos procedimientos de fusión espinal intersomática, ese mismo año se aprobó el injerto óseo INFUSE® para fracturas abiertas de tibia con fijación con clavo intermedular (IM). Recientemente, en marzo de 2007, se aprobó el injerto óseo INFUSE® como una alternativa a los injertos óseos para aumentos de senos paranasales y reborde alveolar, localizados para defectos asociados con alvéolos de extracción [57]. Actualmente, se están explorando parches de hidrogel para facilitar los procesos de curación de las úlceras diabéticas, el tratamiento de afecciones de la piel como el eccema, la psoriasis.

Los hidrogeles también pueden actuar como relleno o reemplazo del tejido blando para proporcionar soporte mecánico para el tejido comprometido; del mismo modo estos hidrogeles pueden ser cargados con células para la regeneración de tejidos (por ejemplo: aumento de riñón, regeneración de miocardio). Los parches de hidrogel pueden ejercer por sí mismos una acción terapéutica o actuar como depósito para administrar un agente bioactivo, ejerciendo que se efectúe una respuesta inmunitaria, para ayudar en el proceso de supresión de diversas enfermedades como es el cáncer. Es aquí donde, después de alimentarnos con la información anterior, podemos dar inicio a esta investigación, en la cual procederé a describir diferentes postulaciones de un sin número de científicos que buscan demostrar que los hidrogeles pueden ser utilizados como vehículo único para la liberación sostenida de fármacos o agentes activos, para la supresión de células cancerígenas.

2.5 El cáncer como enfermedad maligna

Tomando en cuenta un fragmento anterior, sabemos que las estadísticas realizadas por la OMS en el 2020, determinan que el cáncer es una de las principales causas de muerte a nivel mundial: el cáncer de mama, pulmón, colon, recto y próstata destacan por su nivel de recurrencia en los diferentes pacientes que lo portan [58]. Hoy se sabe que el cáncer es una enfermedad que se origina por un fallo en el buen funcionamiento biológico durante el ciclo celular.

Normalmente el ciclo celular ocurre en diferentes fases: originándose en el estado de reposo, donde las células se encuentran sin dividirse, pero contando con todo lo requerimientos necesarios para desencadenar en cualquier momento un reinicio de división celular, con el fin de repoblar un tejido [59]. El proceso de división celular, empieza con la síntesis, momento en donde las células comienzan a replicar la cadena de ADN mediante la generación de ARN utilizando algunas proteínas; provocando que el núcleo celular se organice para dar paso a la siguiente fase.

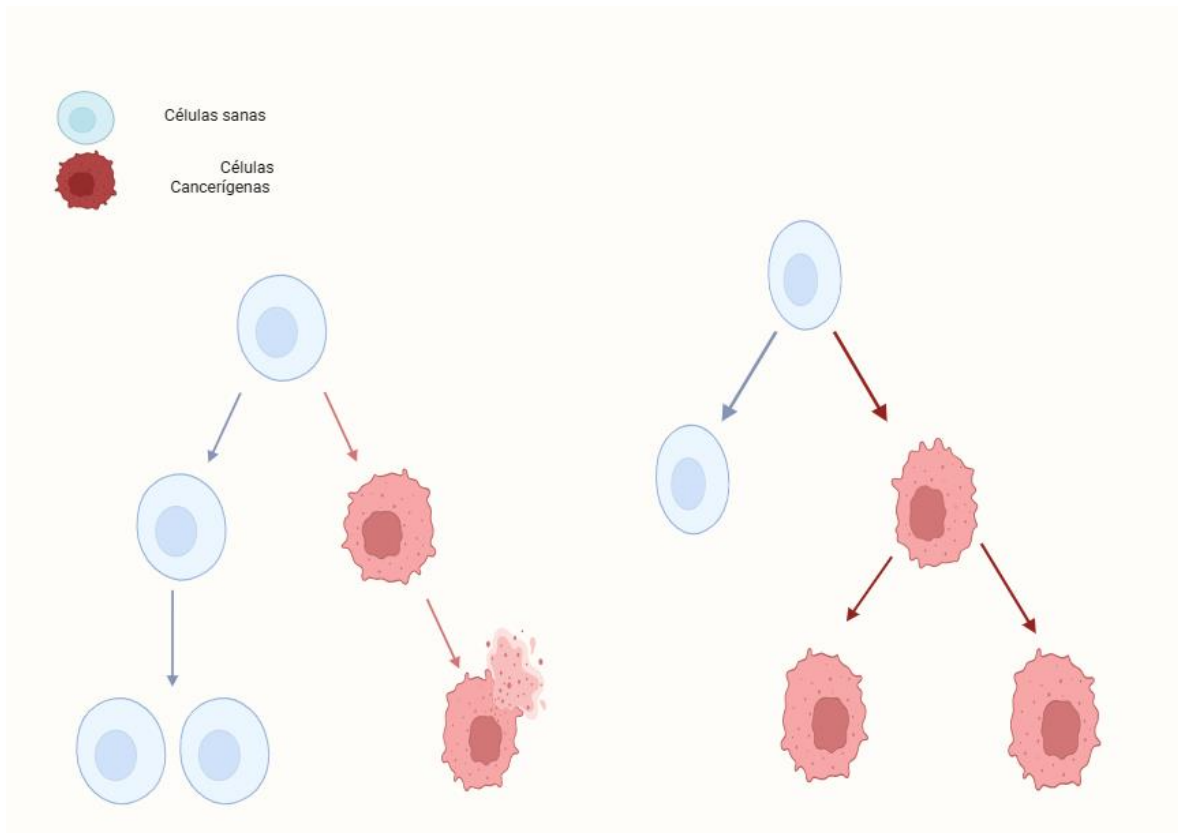
Mientras ocurre este proceso, las células pasan por puntos de chequeo corroborando que existan las condiciones ambientales necesarias y hayan logrado alcanzar el tamaño necesario para dividirse, en caso tal de no cumplir con los requerimientos necesarios, el ciclo se detiene en este punto. Si la recopilación de datos no logra completarse o el ADN está dañado se detiene el proceso de división celular (mitosis), para reparar el daño que exista y seguir con el proceso; sin embargo, si el daño no puede ser reparado, se le envía una señal a la célula para destruirse.

Cuando se origina el cáncer, este proceso de destrucción celular no es llevado a cabo, debido a distintos estímulos que produzcan estrés no fisiológico; donde las células dañadas

logran aislarse de su medio, incapaces de recibir señales de supervivencia específicas del tejido. Las células dañadas, son capaces de expresar genes que codifican proteínas del ciclo celular y favorecen la proliferación celular o a la inactivación de genes supresores inmunológicos que codifican proteínas para frenar el ciclo celular de manera espontánea. Dando paso a que exista una división y proliferación de células dañadas o con cualquier tipo de error genético sobre el área donde será huésped (en cualquier órgano del cuerpo) [60] [61].

Figura 6.

Origen celular del cáncer



La figura 6, nos muestra: (A) Un ciclo normal de división celular, con una célula dañada y siendo auto eliminada.

(B) Célula dañada, dividiéndose y proliferándose rápidamente.

Cuando el cáncer es detectado a tiempo, existe una mayor probabilidad de que el tratamiento aplicado pueda contrarrestar este fallo durante el ciclo de división celular, hasta lograr exterminar cada célula dañada. Sin embargo, cuando esto no ocurre, muchas veces las células dañadas (cáncer), son capaces de migrar a otras partes, logrando deteriorar los órganos a donde llegan. Este proceso, se le conoce como metástasis generalizadas, que normalmente son las que ocasionan la muerte del paciente.

El diagnóstico eficaz permite seleccionar el tratamiento adecuado para cada tipo de cáncer. Comúnmente el tratamiento abarca desde la cirugía, radioterapia o terapia sistémica (quimioterapia, tratamientos hormonales, terapias biológicas dirigidas). Sin embargo, como he mencionado con anterioridad, el suministro tradicional de medicamentos en los diferentes tratamientos contra el cáncer, está dejando de ser una opción totalmente factible, ya que siendo aplicado de manera intravenosa u oral no ataca la enfermedad de manera directa, sino que existe un bajo porcentaje del que él mismo llegue al sitio objetivo y el resto sea distribuido a través del flujo sanguíneo, ocasionando diferentes reacciones en el sistema biológico del paciente que se esté tratando [61].

Los últimos avances en nanotecnología, han permitido una administración sistémica de nanopartículas médicas; sin embargo, aún enfrenta diversos desafíos como posibles efectos secundarios, bajas dosis del medicamento en el sitio objetivo y bajo tiempo de circulación; por el cual limitan el potencial de traslación de la nanomedicina a la clínica. Por otro lado, diversos científicos en la última década siguen evaluando los hidrogeles como vehículo único para el transporte y entrega de medicamentos o agentes activos al sitio objetivo donde se encuentre el cáncer. De igual manera que los mismo puedan ser implementados para mejorar otros tipos de futuros tratamientos como es la nanotecnología.

Hoy en día existe una inmensa cantidad de artículos científicos donde se describen los beneficios que tienen los hidrogeles en la terapia contra el cáncer; no obstante, en esta sección me encargaré de describir los que han generado un gran impacto en la medicina investigativa.

2.6 Revisión del desarrollo y aplicación de diversos hidrogeles in vitro enfocados en mejorar o sustituir las terapias contra el cáncer.

2.6.1 El cáncer gastrointestinal

Comúnmente este tipo de enfermedad se origina con el crecimiento descontrolado de células dañinas en cualquier sección del tracto digestivo o órganos abdominales [62]. Hoy día se han reconocido varios tipos de cánceres gastrointestinales, por ejemplo: el cáncer de estómago, esófago, páncreas, colon, intestino delgado, recto y el ano. Sin embargo, a pesar de pertenecer a un mismo sistema, cada sección cancerígena es diferente y requiere un régimen de tratamiento único y especial.

En el 2018 las estadísticas GLOBOCAN, estimaron una incidencia de 4,8 millones de casos nuevos de pacientes que portaban algún tipo de cáncer gastrointestinal (GI) y 3,4 millones de muertes relacionadas en todo el mundo [63]. Generalmente, los tratamientos aplicados para contrarrestar cualquier tipo de cáncer que afecte el sistema gastrointestinal son: la resección endoscópica de mucosa, cirugía, radioterapia, quimioterapia y la inmunoterapia. Sin embargo, la estructura que conforma cada parte de este sistema, cohibe u obstaculizan los diferentes tratamientos, provocando un bajo efecto terapéutico y obligando a tratar al paciente con una dosis mayor.

Las altas dosis de tratamiento aplicadas para tratar este tipo de cáncer, dan como resultado un sin número de efectos secundarios que deterioran la salud del paciente tratado. Por otro lado, los hidrogeles, por su excelente biocompatibilidad, bioadhesión a tejidos mucosos (como el sistema gastrointestinal), capacidad de absorción de fluidos biológicos, etc., proporcionan una gran ventaja para ser aplicados como mejoras en el suministro de algún tratamiento contra el cáncer gastrointestinal.

En los últimos años, dentro del campo científico, han surgido nuevas postulaciones que refieren a los hidrogeles como un prometedor sistema para tratar esta enfermedad; como un reciente estudio, donde científicos de la universidad de Shandong diseñaron un hidrogel dual para la entrega de fármacos en la terapia contra el cáncer intestinal.

La solución se realizó mediante la unión de las cadenas moleculares del poli(etilenglicol) para aportar sensibilidad a la temperatura y ácido acrílico para la sensibilidad al Ph. La solución resultante es capaz de colapsar y pasar a una fase gel con el aumento de la temperatura y la acidez estomacal, provocando una pequeña liberación del fármaco anticancerígeno y retener la mayor cantidad, en la malla formada.

La solución, luego de ser desechada del estómago a los intestinos, se mantiene a la misma temperatura; no obstante, el área se vuelve más alcalina lo que ocasiona el hinchamiento de la malla y desencadena una liberación sostenida del fármaco, logrando generar un efecto terapéutico mucho mayor en comparación de ser suministrado de manera tradicional [64]. Enfocados en la terapia gastrointestinal, un reciente estudio demuestra la capacidad de diseñar una solución de quitosano y monooleato de glicerilo

(OGM) en ácido cítrico; recargado con el fármaco PTX. La solución es capaz de gelificar con el aumento de la temperatura de 37° C – pH 7,6 y adherirse a las paredes intestinales gracias a las interacciones electrostáticas entre las cargas positivas de la malla y carga negativa en la mucosa intestinal. El hidrogel resultante logró una liberación sostenida del fármaco 4 horas después de ser colocada, dando como resultado la apoptosis de las células dañinas [65].

Han y sus colaboradores desarrollaron un hidrogel con propiedades mucoadhesivas, mediante el injerto del ácido dihidrocafeico, quitosano y pululano. Utilizando este método logran formar un gel micro poroso para retener el fármaco DOX. Este sistema logró adherirse a las paredes intestinales y liberar el fármaco a una temperatura de 37°C y a un ambiente ácido. El hidrogel resultante demostró la capacidad de desencadenar una liberación sostenida de fármacos anticancerígenos para la terapia del cáncer de colon [66]. Otro estudio similar realizado por estudiantes de la universidad de Hiroshima, desarrollan un hidrogel auto ensamblado cargado con fármacos para la terapia contra el cáncer. Para el diseño de este hidrogel utilizaron una proteína transportadora de hierro (transferrina), que en combinación con un reactivo (ditiotreitól) en una solución salina, permite una interacción molecular; la cual da paso a la formación de un gel macroporoso; permitiendo así poder ser recargado con fármacos anticancerígenos (DOX). El fármaco DOX, es capaz de interactuar con la malla, mediante interacciones hidrofílicas permitiendo contenerlos dentro de la red. Este grupo implantó el hidrogel sobre el tejido canceroso ubicado en el colon, el cual fue expuesto con diferentes pH. Donde determinaron que este sistema, frente a un aumento

de pH y temperatura era capaz de destruir la red, permitiendo desencadenar la liberación sostenida del fármaco sobre las células dañinas. De esta manera, logran deducir que la liberación del fármaco puede ser controlada variando el pH y la temperatura en el sitio donde se encuentre el hidrogel. Como resultado de este estudio, el hidrogel incrustado con fármacos fue altamente eficaz y no tóxico con los sistemas celulares sanos después de 48 h de incubación, por otro lado, las células cancerígenas de colon mostraron una tasa de muerte celular superior al 80% [67].

El cáncer de esófago se presenta como un tumor maligno que afecta la salud de cualquier paciente; debido a problemas emergentes que van desde la seguridad alimentaria y la dieta. Comúnmente para tratar esta patología y evitar lesiones precancerosas, se implementa la resección endoscópica de la mucosa (REM). Sin embargo, durante este procedimiento aparecen lesiones de manera temprana, por eso, para mejorar o apoyar el tratamiento de este cáncer, se busca implementar la disección submucosa endoscópica (ESD); como un novedoso sistema, mínimamente invasivo, cuyo propósito es separar el tejido dañino con el normal.

Recientemente se utiliza solución salina, como cojín líquido submucoso, sin embargo, su estructura suele mantenerse en un tiempo corto y se difunde de manera rápida. Otro biomaterial muy explorado es el ácido hialuronato, la cual presenta mayor duración, biocompatibilidad y viscosidad en el área, pero suele ser muy costoso. Enfocándose en esta problemática, Shiming Yang y su grupo de trabajo buscan mejorar este sistema desarrollando un hidrogel de alginato oxidativo y gelatina. Este fue puesto a prueba como cojín líquido en la submucosa endotraqueal de cerdos de laboratorio; y

mostraron una excelente inyectabilidad endoscópica, menor tiempo de gelificación, retención estable de agua, efectos secundarios no tóxicos, biocompatibilidad, bajo costo y buena proporción estructural aportando una notable separación entre el tejido sano y el maligno [68].

Por otra parte, un hidrogel compuesto por el pigmento de fibrina, se ha logrado estudiar en diversas aplicaciones biomédicas, gracias a su excelente biocompatibilidad y fácil fabricación. Recientemente, Takao y sus colaboradores demostraron que el pigmento de fibrina, presenta una mejor estructura para el levantamiento submucoso en la terapia del cáncer de esófago. El grupo demostró sus excelentes propiedades, colocándolo de manera inyectable en el tejido estomacal de un cerdo. Demostrando su capacidad separativista, biodegradación días después de ser colocado y capacidad de ser inyectado sin necesidad de alguna otra inyección o incisión [69].

2.6.2 Cáncer de hígado

El cáncer de hígado se ha convertido en el tipo de cáncer más agresivo que puede portar un paciente; en la mayoría de los casos, su pronóstico es desfavorable [70]. Esto se debe a que, en el hígado, existen numerosos tipos de células que presentan un gran potencial para convertirse en hepatocitos. Estas, son derivadas de la célula madre de la médula ósea o de las células progenitoras hepáticas, logrando que este sea el único órgano que pueda regenerarse por sí solo. Sin embargo, cuando las células cancerígenas se apoderan del ciclo celular de este órgano, da paso a la proliferación rápida de las células dañinas que conformarán el nuevo órgano [71].

Debido a su alta letalidad y alta proliferación, los únicos tratamientos exitosos que se han logrado aplicar para la supresión de esta enfermedad es la quimioterapia e inmunoterapia; ambas son altamente invasivas, y solo un pequeño porcentaje llega al sitio objetivo. De igual manera, la solución más certera para combatir esta enfermedad, es el trasplante de hígado. En el ámbito médico, los hidrogeles se han convertido en una nueva modalidad de tratamiento, al ser investigados como posibles portadores y sistemas de liberación de fármacos o agentes activos contra el cáncer hepático.

Para mejorar la quimioterapia del cáncer de hígado, Bae y sus colegas proponen diseñar nanopartículas de hidrogel autoensambladas; formadas por sintetizados de curdlan carboximetilado (CM) y sulfonilurea (SU) como parte hidrofílicas de la malla. El bloque conformado por SU, permite recargar fármacos hidrofílicos (en esta ocasión el ácido retinoico (ATRA)), mediante las interacciones hidrofílicas creadas entre ambos. El hidrogel resultante permite una estabilidad estructural en un ambiente básico y oxidarse en un ambiente ácido, provocando la liberación del ATRA sobre las células cancerígenas. De igual manera, es indispensable mencionar que el hidrogel logra adherirse a las paredes del área objetiva mediante el reconocimiento de ligando-receptor [72]. Con esta propiedad de adhesión se logra desencadenar una liberación directa del fármaco sobre el tejido dañino en un periodo de tiempo más prolongado.

Otro sistema de administración de fármacos, para el mejoramiento del tratamiento del cáncer de hígado; es el diseño de un hidrogel inyectable, compuesto por conjugados de ácido hialurónico-tiramina (HA-Tyr). En este caso, el compuesto Tyr presenta características oxidativas, permitiendo el acoplamiento del peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y peroxidasa de rábano picante (HRP). Gracias al acoplamiento anterior, el

hidrogel resultante permite un excelente entorno ambiental, para lograr recargar la proteína IFN- α 2a, prolongar la vida de la proteína y variar la rigidez de la estructura. El hidrogel resultante fue puesto a prueba y demostró una excelente biocompatibilidad con el entorno tumoral y permite la liberación de IFN- α 2a mediante la difusión de la malla. Esta difusión es debido a que el radio de la proteína es más pequeño que la red, permitiendo su paso libre dentro de la misma. Este efecto inhibió la proliferación de células de cáncer de hígado, mediante la apoptosis celular [73].

Fu y sus colaboradores enfocados en disminuir la ascitis en el cáncer de hígado, deciden mejorar la quimioterapia intraperitoneal, desarrollando un sistema de hidrogel termosensible conformado por el polímero Pluronic F127, recargado con microesferas de resveratrol (RES) y cisplatino (DDP).

El hidrogel resultante, gracias a sus propiedades termosensibles, permite la gelificación rápida al llegar al área objetiva; con el aumento de la temperatura fisiológica. Del mismo modo la malla logra biodegradarse, frente a un ambiente ácido. Dando paso a la liberación de los fármacos sobre el tejido tumoral. Este sistema mostró, una alta citotoxicidad e inhibición para las células cancerígenas, logrando suprimir la angiogénesis para reducir la formación de ascitis del área afectada [74]. Utilizando los cambios de temperatura, Yang y sus colaboradores desarrollaron hidrogeles conformados por copolímeros de PDLLA-PEG-PDLLA (PLEL), con propiedades termosensibles; logrando pasar de estado líquido a gel, con el aumento de la temperatura. Este grupo recargó la solución con nanopartículas de ARNip/DP7-C, dentro de la malla, con el objetivo de ser liberado sostenidamente de manera subcutánea

en la espalda de los ratones cerca del hígado. Con este efecto de entrega de ARNip, los científicos logran inhibir la expresión del gen isomerasa (Pin1), permitiendo la inhibición de las células dañinas del carcinoma hepatocelular. Es importante mencionar que Pin 1 desempeña un papel central en la tumorigénesis y proliferación del tejido dañino. Por ende, este sistema logra ser un excelente vehículo biodegradable y biocompatible para la terapia del cáncer de hígado [75] .

Otro novedoso sistema donde implementan hidrogeles para la terapia contra el cáncer de hígado, es una reciente investigación donde desarrollan un hidrogel formado por copolímeros de bloque de poli(aminoéster uretano) (PAEU), debido a sus prometedoras ventajas; como la baja toxicidad y la capacidad de formar enlaces de hidrógenos y electrostáticos entre los compuestos de la malla y agentes bioactivos. Otra ventaja del uso de estos hidrogeles es la capacidad de gelificarse con el aumento del pH y biodegradarse con el aumento de la temperatura. El hidrogel resultante fue recargado con el fármaco DOX, el cual fue puesto a prueba en la arteria de un conejo de laboratorio cercana al hígado, logrando gelificarse y formar un gel dentro de la arteria. Posteriormente, con la degradación de la malla, se da paso a la liberación del fármaco DOX, el cual viajó por el torrente sanguíneo para alimentar el tumor específico. Este sistema mostró ser muy prometedor, para ser implementado en la quimioembolización después de ser inyectados en las arterias que alimentan a los tumores [76]. Enfocados en la liberación farmacológica transarterial, Poursaid y sus colaboradores mediante una tesis describen la posibilidad de desarrollar un hidrogel micro poroso, similar a la elastina de la seda. Compuesto por polímeros modificados

genéticamente, los cuales forman secuencias repetidas de aminoácidos a base de seda y elastina. El hidrogel resultante permite ser recargado por el fármaco DOX y sorafenib, para luego liberarlo mediante la oxidación de la malla, al llegar al área tumoral después de ser inyectado intratumoralmente. Este hidrogel demostró la capacidad de ser usado como sistema para el mejoramiento de la quimioembolización transarterial, para el tratamiento del cáncer de hígado [77]. Por otro lado, enfocándose en la liberación del fármaco DOX, Nguyen y colegas desarrollan una reciente investigación, en la cual logran diseñar una solución compuesta de poli (ϵ -caprolactona-co-lactida) (PCLA) y poli (sulfuro de uretano sulfametazina) (PUSSM). Ambas se encuentran en fase líquida a un pH 8,5 y logran gelificarse con la disminución del pH. Utilizando una jeringa, este sistema fue puesto a prueba de manera intra tumoral dentro del hígado, logrando una liberación sostenida de DOX en el área tumoral, ocasionando la inhibición del tamaño del tumor; lo que demuestra su capacidad de ser implementado como vehículo transportador y liberador de fármacos en la terapia del carcinoma hepatocelular [78].

2.6.3 Tumores malignos

Cuando existe una malformación de células dañinas en un mismo lugar, se genera una masa o bulto de células cancerígenas. Las células cancerígenas que conforman el tumor son capaces de viajar a otro tejido, afectando a otros órganos. En estos últimos años, se está buscando la manera de tratar dicha anomalía de manera directa, es allí donde los hidrogeles presentan excelentes propiedades para ser implementados como sistemas de tratamiento contra los tumores.

2.6.3.1 Hidrogeles fotosensibles.

La biocompatibilidad de los hidrogeles ha permitido el desarrollo de nuevas estrategias para el tratamiento tumoral; promoviendo a numerosos científicos a explorar este sistema desde una perspectiva más amplia. Desde insertar agentes biológicos que logren subsistir dentro de la malla, componentes inorgánicos o fármacos con el objetivo de entregarlos directamente dentro del tumor. Un ejemplo de estos estudios es el de Y. Zhang y sus colegas, quienes realizaron una investigación científica enfocada en la eliminación de las células cancerígenas mediante la destrucción de la cadena de ADN que conforman el tumor. Este grupo describe que existe la posibilidad de diseñar y aplicar un hidrogel multifuncional capaz de mejorar la braquiterapia; esta terapia, a pesar de ser muy eficaz para la terapia precisa del cáncer en la clínica, puede provocar daños graves en el ADN; y su eficacia terapéutica siempre está limitada por la propiedad de reparación del ADN, la resistencia a la radiación asociada a la hipoxia del tumor y la distribución no homogénea del material radiactivo. Tomando en cuenta esta información, diseñan un hidrogel híbrido compuesto por copolímeros de L-tirosina, PEG y láminas de oro como material inorgánico. Como consecuencia logran implementar este hidrogel sobre el tejido tumoral de unas ratas de laboratorio, donde determinan que las placas de oro incrustadas en el hidrogel, permitían el aumento de la interacción de los rayos ionizantes y de los NIR in situ. Al ver esta favorable propiedad, deciden incrustar dichas láminas recubiertas por un radionúclido de yodo, donde el mismo está cargado con fármacos anticancerígenos.

El hidrogel resultante, después de ser aplicado nuevamente en el tejido tumoral demostró la capacidad de atraer los rayos ionizantes que permiten una irradiación más profunda y sectorizada, así evita daños a los tejidos sanos y del mismo modo permite el aumento en la

interacción de los rayos NIR, los cuales desencadenan en dos funciones: el aumento de la temperatura en las células cancerígenas, las cuales promueven el aumento del oxígeno de las mismas, permitiendo su eliminación mediante los rayos ionizantes, como de igual manera da paso al aumento de la temperatura en malla que permite su degradación y liberación sostenida del fármaco que se encuentra incrustado en las láminas de oro. Este tratamiento demostró la capacidad de inducir la necrosis y apoptosis de células las tumorales graves, así como también inhibir significativamente la proliferación tumoral, lo que demuestra que la terapia de combinación triple, con ayuda de este hidrogel multifuncional podría lograr eliminar tumores deseables, con un gran efecto terapéutico y con bajos efectos secundarios, en un menor tiempo [79].

La hipoxia dentro del tumor es una de las propiedades indeseables que ayudan a promover la progresión y metástasis de las células tumorales, ocasionando el aumento y reformación del tumor. Por lo tanto, en los últimos tiempos la terapia fotodinámica (PDT) se ha convertido en un enfoque eficaz para el tratamiento contra el cáncer tanto en el laboratorio como en aplicaciones en vivo. Aunque aún carece de propiedades intrínsecas que permitan el aumento del flujo de oxígeno dentro del área tumoral, debido a que el los rayos NIR no son capaces de llegar en su totalidad a las células tumorales y generar una inducción térmica más alta. Un grupo de científicos diseñaron un hidrogel híbrido compuesto por ácido húmico (HA) (como sustancia orgánica con una alta capacidad de conversión fototérmica) y con incrustaciones de dióxido de manganeso (MnO_2) con el objetivo de suministrar oxígeno al momento de ser irradiado. El hidrogel resultante tiene la capacidad de ser suministrado de manera intra tumoral, capaz de absorber los rayos NIR promoviendo la hidrólisis del hidrogel. Con la ayuda de la hidrólisis, se libera el MnO_2 directamente sobre las células tumorales

promoviendo la hipertermia. Este efecto logra dañar las células tumorales mediante la eliminación de proteínas intracelulares y material genético, de igual manera mejora la hipoxia dentro del tumor; ocasionando la muerte celular días después de haber sido colocada [80].

El objetivo de recargar los hidrogeles con componentes inorgánicos, es crear un sistema único, que pueda adquirir nuevas propiedades que la misma estructura interna no contenga, por ejemplo, un recientemente grupo de científicos desarrollaron un hidrogel sensible a la luz NIR, para mejorar la terapia fotodinámica eficaz. Se preparó el hidrogel sobre células cancerígenas mediante la fotopolimerización in situ del diacrilato de polietilenglicol (PEGDA) incrustado de nano cristales de titanio meso porosos, mediante la sensibilización del azul de metileno (MB) para una terapia fotodinámica eficaz (PDT). A la malla resultante se le añadió óxido de titanio con el objetivo aumentar sus propiedades fotosensibles e iniciador eficaz para la formación del hidrogel. La solución resultante fue colocada e irradiada sobre las células cancerígenas donde al ser estimulado por la luz NIR, los compuestos incrustados eran capaces de generar fotoelectrones, donde, por un lado, los fotoelectrones interactúan con la malla de PEGDA dando inicio a la formación de un hidrogel en la superficie de las células tumorales y al mismo tiempo es capaz de transferir moléculas de oxígeno circundantes para formar oxígeno singlete altamente activo. El paso del oxígeno singlete a través de la malla ocasionó la necrosis celular de las células cancerígenas días después de la aplicación [81].

Del mismo modo, aprovechando las propiedades foto receptivas que nos ofrecen algunos biomateriales, un reciente grupo de científicos desarrolla una solución acuosa de quitosano con propiedades fotosensibles capaz de rearticularse y formar un gel después de ser expuesto a la irradiación con luz ultravioleta (UV). El hidrogel resultante, después de la reticulación, es capaz de retener el fármaco paclitaxel y, del mismo modo, liberarlo una vez

colocado en el área tumoral. Esto se debe a que la malla presenta zonas insolubles con propiedades hidrófilas, capaces de absorber agua y liberar el fármaco atrapado mediante disolución y difusión en la matriz gelificada. El hidrogel fue probado en ratas de laboratorio con tumores pulmonares; tras siete días de aplicación, se observó una reducción del crecimiento tumoral subcutáneo como resultado de la liberación local de paclitaxel, en comparación con la administración tradicional [82]. El grupo científico anterior decide implementar el hidrogel fotoreticulable, cargado con paclitaxel y FGF-2 con el objetivo de mejorar la angiogénesis y supresión tumoral. Como se mencionó anteriormente la liberación controlada se dio mediante el hinchamiento y posterior degradación de los grupos hidrófilos que componen la malla. La liberación del fármaco FGF-2 provocó la inducción de la angiogénesis tumoral, donde se produjo la circulación colateral del paclitaxel, inhibiendo eficazmente el crecimiento tumoral en ratones de laboratorio [83]. Implementado una idea similar Yang y sus colegas desarrollaron hidrogeles zwitteriónicos compuesto por metilalilamina hidrofílica (MAA) (como comonómeros formadores de enlaces de disulfuros), (acrilolil)cistamina (BAC) (como agente reticulante, aportando propiedades sensitivas a la temperatura). La malla resultante fue recargada con verde de indocianina como agente fotoabsorbente y doxorubicina como fármaco anticancerígeno para generar un efecto tumoral. La malla resultante fue puesta a prueba en el área tumoral, portada por las ratas de laboratorio. El hidrogel resultante fue irradiado con luz NIR, provocando el deterioro de la malla y logrando liberar la verde indocianina y el fármaco DOX sobre el tejido tumoral. La verde lidocaína permitió emplear la fototerapia sobre las células cancerígenas desencadenando la muerte celular y activación de otras células cancerígenas para mejorar el efecto farmacológico de DOX

sobre el tejido tumoral. Reduciendo el tamaño del tumor días después de haber sido colocado [84].

Otro ejemplo, es una investigación desarrollada por un grupo de científicos, donde se enfocan en mejorar los tratamientos de liberación de nanopartículas terapéuticas al área afectada por el cáncer. En esta investigación ellos detallan que las nanopartículas liberadas les resultan difícil penetrar profundamente en los tumores, debido a la densa red de colágeno en la matriz extracelular del tumor. Lo que limita en gran medida su efecto antitumoral. De aquí, parten en desarrollar un hidrogel, que les permita mejorar dicho tratamiento; por el cual diseñan un hidrogel de polietilenglicol (PEG) debido a que, al momento de gelificarse, forma microporos del tamaño necesario para retener las nanopartículas de poliestireno fluorescentes (FPNP) dentro de la red. Del mismo modo los péptidos que conforman la malla son capaces de interactuar y sobre expresarse con el colágeno que recubre las células, permitiendo su degradabilidad y dar paso al viaje de las nanopartículas por el torrente sanguíneo y lleguen mucho más profundo en el tejido tumoral. Después de la implantación en los sitios del tumor, los hidrogeles se degradaron gradualmente y liberaron las cargas útiles. Sobre esta base, diseñaron un hidrogel, donde las nanopartículas de (FPNP) incrustadas, estarían cargadas con el fármaco Doxil, con el objetivo de bloquear la acción de las sustancias químicas y evitar la contracción de los vasos sanguíneos. El hidrogel resultante fue colocado de manera peritumoral en el tejido tumoral extirpado de las ratas de laboratorio, donde demostró que, gracias a su diseño, las nanopartículas cargadas con el fármaco antitumoral, fue capaz de llegar mucho más profundo mediante el torrente sanguíneo, dando paso a la apoptosis celular dañinas y suprimir el tumor en un 59% durante 18 días de tratamiento [85].

Los tumores cerebrales son muy heterogéneos y los mecanismos para superar la resistencia tumoral aún no se han descubierto por completo. Hoy día el tratamiento utilizado para dicha enfermedad incluye la resección quirúrgica, radiación y quimioterapia; sin embargo, los mismos presentan baja dosis localizada, generando múltiples efectos secundarios en el paciente. De aquí un grupo de científicos desarrollaron un hidrogel inyectable para mejorar dicho tratamiento. Este grupo de científicos utilizaron el quitosano como base principal para crear la malla; sin embargo, le añadieron pequeñas partículas de alginato para que interactuara de manera molecular con la malla, mejorando la reticulación y la viscosidad para poder ser inyectada y recargada con nanopartículas de fármacos. El hidrogel resultante recargado con el fármaco TMZ y con nanopartículas radioactivas fue colocado de manera intratumoral en unas ratas de laboratorio con el fin de evaluar sus propiedades quimioterapéuticas y radioactivas. Donde determinaron: que la malla recargada promovió la liberación sostenida del fármaco en el insitu, del mismo modo que las nanopartículas radioactivas eran capaz de absorber de manera directa los rayos irradiados donde indujeron a la apoptosis y necrosis celular después 42 días de la aplicación y así logrando disminuir los diferentes efectos secundarios [86].

2.6.3.2 Hidrogeles sensibles al pH y a la temperatura.

Las anteriores investigaciones, fueron el inicio de una nueva generación en el desarrollo de prometedores hidrogeles sensibles al pH y la temperatura fisiológica del área tumoral. Enfocados en esta estructura básica, recientemente un grupo de científicos desarrollan un hidrogel mediante la unión de dos grupos de aminoácidos carboxilo y aldehído de quitosano, mediante la unión molecular de carbono-nitrógeno. La unión de estos compuestos permite el hinchamiento del hidrogel, la gelificación, la resistencia mecánica y la capacidad de encapsular nanofármacos. El hidrogel resultante fue puesto a prueba en el tejido del carcinoma portado

por ratas de laboratorio, donde la malla demostró la capacidad de auto repararse entrando en contacto con el pH del tejido in situ, reformando la estructura tiempo después de ser colocado. Por otro lado, días después de la colocación de la red, esta empieza a hincharse con el aumento de la acidez, provocando el aumento de los poros y dar paso a la liberación sostenida del fármaco DOX directamente sobre el tumor, ocasionando la disminución del volumen tumoral [87]. Igualmente, que el carboxilo y el quitosano, las nanopartículas de sílice, brindan la oportunidad de ser perforadas de manera nuclear y ser revestida con surfactantes gelificados. Creando una cubierta mesoporosa capaz de encapsular fármacos en el interior. La cubierta surfactante logra interactuar y formar enlaces iónicos con una supermalla termosensible de poli(d,l-lactida)-poli(etilenglicol)-poli(d,l-lactida). Dando como resultado una solución capaz de gelificarse al llegar al área tumoral, con el aumento de la temperatura fisiológica. Este hidrogel permite ser recargado y liberar Erlotinib (ERT), directamente en el área cancerígena pulmonar. Provocando la apoptosis de las células cancerígenas, evitando fugas en el sistema biológico del paciente que se vaya a tratar [88].

Dos años después, un grupo de científicos utilizando la base del estudio anterior, desarrollan un novedoso hidrogel sensible al pH, para mejorar la quimioterapia combinada. Utilizaron como biomaterial un grupo de polipéptido debido a sus propiedades biocompatibles, biodegradables, formación gel con el aumento de la acidez resultante de las interacciones moleculares y formación de microporos capaz del encapsulamiento de fármacos con propiedades hidrofóbicas. La solución en estado líquido fue recargada con los fármacos GEM y PTX, y fueron capaces de interactuar con la malla sin ser disueltos. Esta solución fue colocada de manera intratumoralmente utilizando una jeringa (es importante mencionar que el área objetiva fue irrigada con solución salina para así aumentar la acidez) donde se formó un

gel microporoso capaz de retener los fármacos, para luego ser liberado a un pH de 5,8 y 7,4 donde indujo la liberación sostenida del 99,99% y del 99,63% de la carga durante 3 días después de la aplicación. Con el gran porcentaje de fármaco liberado directamente, lograron una alta supresión de las células cancerígenas durante el periodo de tratamiento, evitando efectos secundarios en las ratas de laboratorios, versus lo que comúnmente ocurriría luego de ser aplicados de manera directa sin un vehículo transportador [89]. En respuesta al pH y temperatura, una reciente publicación hace referencia al desarrollo de un hidrogel de polímeros naturales. El hidrogel fue diseñado mediante la unión de nanopartículas de pectina y zeína, que al compactarse en un pH específico de formación al entrecruzamiento de redes, mediante la interacción hidrofílica reforzada entre ellas. La pectina actúa como un componente hidrofóbico y la zeína como agente reticulante; permitiendo la formación de poros capaces de retener el fármaco DOX, que interactúa de manera molecular mediante puentes de hidrógenos con la zeína. El hidrogel resultante fue colocado sobre un cultivo de células tumorales y sanas, donde el mismo al ser expuesto a temperaturas de 25°C y 73° C permitían el hinchamiento de malla, desencadenando una liberación continua de DOX. La liberación del fármaco promovió el estrés y muerte celular de las células dañinas y proteger las sanas después de 3 días de la aplicación. Este hidrogel al ser formado mediante componentes naturales, permite una excelente biocompatibilidad y excelente biodegradabilidad mediante puentes de hidrógenos formados por la zeína con el ambiente tumoral [90]. Por otro lado, Weipu Zhu y sus colegas diseñaron un hidrogel de polialdehído dextrano reticulado por el carboximetil de quitosano mediante la interacción de la base Schiff con el fin de mejorar la administración farmacológica en la terapia contra el cáncer. El proceso de carga del fármaco en la malla se realizó mediante la sinterización de un pequeño profármaco molecular y la doxorubicina modificada con

adamantano (AD-DOX). La sinterización del fármaco se realizó mediante un enlace benzoico-imina débil al ácido presente en el área tumoral [91]. El hidrogel resultante fue expuesto a un pH 5,8 asemejándose a la acidez presente en los tumores, logrando debilitar el enlace entre el benzoico-imina y promover la liberación de DOX sobre el in situ. Demostrando su capacidad de suministro de fármacos en la terapia contra el cáncer gracias a su biocompatibilidad, capacidad de carga-liberación de fármacos y biodegradabilidad luego de ser expuesto a la acidez tumoral. Otro ejemplo es un reciente estudio donde S. Lehnert y sus colegas diseñaron un hidrogel de quitosano con propiedades termosensibles a un cierto pH, dando la oportunidad de gelificarse con el aumento de la temperatura luego de ser colocado de manera intratumoral. El hidrogel fue recargado con la camptotecina, donde fue liberada en el área tumoral, luego de que la malla fuera capaz de hincharse, debido a su capacidad de absorber agua. La liberación sostenida del fármaco produjo una alta inhibición tumoral. La camptotecina es un inhibidor de la enzima topoisomerasa (replicador de la cadena de ADN) conduciendo a la ruptura de la cadena de ADN lo que provoca la muerte celular por falta de la auto reparación [92].

Guiándose de las investigaciones anteriores, un grupo de científicos diseñaron un hidrogel de quitosano con propiedades termosensibles similares. Donde el mismo es capaz de gelificarse con el aumento del pH y temperatura en el in situ. En este caso la malla micro porosa, fue recargada con el fármaco DOX. El hidrogel resultante fue colocado de manera intratumoral, desencadenando una liberación sostenida del fármaco y evitando la difusión equivocada por el torrente sanguíneo. Luego de determinar su efectividad en la entrega de fármacos, implementaron el mismo hidrogel acompañado con el suministro de la vacuna viral vaccinia, donde lograron desencadenar un fuerte efecto antitumoral continuó a todos los ratones tratados con la terapia combinada hasta 70 días después de ser colocado. En

comparación con la monoterapia que después de la exposición al tumor, la supervivencia de los ratones portadores de tumores se prolongó drásticamente y el tumor residente volvió a desarrollarse [93]. Por otro lado, enfocados en hidrogeles inteligentes, un grupo de científicos logran desarrollar un hidrogel capaz de gelificarse rápidamente con el aumento de la temperatura del sitio. Para el diseño de este hidrogel utilizaron un polisacárido natural (quitosano) actuando como matriz inyectable y favorezca el crecimiento celular mediante sus propiedades biocompatible, no inmunogénico y alta biodegradabilidad. Del mismo modo se le añadió un metabolito a la solución para aumentar sus propiedades gelificantes y termosensibles, siendo así capaz de gelificarse al momento de llegar al sitio objetivo, con el aumento de la temperatura corporal de 37°. El metabolito incrustado en la malla, permitió la formación de microporos permitiendo encapsular los linfocitos infiltrantes de tumores. El hidrogel resultante fue colocado de manera inyectable en el tejido canceroso ubicado en unas ratas de laboratorio, donde determinaron: que el hidrogel logra gelificarse de manera rápida luego del aumento de la temperatura en el sitio, los linfocitos encapsulados en el gel son capaz de proliferarse y migrar fuera de la malla al sitio objetivo, promoviendo la inhibición de un gran porcentaje de las células dañinas después de la aplicación [94].

Recientemente para mejorar la quimioterapia tumoral, Raza y sus colaboradores, logran diseñar e implementar un hidrogel peptídico FER-8, compuesto básicamente por cuatro aminoácidos: la lisina, fenilalanina, arginina y el ácido glutámico. En donde la fenilalanina aporta propiedades sensitivas al pH, permitiendo la reticulación para formar hidrogeles. Por otro lado, cuando este hidrogel entra a condiciones ácidas, el autoensamblaje se rompe y el gel se convierte en una solución. Debido a las propiedades que ofrece este sistema, el equipo recarga la malla con paclitaxel, para luego colocarlo de manera inyectable dentro del tumor.

Donde gracias a su sensibilidad al pH descrita anteriormente, logra liberar el fármaco de manera directa, al entrar en un ambiente ácido, desencadenando un efecto antitumoral provocado por el fármaco [95].

2.6.3.3 Hidrogeles conformados por enlaces moleculares.

Aprovechando las interacciones moleculares que nos ofrecen algunos biomateriales, es posible desarrollar hidrogeles de bloques mediante interacciones covalentes de copolímeros de poli(ϵ -caprolactona- co- lactida)-poli(etilenglicol)-poli(ϵ -caprolactona- co -lactida) acoplado con oligómero de sulfametazina sensibles a la temperatura y al pH. Este hidrogel gel frente a un pH 7,6 y una temperatura 37°C logra pasar a la fase sol-gel, formando una malla micro porosa capaz de encapsular el fármaco paxlitacel. Con el aumento del pH 8,0 en el área tumoral, el bloque de hidrogel logra degradarse y libera el fármaco de manera directa, permitiendo un descenso en el tamaño del tumor expuesto a la liberación. El hidrogel resultante logró liberar el fármaco de manera sostenida durante 1 mes de manera localizada, donde el mismo se disolvió y se absorbió en el fluido corporal, circulando sistémicamente por tumor con el resto del fármaco que aún contenía, permitiendo que el efecto terapéutico fuera mayor [96].

En la Universidad de Wuhan, diseñaron microcelas de hidrogel con diferentes conjugados polis(etilenglicol) (PEG) mediante enlaces de disulfuro. La red resultante fue cargada con el fármaco DOX, debido a sus propiedades de solubilidad, logrando interactuar con la malla formando enlaces de hidrógeno sin ser absorbidas. El hidrogel resultante desencadenó la liberación sostenida del fármaco, logrando llegar al núcleo celular del cáncer, promoviendo la apoptosis días después de su aplicación. Es importante mencionar que la liberación se dio mediante la reducción de las uniones de disulfuro, provocadas por el tejido tumoral sobre el hidrogel [97]. Otros hidrogeles aplicados en la terapia contra el cáncer, son

los novedosos geles que responden a la concentración de glutatión y al pH biológico. Estos sistemas están conformados por polímeros como el quitosano y grupos reactivos al glutatión. Estos mediante interacciones electrostáticas forman redes capaces de encapsular fármacos como el PTX y DOX. La malla resultante es capaz de reducirse al entrar en contacto con el glutatión y el pH del sitio del tumor, facilitando la liberación del fármaco y desencadenar un efecto antitumoral en el menor tiempo posible [98]. De igual manera los hidrogeles diseñados de sintetizados del diacrilato de Polietilenglicol (PEGDA) y de la poliamidoamina (PAMAM), permiten ser recargados con fármacos como la doxorrubicina y responder a estímulos duales; debido a que su estructura molecular está conformada por grupos sensibles al pH y disulfuros como grupos de enlaces reducibles. Esta propiedad permite el hinchamiento del hidrogel, ocasionando una liberación sostenida del fármaco al entrar en contacto con un pH 7,6 y una temperatura de 37°C, asemejándose a las características biológicas de un área tumoral. Este hidrogel puede usarse potencialmente como una red biocompatible, biodegradable y ser inyectada de manera intratumoral, para futuras aplicaciones de administración farmacológica contra el cáncer.

El grupo de Liang Ge, diseñaron un hidrogel peptídico, conformado por una red de componentes aminoácidos polares y no polares alternos, con cisteína en sus dos extremos y -I. DPPT- en el centro significativamente diferente. Estos compuestos en condiciones fisiológicas normales, son capaces de auto ensamblarse y formar nano fibras que se logran entrelazan entre sí para formar una red tridimensional para encapsular el fármaco PTX. El hidrogel resultante luego de ser colocado de manera intratumoral, fue capaz de liberar el fármaco de manera directa, debido a que la malla logra biodegradarse en condiciones de ligera acidez y alta concentración de glutatión que conforman el ambiente tumoral. La liberación

sostenida y directa del fármaco, generó un alto efecto antitumoral, evitando posibles fugas en el sistema biológico y disminuyendo los efectos secundarios que comúnmente ocurren al ser aplicados de manera tradicional [99]. En otro trabajo investigativo, desarrollan una solución mediante la sinterización del quitosano, logrando conformar un grupo de amino del glicol quitosano (GC) unido con el grupo carboxilo del Pluronic F 127 carboxilado; con el objetivo de formar micelas GC/PF; para ser recargadas con el fármaco doxorubicina (DOX). Las micelas resultantes logran unirse mediante uniones covalentes para formar hidrogeles inyectables. La malla conformada por las micelas recargadas, logran desprenderse y liberar el fármaco DOX al entrar en contacto con un bajo pH, luego de ser colocada de manera peritumoral en los ratones portadores del tumor H22 (una línea celular de carcinoma hepatocelular murino derivada de células tumorales hepáticas). Este efecto ocasionó la supresión del tumor, días después de ser colocado durante 3 veces [100].

2.6.3.4 Hidrogeles para pruebas farmacológicas.

En la universidad de Delaware, unos estudiantes desarrollaron un hidrogel de ácido hialurónico con el fin de crear un sistema de prueba farmacológica cancerígena. El HA se expresa altamente en tumores malignos, lo que permite ser un componente integral del microambiente de las células cancerosas metastásicas óseas. El HA al pasar a la fase sol gel es capaz de encapsular y promover la vida de células dañinas del cáncer de próstata. El hidrogel resultante promovió el aumento de las células dañinas durante los 7 días de cultivo. Para este estudio el hidrogel recargado con las células cancerígenas, se le suministró 3 fármacos (Camptotecina, Docetaxel, Rapamicina) y la camptotecina mostró un mejor efecto inhibidor de las células cancerígenas durante 24 horas de tratamientos; en cambio, se determinó que al combinar el Docetaxel y Rapamicina desencadenan un efecto necrótico más alto, que

utilizándola individualmente. Como resultado, demostraron que la malla de hidrogel presenta mejores propiedades para el análisis quimioterapéutico, en comparación del procedimiento de estudio tradicional donde se utiliza como base un plástico, ocasionando la muerte celular en un menor tiempo antes del estudio [101].

2.6.3.5 Novedosos hidrogeles derivados de fármacos y variación estructural.

En ciertas ocasiones, dentro del campo investigativo, han surgido nuevas propuestas que detallan la posibilidad de aplicar hidrogeles derivados de fármacos, así como variaciones estructurales en términos de tamaño, peso y forma, con el objetivo de mejorar su aplicación y distribución en áreas fisiológicas. Por ejemplo, un estudio realizado por Sung Lee y sus colaboradores busca optimizar el uso de hidrogeles en la terapia contra el cáncer, mediante un diseño con dimensiones reducidas tanto en tamaño como en peso.

Por su parte, Luo y sus colegas, a través de una revisión, mencionan que al combinar polisacáridos naturales como el quitosano y el ácido hialurónico (HA), se obtienen hidrogeles con excelentes propiedades biocompatibles y biodegradables. Estos compuestos son capaces de formar una estructura microporosa apta para ser cargada con nanofármacos como DOX o paclitaxel, lo que ofrece la posibilidad de ser utilizados en inmunoterapia contra el cáncer, reduciendo los efectos secundarios al atacar directamente las células dañinas [102].

Investigaciones posteriores han demostrado que los hidrogeles con mayor tamaño y peso no logran degradarse adecuadamente tras su aplicación. Para resolver este problema, un grupo de científicos desarrolló un nanogel utilizando un polímero de aminoéster uretano, el cual permite su gelificación mediante la sinterización de sus componentes internos. Esto da

lugar a la formación de microporos capaces de retener fármacos anticancerígenos como DOX. El hidrogel resultante fue aplicado sobre células cancerígenas, donde se desencadenó la liberación del fármaco a través de la degradación de la malla en respuesta al aumento del pH en el tejido afectado. Este hidrogel, de menor tamaño, logró degradarse completamente en un periodo de 12 días, suprimiendo las células dañinas en aproximadamente un 70% [103].

Basándose en estos hallazgos, otro grupo de científicos desarrolló dos tipos de hidrogeles de menor tamaño: uno con forma cúbica y otro con forma esférica. En esta ocasión, implementaron conjugados de PLG, los cuales son capaces de formar una red macroporosa mediante enlaces de hidrógeno. No obstante, la red resultante presentaba una estructura desordenada con poros demasiado pequeños para ser eficientemente cargados con fármacos. Para superar este inconveniente, se aumentó ligeramente el pH de la malla, lo que provocó un reordenamiento y expansión de los poros de la red. Los hidrogeles resultantes fueron cargados con el fármaco DOX, cuyas propiedades hidrofílicas le permiten interactuar con la malla sin ser absorbido, asegurando su liberación controlada.

Los hidrogeles con forma esférica lograron una mayor difusión sobre el tejido canceroso en comparación con los de forma cúbica, los cuales requieren una fuerza de adhesión tres veces mayor que la de una esfera para compensar la energía de deformación de la membrana en los bordes superiores del cubo. Los hidrogeles con forma cúbica presentan una barrera energética envolvente más alta en comparación con las esferas, lo que hace que estas últimas se internalicen más rápidamente. No obstante, ambos tipos de dispositivos cargados con DOX demostraron una citotoxicidad y una liberación del fármaco similares tras el aumento del pH en el sitio de aplicación (in situ), especialmente durante tiempos de incubación prolongados de 24 y 48 horas. Como resultado, se observó una citotoxicidad del tejido tumoral

del 50% y 90%, respectivamente. Estos hallazgos demuestran el potencial de ambos sistemas para ser implementados en terapias contra el cáncer dentro de un tiempo específico [104].

El interés de poder mejorar la administración dual de fármacos en la terapia contra el cáncer ha llevado a científicos a crear hidrogeles compuestos de nanopartículas micelares, que luego de ser gelificadas, se adhieren a otras nano partículas para crear un dominio con propiedades hidrofílicas e hidrofóbicas. El hidrogel resultante fue diseñado con diferentes conjugados de polietilenglicol formando dos grupos de micelas capaces de unirse y formar una red mediante la interacción covalente de sus compuestos internos. Las micelas con propiedades hidrofílicas son recargadas con el fármaco gemcitabina hidrofílica y las micelas con propiedades con propiedades hidrofóbicas son recargadas con la doxorubicina hidrofílicas. Este estudio demostró que la liberación de DOX y GCT pueden ajustarse mediante la irradiación de luz UV y las variaciones de temperatura, dentro de los núcleos de micelas. Demostrando la capacidad de aplicación en manera conjunta de medicamentos con distintas solubilidades para la terapia contra el cáncer [105].

Anteriormente, un grupo liderado por Soo-Chang proponen mejorar el suministro intravenoso del fármaco anticancerígeno docetaxel (toxina bacteriana). Sin embargo, el docetaxel tiene propiedades hidrofóbicas muy alta, por lo que es necesario la utilización de tensioactivos o disolventes orgánicos para su aplicación. Estos aditivos limitan la eficacia de la DTX, provocando una baja biodisponibilidad y algunos efectos secundarios. Para superar esta problemática, deciden desarrollar un hidrogel mediante la sintetización del conjugado de poli (órgano fosfaceno), permitiendo a bajas temperaturas, ser recargados con el fármaco DTX durante la fase sol. Esta solución es capaz de pasar a la fase gel, al momento de llegar in situ, con el aumento de la viscosidad por el aumento de la temperatura máxima del cuerpo (37

grados) luego de ser inyectada. En este estudio se demuestra que el hidrogel resultante es capaz de formarse al momento de llegar in situ gracias a sus propiedades termosensibles; se observa que después de una baja de temperatura es capaz de liberar de manera sostenida el fármaco; ocasionando un aumento en el porcentaje de la citotoxicidad en las células cancerígenas. Lo que comúnmente ocurriría durante la aplicación normal del fármaco de manera intravenosa, después de ser inyectada tres veces [106].

Para mejorar el suministro del Taxol, Yuan Gao y sus colaboradores diseñaron un hidrogel supramolecular mediante la sinterización del fármaco taxol sin comprometer su actividad farmacológica. El objetivo de este grupo fue crear una malla auto ensamblada mediante la unión molecular de taxol y un péptido fosforilado capaz de unirse a la tubulina y detener la mitosis. El hidrogel resultante puede biodegradarse lentamente en un medio acuoso, permitiendo un efecto anticancerígeno, de manera localizada mediante la desintegración del fármaco [107]. De igual manera, es posible diseñar un hidrogel mediante la sinterización del Taxol y los medicamentos a base de cisplatino, con el objetivo de generar pequeñas moléculas capaces de unirse mediante interacciones no covalentes, como los enlaces de hidrógeno o interacciones gel-carga. El hidrogel resultante logra una liberación sostenida con la biodegradación de la malla sobre el área objetiva, provocando un efecto antitumoral muy eficiente luego de ser colocado [108] [109].

También es posible convertir el fármaco oncológico citrato de tamoxifeno (TMC) en un vehículo prometedor para la liberación controlada del fármaco. Este hidrogel puede diseñarse mediante técnicas de hidratación y sinterización, dando como resultado productos con propiedades iónicas, los cuales pueden incorporarse en hidrogeles termosensibles, como el poloxámero, un copolímero de óxido de etileno y óxido de propileno. Dependiendo de la

cantidad de poloxámero utilizada en la fabricación de la malla, es posible ajustar el tiempo de gelificación, que oscila entre los 34 °C y 37 °C, asemejándose a la temperatura corporal [110].

El hidrogel resultante se gelifica en el área tumoral y desencadenó una liberación sostenida del TMC, gracias a que la malla es capaz de absorber una gran cantidad de agua en sus capas superficiales, lo que provoca el hinchamiento de los microporos de la red y la creación de canales para la liberación del fármaco. Los estudios realizados con este hidrogel demostraron una reducción del tamaño tumoral tras su aplicación, en comparación con el uso del TMC administrado de forma libre.

2.6.3.6 Aplicación de hidrogeles en la clínica

Ya en este punto, podemos decir que los hidrogeles son el mejor sistema para reemplazar o mejorar los diversos tratamientos contra los diferentes tipos de cáncer; pues, como es de esperar, muchos de estos estudios quedan en papel, sin lograr traspasar las barreras de exigencias científicas que permiten su aplicación en la clínica. Son muy pocos los hidrogeles que se han utilizado en la clínica para tratar el cáncer, algunos de ellos son:

2.6.3.6.1 Cáncer de próstata

El cáncer de próstata es una de las enfermedades más malignas que afecta a un gran porcentaje de la población masculina a nivel mundial. Como en otros tipos de cáncer, la radioterapia es una de las mejores opciones para el tratamiento curativo y control oncológico para dicha enfermedad; sin embargo, la técnica radioactiva implementada sobre el tejido canceroso, lo que afecta inevitablemente al recto, ocasionando efectos secundarios como: diarrea, incontinencia y, en casos graves, el sangrado rectal o ulceración [111].

Por la necesidad de reducir estos efectos secundarios, se han diseñado e implementado dispositivos espaciadores para reducir la radiación del tejido rectal, como es en el caso del desarrollo de recientes hidrogeles inyectables conformado por productos a base de colágeno, polietilenglicol (PEG) y ácido hialurónico. El SpaceOAR es un nuevo hidrogel inyectable, a base de polietilenglicol (PEG) diseñado para crear un espacio en el tejido rectal y la próstata con el fin de reducir la dosis de radiación que logran llegar al recto durante la radioterapia contra el cáncer de próstata [112]. Este hidrogel es colocado bajo ecografía, de manera ambulatoria utilizando anestesia local, donde el mismo se solidifica empujando la pared rectal a una distancia entre 7 y 15 mm de la próstata. Del mismo modo en diferentes aplicaciones clínicas, se logra observar la biodegradación de este hidrogel, aproximadamente a los 6 meses luego de su aplicación.

Por otro lado, recientemente la FDA aprobó la utilización del hidrogel Vantas, como un sistema recargado con histrelina, para su posterior liberación y administración controlada por difusión durante 12 meses luego de su aplicación [113]. Este hidrogel es colocado como un implante insertado por vía subcutánea en la parte frontal interna del brazo, con el objetivo de generar una terapia hormonal para aliviar los síntomas del cáncer de próstata. La implementación de Vantas en la clínica ha logrado disminuir el antígeno prostático específico (PSA), puesto que disminuye los síntomas comunes que se presentan durante el cáncer de próstata, de igual manera ayuda con cualquier otro tipo de terapia que se implemente para el tratamiento de este cáncer [114].

2.7 El cáncer de mama

De acuerdo con la OMS, el cáncer de mama es una enfermedad maligna de crecimiento anormal celular en las glándulas mamarias. Esta enfermedad se presenta frecuentemente en las

mujeres alrededor de todo el mundo. Con el diagnóstico temprano y el adecuado tratamiento, un gran porcentaje de los pacientes que lo padecen pueden alcanzar la curación total. En cambio, con la metástasis generalizada en otros órganos, es considerada incurable con las terapias disponibles [115]. En términos generales, se sabe que el cáncer de mama se origina por diversos eventos, como una mala transformación genotípica y epigenética en una sola célula. Posteriormente esta progresión celular es impulsada por la acumulación de otros cambios genéticos adicionales, deliberando una mayor expansión y selección clonal. Al avanzar los estudios biológicos en los últimos años se ha logrado una mejor comprensión sobre esta enfermedad a nivel celular, genómico y molecular.

2.7.1 Factores biológicos y no biológicos que presentan los pacientes con esta enfermedad.

Luego de haber determinado científicamente el primer caso de esta anomalía, surgen un sin número de estudios exhaustivos de expresión genética o no genética. Con el fin de comparar diversos carcinomas de mama in situ (invasivos y metastásicos) para así determinar las posibles variables que pueden dar origen a esta neoplasia [116].

2.7.2 Predisposición genética

Estudios determinan que las mujeres son más propensas a contraer esta enfermedad en comparación de los hombres. Donde el envejecimiento, cambios hormonales y la menopausia aumenta la posibilidad de padecer cáncer de mama. Olvidándonos de los riesgos presentes por un género; las últimas investigaciones han logrado recopilar un gran porcentaje de información, deduciendo que una mujer duplica su riesgo de contraer esta enfermedad si algún pariente (madre, hermana o hija) ha sido diagnosticada con este cáncer [117]. Un gran porcentaje de los cánceres de mama están relacionados con mutaciones genéticas heredadas de uno de los padres; donde la causa más común de cáncer de mama, es una mutación hereditaria

en el gen BRCA1 o BRCA2 [118]. Una mujer que presente alguna de esta mutación tiene un 70 % de probabilidad de desarrollar el cáncer a edad temprana o antes de cumplir los 80 años. Del mismo modo la mutación de algunos genes, como por ejemplo heredar 2 copias anormales del gen ATM, TP53, CHECK2, TEN, CDH1 o STK11 aumentan la probabilidad de desarrollar cualquier tipo de cáncer o tumor cancerígeno dentro de la mama [118].

2.7.3 Predisposición no hereditaria del cáncer de mama

Dejando atrás las mutaciones genéticas, un paciente puede desarrollar esta enfermedad, cuando ocurre ciertas afecciones benignas dentro la mama. Comúnmente las mujeres con mamas más densas tienen un menor riesgo de padecer cáncer de mama en comparación con las que tienen senos promedio [116] [119]. De igual manera se cree que las lesiones no proliferativas como (fibrosis y/o quistes simples, hiperplasia leve, adenosis, tumor filodes, papiloma único, ectasia ductal, fibrosis periductal, metaplasia escamosa y apocrina, calcificaciones relacionadas con el epitelio, otros tumores (lipoma, hamartoma, hemangioma, neurofibroma, adenomioepitelioma) o mastitis) aumentan el riesgo de padecer cáncer de mama. Del mismo modo, se sabe que el estilo de vida, el control de natalidad mediante uso excesivos de anticonceptivos, terapias de reemplazo hormonal (TRH), la menopausia, consumo excesivo de alcohol, sobrepeso u obesidad significativa, inicio temprano de la menstruación o interrupción de la menopausia después de los 55 años, la falta de actividad física y la exposición a la radioterapia a una edad temprana para la eliminación de cualquier cáncer son un alto factor de índice, para desarrollar cáncer de mama [116].

2.7.4 Origen del cáncer de mama a nivel celular

En el ser humano, se empieza a desarrollar el tejido mamario desde muy temprano durante la vida embrionaria. Es allí donde comienzan a aparecer una forma de red muy

ramificada de tubos epiteliales, incrustados dentro de un estroma complejo. Al nacer, el tejido mamario está conformado por más de 10 mil elementos ductales ubicados debajo del pezón y la aureola [120]. Durante la pubertad, la lactancia y el embarazo, las células y las vías de señalización celular en respuestas a los receptores de hormonas, inducen a cambios morfológicos importantes en la ramificación ductal de la mama. Debido a este complejo proceso celular, han surgido nuevas postulaciones donde relacionan la iniciación del cáncer de mama con el ciclo de jerarquía de las células madre y progenitoras entre el epitelio mamario, responsables de impulsar la morfogénesis y la homeostasis del árbol ductal.

Dentro de la glándula mamaria existe una pequeña porción de células madre mamarias (CSMa) no diferenciadas, con el fin de producir nuevas CSMa a través de la autorrenovación. Este complejo proceso da lugar a una variedad de células diferenciadas mediante nuevas divisiones [121]. Hoy se cree que el tipo de división asimétrica de células de las CSMa dan origen a las células progenitoras de la mama. De igual manera, estas células son encargadas de llevar a cabo el mantenimiento, la reparación y la regeneración de los tejidos mamarios. Como consecuencia al complejo papel que realizan las CSMa, han surgido nuevas teorías, las cuales buscan determinar el origen de las células cancerosas basadas en la observación de la similitud en reposición de los tejidos y el tumor génesis.

En términos más científicos esta teoría se basa en la comparación estructural de las células mamarias cancerígenas (CSC) y las sanas. Es importante mencionar que estas células y las que se diferencian a partir de ese punto residen en una cúspide [122]. Los últimos estudios describen que las CSMa, a diferencia de las células de repoblación mamaria, son capaces de adoptar características multipotentes en condiciones regenerativas y del mismo modo se

considera que las CSC podrían originar linajes de las células luminales y células basales que representan el principal linaje de la glándula mamaria.

Es indispensable mencionar que las células basales rodean la capa de las células luminales en la estructura de la glándula mamaria y las células luminales recubren el lumen de los conductos mamarios y los alvéolos [123]. Por ende, cuando se presenta el cáncer de mama, este complejo jerárquico es considerado como un posible derivado de un nicho de células cancerígenas; ya que la mayoría de los cánceres de mama surgen de los lobulillos o conductos mamarios. Sin embargo, en ocasiones el tumor se puede infiltrar en la piel o componentes de la pared torácica, como los músculos pectorales.

2.7.5 Desarrollo y progresión del cáncer de mama mediante las vías de señalización celular.

Científicamente sabemos que las vías de señalización celular permiten la intercomunicación entre las células y su entorno con el objetivo de promover un desarrollo biológico normal en el humano. Hoy día surgen nuevas teorías científicas donde postulan que estas mismas vías de señalización pueden estar alteradas genéticamente, secuestradas por células cancerosas y desreguladas. De este modo, se promueve el impulso a la proliferación, supervivencia y migración de dichas células cancerígenas dentro del tejido mamario [124]. En esta sección, describiré las vías de señalización predominantes que regulan el desarrollo normal de la glándula mamaria y sus afectaciones.

2.7.5.1 Vía de señalización ER y cáncer de mama ER/positivo

Esta vía de señalización está conformada por los receptores de estrógeno (ER) de membrana (acoplados a proteínas) y receptores nucleares de estrógeno (ERa,ESb). La principal función de esta vía de señalización es activar o reprimir la expresión de genes para mantener

la buena transducción de señales específicas del receptor a través de elementos exclusivos [125] [126]. Cuando existe una alteración irreparable, se genera un mecanismo mejor caracterizado, promoviendo una alta expresión de (ERa). Esta sobreexpresión promueve el crecimiento de las células tumorales de mama a través de la interacción con la ciclina D1 y es capaz de coordinar la transición del ciclo celular de la fase G1 a la S en muchas células cancerosas; de igual se cree que esta retroalimentación errónea en el ciclo celular, promueve una mayor resistencia a tratamientos específicos contra el cáncer [126].

2.7.5.2 Receptores HER2 y cáncer de mama HER2 positivo

Las vías de señalización celular del tejido mamario están conformadas por receptores del factor de crecimiento epidérmico humano (EGFR o HER) [127]. Donde HER2 es un receptor de la proteína tirosina quinasa, que consta de un dominio de unión a ligando extracelular, intracelular y de transmembrana [128]. La unión de ligandos y la posterior dimerización, logran estimular la fosforilación de residuos de tirosina en el dominio intracelular, provocando la activación de múltiples vías de señalización descendentes; como es el caso de las vías de la proteína quinasa. La sobreexpresión de la proteína del receptor HER2, induce la proliferación y progresión del cáncer de mama [129]. Esta afección celular, ha permitido el estudio para el desarrollo de nuevas terapias dirigidas, con el fin de unirse a moléculas específicas de las vías de señalización, para inhibir la progresión del cáncer.

2.7.5.3 Vías de señalización de las proteínas Wnt/catenina en el cáncer de mama

Las proteínas Wnt/catenina son un conjunto de proteínas glicosiladas que desempeñan un papel fundamental en diversos procesos del desarrollo humano, incluido el desarrollo de la glándula mamaria y el tumor génesis mamario [130]. Los ligandos que conforman estas proteínas, se unen a los receptores de la membrana celular frizzled y LRP, atenuando la

ubiquitinación de *deb-catenina* y *porb-TrCP*. Sin embargo, cuando existe una mala expresión genética durante este proceso, provoca una sobreexpresión de proteína *deb-catenina*; dando como resultado la producción de adenocarcinomas muy agresivos; aumentando el desarrollo y prolongamiento del cáncer de mama [131]. Recientes estudios enfocados en mejorar la terapia contra esta ginecomastia buscan activar molecularmente los receptores inhibidores (*DKK* y *SFRP*) de la señalización de *Wnt*, con el fin de promover la supresión tumoral mediante la degradación de los derivados de la *catenina*, logrando impedir la transcripción de oncogenes dirigidos contra la *catenina* [132].

2.7.6 Clasificación y estudios del cáncer de mama según su patología

Comúnmente el cáncer de mama puede presentarse en diferentes áreas de la mama como el tejido intermedio, los conductos o los lobulillos. Así que dependiendo de las células específicas que conforman el área afectada, esta neoplasia se puede dividir en dos grupos: los sarcomas, que se consideran uno de los tipos de cáncer más raro que puede afectar una de las mamas. Este cáncer normalmente se origina en el estroma de la mama, afectando los miofibroblastos y las células de los vasos sanguíneos.

Los carcinomas surgen del componente epitelial de la mama, afectando el tejido celular que cubren los lobulillos y los conductos terminales responsables de producir leche. Sin embargo, en muchos de los casos el desarrollo de un tumor dentro de la mama puede estar compuesto por diferentes tipos de células.

La mayoría de las afecciones cancerígenas en una mama son del tipo carcinoma, donde dependiendo de sus características patológicas y área comprometida se determinará a qué grupo pertenece: no invasivos, invasivos y metastásicos, del mismo modo se podrá brindar un diagnóstico y selectividad de tratamiento [133].

2.7.6.1 Cáncer de mama no invasivo

El Carcinoma ductal (DCIS) o carcinoma intraductal: Es el tipo de cáncer no invasivo más común presente en los pacientes. Este cáncer se desarrolla dentro de conductos internos de producción de leche. Sin embargo, este carcinoma tiene un alto potencial de convertirse en un cáncer invasivo, por lo que el diagnóstico temprano y un régimen de tratamiento adecuado puede evitar un desarrollo de un futuro cáncer invasivo [133].

2.7.6.2 Cánceres de mama invasivos o infiltrante

Este tipo de cáncer está conformado por células cancerosas, que son capaces de originarse en el tejido mamario y propagarse por los lobulillos y los conductos mamarios hacia el estroma mamario circundante. De esta manera, logra obtener un gran potencial para propagarse a otras partes del cuerpo, como los ganglios linfáticos u otros órganos, promoviendo una metástasis al área que llega [119]. dependiendo del tejido y células involucradas, los cánceres de mama invasivos se pueden dividir en:

2.7.6.2.1 Cáncer de mama ductal invasivo (CDI) y carcinoma lobulillar invasivo (CLI)

Aproximadamente el 80% de todos los cánceres de mama que afectan a los pacientes, están conformados por carcinomas ductales invasivos y carcinomas lobulillar invasivos. Estos tipos de cánceres se pueden subdividir en: carcinoma tubular de mama, carcinoma medular de mama, carcinoma mucinoso de mama, carcinoma papilar de mama y carcinoma cribiforme de mama. No obstante, ambos carcinomas presentan características patológicas distintas [119]. Los lobulillares crecen como células dispuestas individualmente, en filas o en láminas, y tienen aberraciones moleculares y genéticas distintivas a los carcinomas ductales. Los carcinomas ductales y lobulillares pueden tener diferentes pronósticos y opciones de tratamiento, por ende,

es muy importante diferenciarlos, para poder determinar un sistema de tratamiento adecuado [133].

2.7.6.2.2 Cáncer de mama metastásico

Denominados como cánceres de mama en etapa IV o avanzados, son cánceres de mama que se presentan en etapa ya avanzada y se han logrado propagar a otros órganos del cuerpo [133]. Comúnmente estos tipos de cánceres se pueden encontrar en los ganglios linfáticos de la axila o en sitios distantes como el pulmón, el cerebro, el hígado, y los huesos.

Este carcinoma invasivo es tan perjudicial que tiene la capacidad de reaparecer e invadir otra parte del cuerpo después de haber sido extirpado o tratado. Aún no se sabe con claridad, el posible riesgo de recurrencia; ya que esta patología varía de persona en persona y de la estructura molecular del tumor. Se sabe que el 30% de las mujeres que presentan este cáncer, desarrollará una forma metastásica en una etapa temprana luego de haber sido diagnosticado [119].

2.7.7 Subtipos de cáncer de mama a nivel molecular

Realizando un estudio más exhaustivo sobre el cáncer de mama, se comprende que esta afectación engloba un grupo fenotípicamente de diversas enfermedades. Dependiendo de la expresión genética se han podido identificar varios subtipos distintos de cáncer de mama, que han ayudado a promover la selección de una posible terapia específica [133] [119].

2.7.7.1 El cáncer de mama luminal A/Normal

Este tipo de cáncer comúnmente afecta el 40 % de los pacientes que han sido diagnosticados con cáncer. Esta anomalía genética a nivel molecular es positiva para el receptor de estrógeno (ER) y/o receptor de progesterona (PR), negativo para HER2 y un

marcador bajo de proliferación de células tumorales (Ki-67) [119]. Debido a su crecimiento lento, tiende a ser menos agresivo y responde normalmente a terapias hormonales.

2.7.7.2 El cáncer de mama luminal B

Este subtipo de cáncer no es muy común en pacientes diagnosticados con cáncer de mama. Molecularmente es positivo a los receptores ER y/o PR positivo, HER2 positivo o HER2 negativo y alto (Ki-67); al contrario del cáncer luminal A. Esta variación es de crecimiento mucho más rápido y su diagnóstico tiende a ser un poco desfavorable [119] [133].

2.7.7.3 El cáncer de mama enriquecido con HER2

De igual manera que el cáncer luminal b, representa un pequeño porcentaje de pacientes diagnosticados con cáncer. Este se caracteriza por la ausencia de la expresión de los genes ER y PR, con una alta expresión de los grupos de genes HER2; normalmente su crecimiento es más acelerado y su diagnóstico tiende a ser el peor; pero puede tratarse con éxito con quimioterapias dirigidas a la proteína HER2 [133].

2.7.7.4 El cáncer de mama triple negativo (TNBC)

Este subtipo de cáncer de mama se caracteriza por ser negativo a la expresión de los receptores ER, PR y HER2. Donde su principal anomalía es la expresión de una mutación genética de BRCA1. Esta variación de cáncer de mama, normalmente se presenta en mujeres menores de 40 años de origen africano. Debido a su rara anomalía tiende a ser muy agresivo en comparación de los anteriores subtipos de cáncer, convirtiéndolo en uno de alto riesgo. La baja expresión de ER, PR, y HER2 limita su tratamiento no quirúrgico a la quimioterapia convencional [119] [133].

2.7.8 Estadios del cáncer de mama

Para lograr tener un mejor entendimiento médico, el cáncer de mama se ha dividido en estadios (etapas) con el fin de determinar hasta qué punto se ha logrado propagar dentro del tejido mamario o fuera del mismo. Esta técnica se basa en evaluar el tamaño del tumor, la extensión de la propagación a otras partes del cuerpo y otros factores clínicos; esta técnica permitirá seleccionar un régimen de tratamiento adecuado [134].

2.7.8.1 Cáncer de mama en estadio 0

Este término se implementa para cánceres no invasivos como el cáncer ductal in situ o lobulillar no invasivo. En este caso no existe indicio de células cancerígenas o células dañinas capaces de emigrar fuera de la zona afectada [135] [136].

2.7.8.2 Cáncer de mama en estadio I

Este término se utiliza cuando el cáncer de mama es invasivo y las células dañinas presentes en el área afectada son capaces de invadir el tejido mamario que lo rodea [136].

2.7.8.3 Cáncer de mama en estadio II

En esta ocasión el tumor de mama consta de un tamaño de más de 5 cm y es capaz de invadir o invadió tejidos cercanos al área afectada, como la piel que recubre el seno o los músculos que se encuentra por debajo; de igual manera pueden verse afectados los ganglios linfáticos [136].

2.7.8.4 Cáncer de mama en estadio III

Ya en este punto, la enfermedad está avanzada; el tumor ha crecido más de 5 cm o se ha propagado a los ganglios linfáticos cercanos o a los tejidos circundantes, como los músculos del pecho o la piel [132].

2.7.8.5 Cáncer de mama en estadio IV

Este término se utiliza cuando el cáncer es metastásico o avanzado, en otras palabras, se ha logrado propagar más allá del tejido mamario y de los ganglios linfáticos circundantes hacia otros órganos del cuerpo [136].

2.9 Hidrogeles como novedosas estrategias para el tratamiento del cáncer de mama

Un diagnóstico eficaz y temprano permite seleccionar un régimen de tratamiento adecuado. Es indispensable resaltar que las terapias utilizadas para contrarrestar esta enfermedad, van desde la cirugía, quimioterapia o la radioterapia, tratamiento que afectan de manera directa la salud del paciente que se este tratado. Para mejorar las terapias contra el cáncer de mama en una universidad de Hebei, surge un grupo de estudiantes que proponen la erradicación de la recurrencia y la metástasis del cáncer de mama mediante la eliminación del flujo nutrientes al área afectada. Este grupo diseña un hidrogel como dispositivo único para el transporte de una enzima biológica. En esta ocasión, diseñaron un hidrogel compuesto de colágeno bovino reticulado, con polímeros de poli dopamina y fibroína de seda. Esta solución presenta características fotosensibles a la iluminación NIR, dándole al sistema la capacidad de desencadenar una liberación sostenida del agente activo incrustado dentro de la malla, una vez haya sido expuesta a la radiación. El hidrogel resultante fue cargado con la enzima trombonita, la cual es capaz de generar una reacción biológica que inhibe los vasos sanguíneos, evitando el flujo constante de los nutrientes que alimentan las células cancerígenas. Este grupo se enfocó en colocar el hidrogel sobre el restante del tejido, que queda después de la extirpación de un

tumor de cáncer de mama en las ratas de laboratorio. Como resultado, el grupo determinó que dicha irradiación cumplía diversas funciones: eliminar las células cancerígenas mediante el aumento de la temperatura generado por la absorción directa de los rayos, y al mismo tiempo, desencadenar la liberación de la trombonita, independientemente del grosor del tejido que la recubriera. Por otro lado, la liberación de la trombonita provocó trombosis en la mayoría de los vasos sanguíneos que llegaban al sitio de aplicación (in situ), logrando interrumpir el suministro constante de nutrientes. El grupo concluyó que, 78 días después de la aplicación, el tejido dañino había sido eliminado en aproximadamente un 80%. La implementación de este hidrogel podría representar una mejora significativa en los diferentes tratamientos contra el cáncer de mama [137].

Natalie Artz y su grupo de trabajo, diseñan un hidrogel para mejorar la terapia cancerígena de baja demanda. Para el diseño de la malla unieron un polímero de dendrómetro y un polisacárido complejo llamado dextrano. Estos dos compuestos son capaces de interactuar entre sí de manera nano molecular y formar un gel. El dextrano presente en la red tridimensional, es capaz de interactuar con los compuestos orgánicos tisulares, dando como resultado una mayor adhesión y una degradación lenta de la red sobre el tejido afectado con las células cancerígenas. Este hidrogel fue colocado en diferentes tejidos de manera in vitro asemejándose a los órganos en la vida real. El grupo determinó que dependiendo del lugar colocado así mismo será la interacción y adhesión del mismo sobre el tejido. Después de demostrar su capacidad de adherencia, biocompatibilidad y degradación, cargaron el mismo con nano láminas de oro recubiertas con ADN y un antimetabolito. El hidrogel resultante logró una liberación sostenida de la antimetabolito sobre el in situ. La entrega del antimetabolito fue capaz de silenciar la proteína 1 de resistencia a múltiples fármacos anticancerígenos,

revirtiendo la resistencia a la quimioterapia antes del tratamiento [138]. El anterior grupo, observando las excelentes propiedades del hidrogel que habían diseñado, proceden a recargar la red con otro antígeno para ser aplicado en la terapia contra el cáncer de mama. Este grupo mediante una publicación científica describen que el potencial terapéutico de las moléculas de ARN (miARN (miR)) en el cáncer está limitado por la falta de vehículos de administración eficientes. Es aquí donde ellos toman la iniciativa de diseñar otro hidrogel utilizando el mismo compuesto anterior conformado por dextrano y dendrímero; solo que esta vez, añadiéndole ARN. Este sistema permite la administración local tanto del portador como de la carga, mientras se forma una fuerte adhesión al tejido tumoral. El ARN está conformado internamente por tres hélices, donde una de ellas está compuesta por el antígeno supresor de tumores miARN (miR). El hidrogel resultante fue expuesto a diferentes condiciones (pre)clínicamente relevantes, incluida la temperatura, el pH y la presencia de urea. Estas condiciones son capaces de desnaturalizar y disociar las cadenas ARN. Es importante mencionar que la malla frente a estas condiciones presenta una alta estabilidad evitando una liberación repentina y descontrolada del compuesto biológico. Luego de determinar el excelente funcionamiento del hidrogel, pasaron a implementarlo en ratas de laboratorio cargada de células tumorales de cáncer de mama. El hidrogel demostró una alta biocompatibilidad y degradación de la red sobre el tejido tumoral como consecuencia de las interacciones moleculares de la cadena triple de ARN que conforman la red y el in situ. Mientras se da esta interacción empieza la liberación sostenida del antígeno (miARN) sobre las células dañinas, logrando el aumento de la expresión de un miR supresor de tumores. 24 h después de su aplicación, fue capaz de inhibir el miR oncogénico responsable de la progresión y proliferación del tumor de mama. Logrando así

promover una inhibición eficiente y sostenida de la progresión del tumor, con casi un 90% de reducción del tamaño días después de la implantación del disco de hidrogel [139].

Normalmente al diseñar un hidrogel para ser aplicado en algún tipo de terapia se busca que el material implementado pueda ayudar al efecto terapéutico deseado. Un ejemplo de esto, es un estudio realizado en la Universidad de Montreal, donde un grupo de estudiantes diseñan un hidrogel utilizando como biomaterial principal el quitosano. En este estudio, informan que el quitosano presenta influencias antitumorales sobre las células inmunitarias o inflamatorias, provocando la activación de células inhibidoras del crecimiento para diferentes células tumorales. Este biomaterial tiene la propiedad de ser neutralizado con una sal catiónica, permitiendo su gelificación con el aumento de la temperatura al momento de llegar al área objetiva. El hidrogel resultante fue cargado con el paclitaxel (un potente fármaco utilizado en la quimioterapia para la supresión de las células dañinas del cáncer de mama). Este hidrogel fue colocado sobre el tejido tumoral extraído de las ratas de laboratorio, siendo capaz de: ser inyectado de manera intramural, gelificarse al llegar a la temperatura de 37° presente en el tejido tumoral y desencadenar una liberación sostenida de paclitaxel en un 32% después de 17 días de la aplicación. Este sistema mostró una marcada inhibición del crecimiento tumoral, lo que comúnmente ocurriría aplicando cuatro inyecciones intravenosas de Taxol. Los resultados demostraron que este hidrogel es capaz de ser aplicado para el mejoramiento del tratamiento quimioterapéutico en el cáncer de mama [140].

En el 2019, un grupo de científicos desarrollaron un hidrogel mediante la combinación de un polímero natural y uno sintético, con el fin de mejorar la quimioterapia de manera oral. Como se mencionó en otras revisiones, este grupo también detalló que la administración de fármacos convencionales causan diferentes efectos secundarios en el paciente que se está

tratando, por ejemplo, muchos de los fármacos administrados oralmente se distribuyen de manera rápida por los diferentes órganos y un pequeño porcentaje llegan in situ. Para mejorar este tratamiento, este grupo diseña una malla injertando el ácido acrílico con la proteína la zeína, con el fin de formar un hidrogel biocompatible, biodegradable capaz de degradarse lentamente y de manera continua con el pH fisiológico del área objetiva. Durante la degradación, el hidrogel resultante es capaz de interactuar con los grupos ácidos de las células dañinas del cáncer de mama promoviendo la liberación constante del fármaco y promover un efecto apoptótico en un 90%, durante una liberación continua días después de la aplicación [141]. Recientes estudios han demostrado que es posible desarrollar hidrogeles compuestos de nanofibras de celulosa, combinados con alginato y pectina para formar una red macro porosa mediante la interacción intramolecular de los diferentes grupos de hidroxilo, carboxilo y carbonilo que conforman la malla. La malla resultante es capaz de retener el fármaco 5-FU y ser liberado al entrar en contacto con el ambiente tumoral, promoviendo la apoptosis celular del cáncer de mama, horas después de haber sido colocado [142]. Es importante mencionar que el fármaco de quimioterapia 5-fluorouracilo (5-Fu), se utiliza en el tratamiento de varios tipos diferentes de cáncer, incluido el cáncer de mama. Comúnmente este fármaco es aplicado por vía intravenosa directamente en el torrente sanguíneo, se sabe que este método de aplicación desencadena un sin número de efectos secundarios en el paciente. Investigadores del Instituto Nacional de Tecnología Sardar Vallabhbhai y la Universidad de Strathclyde logran diseñar un hidrogel iónico con un líquido iónico (IL) basado en un aminoácido colina llamado ([Cho][Gly]) y un ácido graso oleico (OA) como potenciador de la penetración química. Este equipo logra con éxito el suministro transdérmico del 5-FU directamente sobre la mama de ratas de laboratorio afectadas por el cáncer de mama. El IL conformado por la

maalla permite mejorar la disolución del fármaco al entrar en contacto con los fluidos biológicos y el OA aumenta la penetración del fármaco mediante la pared epitelial de la mama. Este sistema logró la desintegración consecutiva de las células cancerígenas conformadas por el área tumoral [143]. En el 2019 un grupo de científicos desarrollan un novedoso sistema de administración del fármaco 5-fluorouracilo, utilizando como vehículo transportador un hidrogel, conformado por sinterizados de polietilenglicol y carboxilato. Con el fin de formar enlaces moleculares con el ácido fólico (FA) añadido. Este ácido recubre las nanopartículas de oro, cargadas con el fármaco anticancerígeno. El hidrogel resultante fue puesto a prueba sobre el tejido tumoral del cáncer de mama, permitiendo una liberación sostenida del fármaco como consecuencia de la interacción e internalización del ácido fólico en las células tumorales, provocando la apoptosis celular. Este efecto se logró en un tiempo de tratamiento de 27 días luego de haber sido aplicado [144].

Poco a poco podemos ver que los hidrogeles presentan una infinidad de propiedades que puede ser manipulada al momento de su diseño; que van desde la capacidad de responder al cambio de la temperatura, permitiendo la gelificación o solubilidad de la solución en un determinado tiempo, el aumento de recepción foto lumínica incrustando materiales sensibles a cierto tipo de luz y la capacidad de variar una respuesta ante el pH frente al área objetiva. Recientemente una investigación desarrollada por Fan y sus colaboradores diseñan un hidrogel magnético a base de quitosano, con el objetivo de mejorar la termo quimioterapia sinérgica enfocada en la prevención de la recurrencia del cáncer de mama. La maalla resultante se construyó mediante la base de Schiff que permite enlaces dinámicos manteniendo la rotura y la regeneración dentro del entorno acuoso de la red. Ellos, utilizando esta propiedad molecular, recargaron la red con nanoanillos ferromagnéticos de óxido de hierro mejorando sus

propiedades termosensibles y al mismo tiempo poder ser recargada con el fármaco DOX. La solución resultante fue colocada de manera intratumoral, pasando a la fase sol-gel con el aumento de la temperatura fisiológica de las ratas estudiadas. Este sistema logró liberar y difundir de manera selectiva y profunda el fármaco DOX, como consecuencia de la degradación de la malla ocurrida con una variación del pH en el sitio objetivo. De igual manera este sistema permitió un aumento de la temperatura sobre el tejido canceroso mediante la absorción de la radiación de un campo electromagnético alterno absorbidos por los nano anillos de hierro incrustados en la red, siendo capaz de promover la necrosis celular dañina de las ratas portadoras con tumores del cáncer de mama, durante 3 días después de su aplicación. Con este sistema se evita una irradiación directa de los tejidos sanos cerca del ínsito y una difusión dispersa del fármaco por el flujo sanguíneo [145]. Un estudio muy similar fue desarrollado por Yu Zhang y sus colaboradores donde diseñan un hidrogel supramolecular magnético con el objetivo de erradicar la recurrencia del cáncer de mama, después de ser extraído quirúrgicamente. Para este diseño utilizaron el polietilenglicol unido al óxido de hierro con el objetivo de crear una malla sensible a campos electromagnéticos. A la malla resultante se le añadió un Hexa sacárido derivado de la glucosa, logrando crear una solución micro porosa, para encapsular el fármaco DOX y PTX. La solución resultante fue colocada localmente en el tejido tumoral del cáncer de mama luego de ser extirpado de las ratas de laboratorio. Donde luego fueron expuestos a la radiación de una bobina magnética refrigerada por agua. El óxido de hierro conformado por la malla logró inducir el aumento de la temperatura para generar un gel; del mismo modo al pasar el rango de temperatura lograban romper las uniones de la malla provocando su degradación y liberando los fármacos. Esto ocasionó la muerte de las células dañinas días después de ser colocadas en el sitio objetivo [146]. De igual manera es

indispensable mencionar que los materiales implementados durante el desarrollo de un hidrogel, adicionan diferentes características que proporcionan mejoras en la adhesión y degradación del sistema. Un ejemplo de esto, es el desarrollo de un hidrogel inyectable iónico conformado por gelatina y Laponite (Gel-Lap), recargado con clorhidrato de gemcitabina (GEM), un agente inmunomodulador aprobado por la FDA. Este sistema permite la liberación directa de la gemcitabina sobre el área afectada por el cáncer de mama triple negativo. El laponite conformado por la malla permite interacciones electrostáticas red-fármaco. Este compuesto logra la degradación de la malla al entrar en contacto con iones específicos del área tumoral, permitiendo una liberación constante del fármaco. Este efecto induce un aumento en la inmunomodulación, permitiendo reducir las células T reguladoras (Tregs) en un gran porcentaje. Lo que puede mejorar la eficacia de la terapia celular inmunitaria in vivo en tumores sólidos [147].

Myung-Haing Cho y sus colaboradores demuestran la posibilidad de implementar un hidrogel termosensible aplicado sobre el cáncer de mama. En un anterior estudio explican que el hidrogel de poloxámero acoplado al ácido linoleico presenta propiedades anticancerígenas, bioadhesión, biodegradabilidad, liberación sostenida de fármacos y pasar a la fase sol gel en una temperatura fisiológica de 37° al momento de ser colocado en el in situ. En este caso recargaron el hidrogel con un fármaco anticancerígeno muy aplicado en las quimioterapias en conjunto a un silenciador génico. Este compuesto fue liberado sobre el tejido extirpado de unas ratas de laboratorio portadoras del cáncer de mama. La liberación continua del silenciador genético y del fármaco DOX sobre el tejido dañino, permite a la malla interactuar con el ambiente cancerígeno, provocando una inhibición de las proteínas encargadas de aumentar las células dañinas y promover la apoptosis celular. Con este método lograron una supresión de

un 80% del tejido canceroso días después de la aplicación [148]. Desarrollando hidrogeles sensibles a la temperatura un grupo de estudiantes de la universidad Nacional de Kangwon, diseñaron un hidrogel de ácido hialurónico reticulado con selenio y dopamina para la terapia quimio fototérmica del cáncer de mama. La malla principal fue diseñada con ácido hialurónico con el fin de ser reticulada con selenio (Se) e inducir enlaces covalentes de los grupos de HA-dopamina (HD) frente a un ambiente alcalino y reaccionar con los grupos funcionales de HA. El Se ha sido ampliamente utilizado para la quimio prevención y como agente anticancerígeno contra muchos tipos de tumores malignos. Por otro lado, este compuesto dentro de la malla, permite que la red resultante pueda ser recargada con verde de indocianina (ICG), con el fin de ser liberada y mejorar sus propiedades foto receptivas. El hidrogel resultante fue inyectado de manera intratumoral, donde luego de ser irradiado con luz NIR, la ICG incrustada y liberada permitía la absorción directa de los rayos, aumentando la temperatura y una posterior degradación de la malla. Este efecto indujo a la hipertermia leve del cáncer, ocasionando la apoptosis celular de las células dañinas y disminución significativa del tumor de mama portado por las ratas de laboratorio con bajos índice de efectos secundarios [149]. De igual manera enfocados en las terapias foto lumínicas Wenguang Liu y su grupo de trabajo logran implementar un hidrogel supramolecular sensible a la temperatura, conformado por polímeros de (norte-acriloil glicinamida-co-acrilamida) y (PNAm) con el objetivo de crear una malla mediante enlaces de hidrógeno, para ser recargada con nanopartículas de oro recubiertas de polidopamina (PDA) (AuNP) y doxorubicina (DOX). El hidrogel resultante es capaz de pasar a la fase sol aplicándole una temperatura elevada antes de ser aplicado, y pasar a la fase gel luego de que la temperatura bajara al ser colocada en el área intratumoral. De igual manera la luz NIR absorbida por las nanopartículas de oro incrustadas en la malla, permiten aumentar la

temperatura de la red, provocando la degradación de la misma y liberando el fármaco DOX que se encontraba recubierto por la polidopamina. Como consecuencia este hidrogel presenta excelentes propiedades moldeadoras, para ser aplicado como una mama plastia reconstructiva para el estudio fototérmico, mientras se ataca con fármacos el área tumoral [150]. Otro estudio similar fue desarrollado en la Universidad de Shenzhen donde diseñaron un hidrogel con el fin de desencadenar una liberación sostenida y controlada de fármacos mediante la irradiación de la luz NIR. El hidrogel está conformado por nanohojas de agarosa de bajo punto de fusión y fósforo negro PEGilado (BP) con el objetivo de aumentar sus propiedades fotosensibles. Los rayos inducidos por la NIR, son absorbidos por las BP dando como resultado la hidrólisis y la posterior fusión del hidrogel; permitiendo una la liberación controlada de doxorubicina (DOX) sobre las células dañinas. Con este sistema se puede lograr con precisión una liberación controlada y sostenida de fármacos para erradicar los cánceres subcutáneos de mama y melanoma. Este hidrogel es altamente biodegradable y fácilmente excretado a través de la orina después del tratamiento, lo que resulta prometedor para su traducción clínica [151].

Los hidrogeles también permiten ser diseñados combinando diferentes respuestas a estímulos externos, con el fin de actuar de manera eficaz en un menor tiempo. Aquí Yadollah Omidi y sus colaboradores desarrollaron un hidrogel dual para la terapia contra el cáncer de mama. Para el diseño de la malla, utilizaron el quitosano con una fuente de fosfato para mejorar sus propiedades sensitivas al pH y a la temperatura; la solución resultante fue recargada con el fármaco DOX, donde la misma es capaz de encapsularlos y retenerlos a una cierta temperatura-pH y liberarlos en otra. El hidrogel resultante fue colocado de manera in vitro sobre un nicho de células del cáncer de mama, donde en solución acuosa demostró la capacidad de retener los fármacos en una temperatura = 37 °C y 40° C aun pH 7,4 o 5,5 mediante el hinchamiento por

sus interacciones moleculares y promover la liberación constante en una temperatura por encima de esta. La liberación del fármaco ocurre por el rompimiento de los puentes de hidrógenos y a la evaporación del agua que conforma la malla con el aumento de la temperatura. Este efecto induce el colapso de la malla, promoviendo la biodegradabilidad y permitiendo que DOX llegue de manera directa al tejido dañino, ocasionando la apoptosis celular en un 90% después de 9 días de aplicación [152]. De igual manera para el suministro de DOX, Xu y su grupo de trabajo bajo un informe, demostraron la posibilidad de crear nanogeles a base de poli(clorhidrato de alilamina), ácido formilfenilborónico y alginato de sodio, con propiedades sensibles al Ph. Los nanogeles fueron recubiertos con membranas de células cancerígenas para aumentar su biocompatibilidad, en el área tumoral. Por otro lado, este sistema fue recargado con el fármaco DOX para generar un efecto antitumoral. Los nanogeles resultantes fueron puestos a prueba sobre el área tumoral del cáncer de mama; como resultado, mostró una estabilidad a un pH 7,4 y oxidarse rápidamente a un pH 5,0 para liberar DOX de manera directa [153].

Otro estudio enfocado en la erradicación del cáncer de mama, informa la posibilidad crear una solución compuesta por poli (N-isopropilacrilamida) injertado en carboximetilquitosano, para formar un compuesto de poli(CMCS- g -NIPAAm). Con el objetivo de desarrollar una solución altamente sensible al aumento de la temperatura y disminuir el tiempo de gelificación. La unión de estos compuestos forma una malla micro porosa capaz de encapsular el fármaco 5-fluorouracilo, para ser liberado en ratas de laboratorio portadoras del cáncer de mama. Es importante mencionar que la liberación del fármaco, se logró mediante el hinchamiento de la red, variando los compuestos internos que conforman la malla. A una mayor concentración de NIPAAm permite un hinchamiento de la malla a un pH

= 2,1 y una temperatura de 25 °C y a una mayor concentración de CMCS da paso al hinchamiento de la red a un pH de 7,4 y a una temperatura de 37 °C [154]. De igual para el suministro farmacológico cancerígeno un reciente grupo de científicos diseñan un exitoso hidrogel, mediante la implementación del quitosano y agentes de reticulación como el β -glycerophosphate (β -GP) y el termo gel pluronic® f-127. De esta manera logran cargar el fármaco (5-fluorouracilo) durante la formación del hidrogel, garantizando la distribución homogénea del fármaco. Este sistema permite la inyectabilidad de manera directa al área afectada al estar presente en estado líquido frente a la temperatura ambiental y posterior gelificación debido al aumento de la temperatura presente en el área corporal. El pH corporal presente in situ ocasionó el hinchamiento y degradabilidad de la malla desencadenando la liberación sostenida y directa del fármaco, prolongándose en un tiempo de 30 días sobre el área afectada por el cáncer de mama. De esta manera se logró la apoptosis celular luego de haber pasado las 72 horas después de su aplicación. Del mismo modo, las ratas de laboratorio estudiadas presentaron una gran disminución de efectos secundarios en comparación de implementar por sí solo el fármaco de manera intravenosa [155].

Las propiedades biocompatibles de los hidrogeles, permiten la carga de material biológico para ser implementado en la terapia génica. Como es el caso de Haiyun Song y su equipo de trabajo, donde desarrollan un parche de hidrogel conformado por alcohol polivinílico, reticulado con sintetizados de bromobencilo y tetrametilpropano sensibles al oxígeno, logrando crear una malla capaz de interactuar y retener la desmetilasa 1 específica de lisina (LSD1) y el fármaco 5-FU. El parche resultante fue colocado en el tejido canceroso del cáncer de mama, portado por las ratas de laboratorio, donde la malla inició su estado de oxidación al entrar en contacto con el oxígeno del área tumoral, permitiendo la liberación de

la lisina y el fármaco 5-FU. La LSD1 logró regular epigenética mente el cambio de las células iniciadoras de tumores mediante la autorrenovación a la diferenciación, rehabilitando su quimio sensibilidad. Es allí donde entra en función el fármaco, provocando la muerte celular del tejido canceroso [156]. Otro grupo de investigación, logro desarrollar un hidrogel mediante la sinterización de copolímeros termosensibles inyectables de poli (ácido láctico-co-ácido glicólico)-b- poli (etilenglicol)-b - poli (ácido láctico- co- ácido glicólico) (PLGA-PEG-PLGA), con el objetivo de formar una malla microporosa para recargar el anticuerpo Herceptin y ser liberado con la biodegradación de la malla como consecuencia a una disminución de la temperatura al llegar in situ [157]. Este sistema demostró su eficacia al liberar el anticuerpo de manera localizada durante 80 días luego de su única aplicación, algo jamás antes visto. De igual manera, logro la supresión de las células dañinas del cáncer de mama durante todo el periodo de liberación, evitando fugas del anticuerpo. De esta manera se disminuyen los efectos secundarios y la recurrencia del cáncer de mama luego de una intervención quirúrgica.

Una interesante investigación demuestra la capacidad de diseñar un hidrogel radioactivo para mejorar la braquiterapia. Abraham Rubinstein y sus colegas, diseñan la malla mediante la unión del quitosano y GA con el objetivo de aumentar la biodegradabilidad del quitosano y formar una red microporosa. Este sistema fue recargado con I-norcolesterol, obteniendo un hidrogel radioactivo. El mismo fue implantado en el área afectada por el cáncer de mama, luego de la extracción quirúrgica. Este hidrogel permitió una radioterapia localizada, evitando afectar a los tejidos sanos cerca del in situ, del mismo modo el compuesto radioactivo logro liberarse con la oxidación de la malla, ocasionada por la reacción del oxígeno generado por la irradiación local y los compuestos internos de la malla. Este efecto logro que el

compuesto radioactivo viaje de manera más directa a la resección tumoral, previniendo la recurrencia del tumor y la diseminación metastásica [158].

En diferentes ocasiones, he mencionado que los hidrogeles nos ofrecen un sin número de propiedades que nos permiten implementarlos en diversas aplicaciones; como es un reciente estudio donde diseñan un hidrogel de hidroxietiloquitosano, con el fin de crear un sistema lo más parecido al microambiente de la matriz extracelular. Este hidrogel permite mejorar el tumor génesis de las células del cáncer de mama mediante su libre circulación dentro de los microporos del hidrogel. El hidrogel resultante se diseñó con el fin de estudiar de manera biológica el proceso cancerígeno y la selección adecuada de los diferentes quimios fármacos frente los diversos carcinomas mamarios existentes. Este sistema permitirá la selección y régimen adecuado de fármacos anticancerígenos para tratar un paciente de manera eficaz [159].

CAPÍTULO III

MARCO METODOLÓGICO

3.1 Metodología de Revisión Bibliográfica

Con el objetivo de alcanzar, realizar una revisión y recopilación exhaustiva de datos enfocados en los diversos tratamientos tradicionales y futuristas aplicados para tratar el cáncer de mama. En esta ocasión el enfoque se dirigió en distinguir y analizar la literatura científica enfocada en la aplicación de los sistemas de tratamiento tradicionales y los hidrogeles para tratar el cáncer de mama.

1. Búsqueda y selección de datos: para la búsqueda y selección de datos utilicé bases de datos web como son: Google, Google académico, Web of Science, PubMed, sci-hub, para respaldar una cobertura plena de la literatura científica y biomédica.
2. Estrategia de Búsqueda: Las palabras clave incluyeron términos como "hidrogeles", "cáncer de mama", "sistemas de tratamientos", "revisión científica", entre otros.
3. Descargue y traducción de la información: Luego de la búsqueda de las diferentes postulaciones relacionadas con el tema, se descargó los diferentes artículos científicos con el fin de archivar y registrar la información ya utilizada; por otro lado, cada artículo o postulación científica fue traducida con el fin alcanzar una mejor comprensión de la información.
4. Criterios de inclusión y exclusión: en esta ocasión se seleccionó revisiones, artículos o postulaciones científicas enfocadas directamente con temas relacionados a los tratamientos aplicados para tratar el cáncer de mama y la aplicación de hidrogeles para tratar el cáncer de mama o algún tipo de cáncer relacionado con el tema. Se excluyó información no directa o no relacionada con el tema tratado, con el objetivo de discernir de manera eficaz una información más detallada y relevante.
5. Proceso de Evaluación: Primeramente, se tomó en cuenta la selección y revisión del título, el resumen y por último la revisión completa de la información presentada por las diversas postulaciones científicas. La implementación de este

método permitió la selección adecuada de la información que contribuye al desarrollo del enfoque seleccionado.

6. Extracción y Síntesis de Datos: La extracción de datos se llevó a cabo mediante la revisión exhaustiva de los resúmenes, desarrollo de los temas y resultados de las diferentes postulaciones científicas seleccionadas. Estos datos fueron leídos y analizados de manera detallada con el fin de detectar y seleccionar la información necesaria que aporte al enfoque pertinente.

CAPÍTULO IV

ANÁLISIS DE DATOS

En este capítulo se muestra de forma ordenada y relacionada; con los parámetros, métricas y criterios que permitieron realizar los distintos métodos de investigación para la recopilación de datos postulados en las diversas investigaciones.

4.1 Sistemas de tratamiento contra el cáncer de mama

Cuando existe un diagnóstico claro y eficaz, se podrá determinar de forma individual la mejor opción de tratamiento para el paciente a tratar. Normalmente el plan de tratamiento dependerá del tipo de cáncer, la etapa, condición de salud del paciente y las características del tumor. Como he mencionado anteriormente los métodos de tratamiento aplicados para tratar el cáncer de mama son: cirugía, radioterapia, quimioterapia, terapia hormonal, terapia dirigida y, en algunos casos, inmunoterapia. Sin embargo, por el alto nivel de efectos secundarios que desencadenan estos sistemas de tratamiento, se están explorando nuevos métodos que permitan mejorar o sustituir dichos sistemas.

Tabla 1

Tratamientos tradicionales contra el cáncer de mama

En el campo médico existen algunas opciones disponibles de tratamientos contra el cáncer de mama, de las cuales, las más implementadas tradicionalmente por alcanzar un efecto terapéutico son:

Tratamientos tradicionales contra el cáncer de mama		
Tratamientos	Descripción	REF.
Cirugía	Esta terapia consiste en extirpar el tumor maligno/benigno del tejido mamario sano.	[160] [161].
Radioterapia	Este tratamiento consiste en irradiar el tejido mamario cancerígeno. Donde la mama es irradiada utilizando rayos X de alta energía u otros tipos de radiación. Su propósito es destruir las células cancerosas o impedir su multiplicación a otros órganos.	[160]
Quimioterapia	Se basa en la inyección o consumo oral de medicamentos para destruir o interrumpir la formación de nuevas células cancerígenas ubicadas en el tejido mamario. De igual manera es muy común utilizar este método cuando las células hayan logrado hacer metástasis en otras partes del cuerpo.	[160] [162].
Terapia con hormonas	También llamada terapia endocrina, es un tratamiento implementado para el cáncer de mama sensible a hormonas, permitiendo el retraso o la parálisis del desarrollo de tumores. Esta terapia logra bloquear la producción de hormonas generadas en el organismo o su acción en las células cancerígenas.	[160].
Terapia dirigida	Esta terapia consiste en suministrar diversos medicamentos con el fin de identificar las células cancerosas. Con este método se logra determinar la selección del medicamento adecuado para contrarrestar las células cancerígenas específicas.	[160].
Inmunoterapia	Consiste en el suministro de medicamentos para ayudar al sistema inmunitario de un paciente para combatir el cáncer de mama.	[160].

Los tratamientos presentados en la tabla 7 comúnmente son aplicados en conjunto para alcanzar un efecto terapéutico eficaz en el menor tiempo posible, disminuyendo el daño que se

pueda generar durante la aplicación de los mismos. A pesar de tener el mismo fin, cada uno cumple un proceso de aplicación diferente.

Tabla 2

Tipos de tratamiento quirúrgicos contra el cáncer de mama

Dentro de la tabla 1 se menciona la cirugía como tratamiento tradicional para tratar el cáncer de mama. Este tratamiento se ha convertido en uno de los principales procesos para tratar las diferentes neoplastias mamarias, ya permite extraer de raíz el tumor o tejido afectado por el cáncer.

Tipos de tratamiento quirúrgicos contra el cáncer de mama		
Procedimiento	Descripción	REF.
Biopsia	Regularmente antes de la extirpación del tumor se realiza una biopsia, extrayendo quirúrgicamente el ganglio linfático centinela. Se sabe que normalmente es el primer ganglio donde probablemente se disemine el cáncer desde un tumor primario. Se inyecta una sustancia radiactiva o un tinte azul cerca del tumor, donde el mismo fluirá desde los conductos linfáticos hasta los ganglios, con el fin de teñir las células del ganglio extraído quirúrgicamente para ser analizado y detectar células cancerígenas. En tal caso de no existir células cancerígenas se procederá a extirpar el tumor.	[163] [164]
Lumpectomia	También llamada cirugía de conservación de la mama es un procedimiento quirúrgico que consiste en extirpar el tumor cancerígeno y parte del tejido que lo rodea. Si el tumor se encuentra muy cerca de la pared torácica se extirpa parte del revestimiento. Sin embargo, no se extrae el tejido sano con el fin de conservar estéticamente la estructura de la mama.	[165]
Mastectomía Total	También denominada mastectomía simple, es un procedimiento quirúrgico con el fin de extirpar por completo la mama que esté afectada por el cáncer. De igual manera es posible extraer los ganglios linfáticos que se encuentran debajo del brazo, para realizar una biopsia y verificar la existencia de células cancerígenas.	[164] [166]
La mastectomía radical modificada	Procedimiento quirúrgico que consiste en extirpar toda la mama afectada por el cáncer y gran parte de los ganglios linfáticos de la axila. En algunos de los casos se deberá extraer el pezón, la areola y la dermis que recubre la mama	[164]

La tabla 2 presenta las diferentes maneras en las que se puede llevar a cabo la cirugía contra el cáncer de mama. Sin embargo, la selección de tratamiento dependerá del subtipo de cáncer de mama, grado de afección de la enfermedad y el objetivo quirúrgico. Por otro lado, después de haber realizado cualquier tipo de cirugía mamaria, se recomienda implementar otro sistema de tratamiento, con el fin de obtener un mayor efecto terapéutico.

Tabla 3

Radioterapia aplicada en el cáncer de mama

Como se describió en la tabla 2, es muy común que luego de aplicar cualquier proceso quirúrgico descrito en la tabla anterior, se deba implementar la radioterapia como tratamiento preventivo. Igual que la cirugía la radioterapia puede ser implementada de diferentes maneras, en la siguiente tabla se presentan los dos diferentes métodos de aplicación de este proceso.

Radioterapia aplicada en el cáncer de mama		
Procedimiento	Descripción	REF.
Radioterapia externa	Este tipo de tratamiento, consiste en irradiar el área de la mama afectada por el cáncer. Los rayos de alta potencia son irradiados desde el exterior, logrando quemar y destruir las células cancerígenas.	[167]
Radioterapia interna	También llamada braquiterapia, es un tratamiento local donde se procede a colocar un implante radioactivo dentro o lo más cerca del tumor, mediante la implementación de catéteres. Este método es utilizado cuando el objetivo es irradiar de manera directa el área afectada de la mama y no por completa.	[167]

Los métodos de radiación presentados en la tabla 3, deberán ser seleccionados de acuerdo al nivel de afección de la enfermedad, ubicación del tumor y objetivo del tratamiento. Por ejemplo, en algunos casos se puede lograr la destrucción total o disminución del tumor aplicando la radiación externa. En otros casos cuando el tumor está ubicado en áreas donde los rayos le es difícil llegar se deberá aplicar la radiación interna. Este último método de radiación es comúnmente implantado cuando se ha tenido que extraer quirúrgicamente el tejido canceroso, que haya afectado gran parte de la estructura mamaria, con el fin de erradicar o disminuir la recurrencia del cáncer en el área afectada.

Tabla 4

Quimioterapia aplicada para tratar el cáncer de mama

La quimioterapia es el tratamiento más recurrente aplicado para tratar los diferentes cánceres incluyendo el cáncer de mama. La quimioterapia nos brinda la oportunidad de ser aplicada de diferentes maneras, descritas en la siguiente tabla.

Quimioterapia aplicada para tratar el cáncer de mama		
Procedimiento	Descripción	RF
Oral	La quimioterapia sistémica consiste en la ingesta de fármacos anticancerígenos de manera oral. Estos potentes fármacos son digeridos y absorbidos mediante el sistema digestivo, para la exterminación de las células cancerígenas que se encuentren en el cuerpo (la mama).	[168]
Sanguínea	Otra manera de aplicar la quimioterapia sistémica, es aplicarla de manera inyectable. Los fármacos anticancerígenos son capaces de viajar por el torrente sanguíneo y eliminar las células cancerígenas de la mama.	[169]

Normalmente durante los procesos de tratamiento descritos en las tablas 2 y la tabla 3, son acompañados con un régimen quimioterapéutico con el fin de aumentar la eficacia terapéutica y evitar o eliminar que las células cancerígenas viajen a otras partes del cuerpo. El método de suministro quimioterapéutico dependerá de la necesidad terapéutica que se busque o de los fármacos implementados.

Tabla 5

Fármacos anticancerígenos aplicados contra el cáncer de mama.

Dentro de la química farmacológica aplicada contra el cáncer de mama, existen proteínas, fármacos y hormonas suministradas a consideración del tratamiento objetivo contra el tipo de cáncer a tratar. Comúnmente el suministro oral o sanguíneo de estos medicamentos desencadenan efectos secundarios, propios medicamentos descritos en la siguiente tabla.

Fármacos anticancerígenos aplicados contra el cáncer de mama.				
Tratamiento	Descripción	Fármacos	Efectos secundarios	REF.
Quimioterapia	Terapia sistémica citotóxica aplicada para la eliminación de las células cancerígenas en el tejido mamario.	Doxorrubicina (Adriamicina), Epirubicina (Ellence), Docetaxel, Paclitaxel, etc.	Los medicamentos del grupo de taxano podrían causar hipersensibilidad, neuropatía periférica, mialgias y artralgias. El docetaxel puede causar retención de líquido.	[170]
Terapia endocrina u hormonal	Terapia implementada para tumores de mama, con receptores de estrógeno positivos.	- Inhibidores de la aromatasa: Anastrozol (Arimidex), Exemestano (Aromasin), Letrozol (Femara). - Agonista de la hormona liberadora de gonadotropina: Goserelina (Zoladex). - Moduladores selectivos del receptor de estrógeno: Tamoxifeno.	El suministro de estos medicamentos podría ocasionar alopecia, vómitos, náuseas, mielo supresión e insuficiencia ovárica.	[171] [172]
Proteínas	Tratamiento implementado para el cáncer de mama con el objetivo de afectar la viabilidad del sistema inmune. Este tratamiento permitirá suprimir las células cancerígenas acelerando la apoptosis celular dañina.	Anticuerpo monoclonal: Trastuzumab (Herceptina).	- Infecciones - Diarrea - Estreñimiento - Ardor de estómago - Fatiga - Erupción en la piel - Dolor en el pecho - Dolor abdominal - Dolor de articulaciones - Recuento bajo de glóbulos rojos y glóbulos blancos.	[173]

Tabla 6

Procedimientos tradicionales de tratamiento para el cáncer de mama según la etapa diagnosticada.

Los procesos terapéuticos descritos en las tablas anteriores son aplicados de acuerdo con un diagnóstico determinado. Dentro del sistema médico se ha determinado o sugerido la manera en la que se debería abordar un proceso de tratamiento terapéutico contra los diferentes cánceres de mama, con el objetivo de alcanzar un efecto terapéutico deseado. En la siguiente tabla podremos observar las recomendaciones sugeridas para abordar algunos subtipos de cánceres de mama luego de su oportuno diagnóstico.

Procedimientos tradicionales de tratamiento para el cáncer de mama según la etapa diagnosticada					
Diagnóstico	Etapas	Tratamiento primario	Biopsia de ganglios	Terapia Adyuvante	REF.
Carcinoma lobulillar in situ	Etapas 0	Esta afección no está indicada para terapias locales ni sistémicas. Sin embargo, los pacientes deberán realizarse chequeos rutinarios más a menudo, para descartar el desarrollo de posibles cánceres a futuro.	N/A	N/A	[174]
Carcinoma ductal (DCIS)	Etapas 0	Tradicionalmente se realiza la cirugía conservadora de mama acompañada de una posterior radioterapia. Si el cáncer presenta un desarrollo más avanzado se recomienda la mastectomía.	N/A	N/A	[175]
Carcinoma invasivo temprano	Etapas I y II	Normalmente se realiza la cirugía radical modificada. Es importante mencionar que en los últimos años la cirugía de conservación de la mama ha logrado una mayor efectividad.	Biopsia del ganglio linfático centinela	Quimioterapia tradicional/ dirigida o terapia hormonal/Endocrina.	[176]
Carcinoma local avanzado no inflamatorio	Etapas III	Se recomienda realizar un pre tratamiento quimioterapéutico. Donde se busca reducir el tamaño del tumor y poder realizar la cirugía de conservación de la mama con una posterior radioterapia.	Dissección del ganglio linfático centinela. Si existen células cancerígenas se procederá a extraer el ganglio linfático anteroposterior.	Quimioterapia tradicional/ dirigida preoperatoria y terapia hormonal/Endocrina después de la cirugía.	[176]
Carcinoma local avanzado inflamatorio	Etapas III	De igual manera se recomienda realizar un pre tratamiento quimioterapéutico, con una posterior mastectomía y radioterapia.	Dissección del ganglio linfático centinela y aórtico.	Quimioterapia tradicional/ dirigida preoperatoria y terapia hormonal/Endocrina después de la cirugía.	[176]
Carcinoma inicial no recurrente	Etapas IV	Se deberá determinar cuál, y que se deberá tratar primero. En una primera instancia se emplea la radioterapia o la braquiterapia para el dolor óseo y el tumor.	N/A	Se puede considerar el uso de la quimioterapia endocrina o dirigida.	[177]
Carcinoma Recurrente	Etapas IV	Dependiendo del grado de afección se considerará la cirugía de conservación de la mama. En caso tal de no solucionar el problema se procederá a la mastectomía. En casos más desfavorables la afección no podrá ser operada.	Dissección del ganglio linfático aórtico.	Quimioterapia preoperatoria, seguida de quimioterapia postoperatoria.	[177]

En la tabla 6 se describen algunas de las recomendaciones comúnmente aplicadas para tratar los diferentes carcinomas mamarios. Podemos ver que el primer paso es el diagnóstico,

seguida de la selección adecuada del tratamiento. Por otro lado, podemos notar la ampliación conjunta de los sistemas de tratamiento descritos en la tabla 1, para tratar las diferentes neoplasias mamarias. Sin embargo, a pesar de ser los sistemas de tratamientos que han logrado alcanzar el efecto terapéutico deseado durante mucho tiempo, estos mismos desencadenan una infinidad de efectos secundarios en los pacientes tratados.

Tabla 7

Beneficios y efectos secundarios de las terapias adyuvantes aplicadas en el cáncer de mama

Beneficios y efectos secundarios de las terapias adyuvantes aplicadas en el cáncer de mama			
Tratamiento	Beneficios	Efectos secundarios	REF.
Quimioterapia y Terapia endocrina	Los beneficios son mayores en mujeres menores de 50 años.	Las mujeres mayores de 50 años pueden padecer efectos secundarios más agresivos. Esto es debido a las enfermedades que ya padecen, incluyendo la menopausia.	[178] [179]
	Medicamentos como el tamoxifeno beneficia a mujeres de todas las edades que tienen tumores sensibles al estrógeno positivo.	Comúnmente, se produce una reducción pequeña o moderada del recuento de glóbulos blancos entre 10 y 14 días después de cada ciclo de quimioterapia adyuvante. Del mismo modo la supresión del sistema inmune provoca fiebres recurrentes y la aparición de algunas infecciones sistémicas.	[180] [178]
	Existe la posibilidad de implementar esta terapia de manera combina, Endocrina/Quimioterapia.	La gran mayoría de las pacientes tratadas con quimioterapia adyuvante presentan problemas estomacales como el vómito y náuseas.	[181] [180]
	El fin de la quimioterapia neoadyuvante, es reducir localmente un tumor avanzado en la mama a uno operable.	El suministro de taxanos para tratar el cáncer de mama, causan neuropatía periférica tanto sensitiva como motora.	[101]
	Una terapia neoadyuvante puede reducir el tamaño de un tumor, permitiendo realizar una cirugía de conservación de la mama.	Medicamentos quimioterapéuticos utilizados en el cáncer de mama, podrían desencadenar un desorden hormonal provocando el aumento de peso en las mujeres tratadas.	[101] [182]
	En un primer lugar un cáncer positivo a receptores hormonales, pueden ser tratados con una terapia endocrina. Permitiendo una gran supresión de las células cancerígenas en el tejido mamario.	La implementación quimioterapéutica ayudante produce insuficiencia ovárica en un gran porcentaje de las pacientes jóvenes tratadas. En otros casos provoca la castración de los ovarios.	[183] [184]
	Se ha demostrado, que es posible frenar la libre progresión del cáncer de mama utilizando el tamoxifeno y quimioterapia concurrentes.	La insuficiencia ovárica, desencadena síntomas secundarios como: sequedad vaginal, dispareunia, depresión y alteraciones ósea como la osteoporosis.	[185] [183]
	Las terapias adyuvantes, pueden mejorar la operabilidad del tumor.	El suministro de medicamentos como la doxorubicina para tratar el cáncer de mama daña directamente el miocardio. Del mismo modo puede causar miocardiopatía.	[186] [187]
	Se pueden implementar medicamentos antagonistas. Con el fin de disminuir los efectos secundarios.	El suministro de antagonistas, pueden desencadenar otros efectos secundarios.	[188]
	La administración de estrógenos durante la terapia endocrina en mujeres con cáncer de mama alivian los síntomas de la menopausia. Del mismo modo se ha comprobado que previene a largo plazo la osteoporosis, enfermedades cardíacas o el desarrollo de un nuevo cáncer de mama.	Las pacientes tratadas con quimioterapia para el cáncer de mama, sufren fatiga moderada o severa.	[189] [190]
	No existe la suficiente evidencia que vincule la aparición de nuevos cánceres con el uso de medicamento quimioterapéuticos para tratar el cáncer de mama.	Recientes investigaciones demuestran que el tratamiento con ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo, se puede vincular con el riesgo de padecer leucemia mieloide aguda o mielodisplasia. Este riesgo aumenta cuando el suministro es durante un extenso periodo de tiempo	[191] [192]
	Las terapias adyuvantes, donde se suministra docetaxel/adriamicina/ciclofosfamida combinado. Se asocian con una mejor erradicación de la enfermedad.	Se ha estimado que el 70% de los supervivientes de cáncer de mama. Luego de haber sido tratado con quimio fármacos combinados; presentan un deterioro cognitivo. Donde las consecuencias son comúnmente en los dominios de atención, aprendizaje, memoria, y velocidad de procesamiento.	[193] [194] [195]
	Con el tratamiento quimioterapéutico en el cáncer de mama se busca proteger la estructura física de la mama. Con el objetivo de disminuir los efectos psicológicos en un paciente.	Ya se sabe que la implementación de la terapia adyuvante, desmejora la calidad de vida de los pacientes. desde afectar el correcto funcionamiento de algunos órganos, hasta la fatiga crónica.	[196] [183]
	El uso del tamoxifeno en las terapias contra el cáncer de mama, actúa como un antagonista del estrógeno.	El uso del tamoxifeno, podría ocasionar trombosis en mujeres premenopáusicas. Sin embargo, esta probabilidad es	[197] [198]

	De esta manera logra disminuir los posibles riesgos de recurrencia sistémica del cáncer de mama.	más recurrente o aumenta en pacientes con trastornos trombóticos.	
	Un anterior estudio demostró que el uso del tamoxifeno preserva la densidad mineral ósea. Donde, un minúsculo grupo tratado con este fármaco en la terapia contra el cáncer de mama presentó una disminución en la tasa de fracturas vertebrales o de cadera.	El uso del tamoxifeno puede aumentar la pérdida ósea en mujeres premenopáusicas. Debido a su actividad antagonista del estrógeno.	[199] [200]

Anteriormente, se ha mencionado la quimioterapia como uno de los tratamientos más utilizados para tratar el cáncer de mama. Sin embargo, el suministro continuo de quimio fármacos (ver tabla 5) además de la curación, pueden desencadenar una variedad de efectos secundarios que afectan la buena salud del paciente tratado. La tabla 7 nos brinda una mayor información sobre los diferentes beneficios y contradicciones que comúnmente se podrían desencadenar al aplicar la quimioterapia contra el cáncer de mama.

Tabla 8

Beneficios y efectos secundarios de la radioterapia aplicada en el cáncer de mama

Beneficios y efectos secundarios de la radioterapia aplicada en el cáncer de mama			
Tratamiento	Beneficios	Efectos Secundarios	REF.
Radioterapia	Se ha comprobado que la aplicación de la radioterapia en el cáncer de mama. Ha logrado prevenir la recurrencia locoregional después de una cirugía primaria.	Dependiendo del método y la dosis irradiada en la mama, puede afectar otros órganos como el tejido sano, pulmones y corazón.	[201] [202] [203]
	La radioterapia es más eficaz que la quimioterapia adyuvante después de la mastectomía o la cirugía conservadora de la mama.	El corazón es el órgano de mayor riesgo durante la radioterapia para el cáncer de mama. Cuando el cáncer se presenta en el lado izquierdo y las dosis irradiadas son altas, es común que se origine una isquémica cardiovascular.	[197] [204]
	Recientes estudios demuestran que los efectos secundarios de la radioterapia aplicada en el cáncer de mama, varían dependiendo de la edad y enfermedades que ya padezcan.	La radioterapia conduce a un aumento de la proporción de pacientes con fibrosis pulmonar y podría dar lugar a un mayor número de pacientes con linfedema.	[201] [205] [206]
	La mayoría de los efectos secundarios son de corta duración y desaparecen meses después de terminar el tratamiento.	Las complicaciones pulmonares como consecuencia de la radioterapia, generalmente se dividen en tempranas y tardías.	[206]
	Este método ha logrado excelentes resultados en pacientes que presentan positividad de células cancerígenas propagadas en los ganglios linfáticos. Del mismo modo esta acción evita el riesgo de metástasis a distancia.	La neumonitis es una afección pulmonar temprana originada por la irradiación de la mama. Esta afección se presenta tiempo después de haber completado el tratamiento y sus síntomas son tos seca, disnea y fiebre leve. En mujeres con mayor prevalencia de estos sistemas, deberán ser tratadas con corticoides para contrarrestarlos.	[201] [206]
	Nuevos métodos de radiación, como la radioterapia tridimensional conformada han logrado una disminución de la exposición a la radiación de los tejidos normales.	La fibrosis pulmonar es una afectación tardía por la irradiación de la mama. Comúnmente aparece años después de haber terminado el tratamiento. Los efectos secundarios son limitados, pero irreversibles en las funciones pulmonares.	[207] [201]
	La radioterapia permite un tratamiento directo al área afectada, variando sus ángulos y diferentes enfoques.	Se estima que un gran porcentaje de las mujeres son irradiadas para tratar el cáncer de mama. Comúnmente presentan secuelas en complicaciones del hombro y del brazo. Donde se destacan linfedema del brazo, neuropatía del plexo braquial y deterioro de la movilidad del hombro.	[204] [208]

	Comúnmente la radioterapia puede ser aplicada con otros tratamientos, como la terapia adyuvante. De esta manera se logra un efecto más eficaz, en afecciones muy avanzadas.	Se pueden presentar cambios estructurales del tejido mamario como el achicamiento, inflamación de la mama, cambio en el color de la piel, rigidez en hombros y dolor axilar.	[209] [210]
--	---	--	----------------

Analizando detalladamente la información de la tabla 8, se puede determinar un menor grado de efectos secundarios sistémicos a comparación de los presentes en la tabla 7. Podemos notar que la exposición alta y continua de rayos sobre la mama puede desencadenar efectos secundarios que giran en torno a cambios en los tejidos estructurales de la mama. Por otro lado, los efectos secundarios como el entumecimiento de los tejidos, ocasionan dolor en el área o miembros cercanos. Del mismo modo, en un mayor grado de riesgo se podrían afectar órganos cercanos como los pulmones.

Tabla 9

Beneficios y efectos secundarios de los tipos de tratamiento quirúrgicos contra el cáncer de mama

Beneficios y efectos secundarios de los tipos de tratamiento quirúrgicos contra el cáncer de mama			
Procedimiento	Beneficios	Efectos secundarios	REF.
Biopsia	Las biopsias son necesarias para descartar la existencia del cáncer o si existe el riesgo de que viaje y haga metástasis en otras partes del cuerpo.	Después de realizar la biopsia de ganglios linfáticos se pueden originar moretones, dolor leve y sangrado prolongado en el sitio de la biopsia. De igual manera si la paciente presenta un sistema inmune leve se puede presentar una Infección cerca del sitio de estudio.	[163] [164] [211]
Lumpectomia	Su principal beneficio es poder mantener la estructura y tejido sano de la mama. De esta manera se logra un menor impacto tanto físico como psicológico en el paciente tratado.	Luego de la extracción del tejido canceroso se puede presentar, sangrado, infección, dolor hinchazón temporal y mayor sensibilidad en el área afectada. De igual manera comúnmente se origina un tejido cicatricial duro, cambiando levemente la estructura y forma superficial de la mama. Es indispensable mencionar que se requiere de otros tipos de tratamientos luego de la cirugía, con el fin de evitar la recurrencia de la enfermedad.	[212] [165]
Mastectomía Total y La mastectomía radical modificada	Estos métodos permitirán, la erradicación total del cáncer mama que se encuentre distribuido por todo el tejido mamario, ganglios linfáticos y tejidos cercanos a la mama. Del mismo modo disminuirá el riesgo de recurrencia e invasión a otros órganos de la paciente. Es indispensable mencionar, que en muchos de los casos se podrá realizar una reconstrucción de la mama tiempo después de haber realizado la cirugía.	Normalmente es uno de los métodos de tratamiento con más efectos secundarios. Debido a que después de la extracción puede aparecer dolor intenso, que deberá ser tratados con analgésicos, sangrado, dolor y rigidez de brazo, hombro y pecho. De igual manera se presenta un cambio físico en la estructura interna, que se verá reflejada en el exterior de la forma de la mama. Este resultado es uno de los más prominente, ya que estudios han revelado que la psicología del paciente se ve muy afectada al verse frente a un espejo. Ocasionándole auto rechazo a su nueva apariencia física y temor al mostrarse frente a su pareja o personas íntimas. Este método elimina el cáncer del área, sin embargo, no garantiza la recurrencia del mismo. Por ende, se deberá realizar otros tratamientos posquirúrgicos,	[164] [166] [213] [214] [215] [216]

		como la terapia adyuvante y radioterapia, la cual desencadenaran otros efectos secundarios descritos en las tablas anteriores.	
--	--	--	--

En el análisis de la tabla 9, podemos determinar la cirugía como el método de tratamiento más eficaz y comúnmente utilizado para tratar el cáncer de mama, debido a que implementando este proceso se puede extraer de raíz el tumor o tejido canceroso. Sin embargo, presenta muchas afecciones en la estructura de la mama como cambios en el tamaño y la forma. Estos cambios generan efectos dañinos en la psicología del paciente frente a los cambios notables en el físico. Por otro lado, este sistema debe ser acompañado por la quimioterapia o radioterapia, antes o al finalizar el proceso. De esta manera se originan otros efectos secundarios.

Tabla 10

Aplicación de hidrogeles como novedosas estrategias para el tratamiento del cáncer de mama

El desarrollo de nuevas estrategias para tratar el cáncer de mama, han llevado a los científicos a aplicar los hidrogeles como novedosos sistemas para eliminar esta enfermedad en el menor tiempo posible y disminuyendo los efectos secundarios que desencadenan los sistemas tradicionales.

Aplicación de hidrogeles como novedosas estrategias para el tratamiento del cáncer de mama					
Formulación del hidrogel	Droga o agente activo	Características	Reflejos	Aplicación	REF.
Colágeno de bovino reticulado, con polímeros de poli dopamina y fibrina de seda.	Enzima trombina	Propiedades fotosensibles	Absorbancia de la luz NIR, con el fin de generar un aumento de la temperatura, para desencadenar la liberación de la trombina. Del mismo modo induce el calentamiento de las células cancerígenas promoviendo la apoptosis.	Colocado directamente en el resto del tejido, que queda después de la extirpación de un tumor de cáncer de mama en las ratas de laboratorio.	[137]
Injerto entre moléculas de ARN, un polímero de dendrómero y un polisacárido complejo llamado dextrano.	Moléculas miARN (miR), que conforman las hélices del ARN.	Sensible al pH y la temperatura.	Las moléculas de ARN son capaces de interactuar con el pH y temperatura del área tumoral. Permitiendo su adhesión, biocompatibilidad, desnaturalización y degradación de la malla. La desnaturalización de las cadenas de ARN permite la liberación y expresión de las moléculas de miARN supresoras de tumores.	Colocado directamente sobre una cargada de células tumorales de cáncer de mama en ratas de laboratorio.	[138]
Quitosano neutralizado con una sal catiónica	Paclitaxel	Sensitivo a la tempura	Alta biocompatibilidad, capaz de gelificarse al llegar al área tumoral. De igual manera libera de manera sostenida el paxlitacel, después de su degradación.	Colocado de manera inyectable, intratumoralmente.	[140]
Injerto del ácido acrílico con la proteína la zeína	Taxol	Sensible al pH	Alta mente biocompatible, capaz de degradarse lentamente frente al pH fisiológico. Es importante mencionar que el mismo puede ser recargado con cualquier tipo de fármaco anticancerígeno.	In vitro, sobre células dañinas del cáncer de mama.	[141]
Nano fibras de celulosa, combinados con alginato y pectina	5-FU	Sensible al pH y temperatura del área tumoral.	Es capaz de interactuar con el área tumoral y promover la liberación directa del fármaco.	Área tumoral del cáncer de mama.	[142]
Quitosano	Nanoanillos ferromagnéticos de óxido de hierro recargados con DOX	Sensible al pH, temperatura y propiedades magnéticas.	Este sistema logra liberar y difundir de manera selectiva y profunda DOX como consecuencia de la degradabilidad de la malla. Esto ocurre frente a la variación del pH en el sitio objetivo y el aumento de la	La solución resultante fue colocada de manera intratumoral en ratas de laboratorio.	[145]

			temperatura sobre el tejido mamario cancerígeno El aumento de la ocurre por la absorción de radiación de un campo magnético alterno, absorbidos por los anillos de hierro incrustados.		
Poloxámero acoplado a ácido linoleico	Fármaco DOX y un silenciador génico	Sensible a la temperatura fisiológica.	El hidrogel al degradarse frente al pH logra liberar el silenciador génico y el fármaco DOX.	Tejido tumoral del cáncer de mama, extirpado de ratas de laboratorio.	[217]
Ácido hialurónico reticulado con selenio y dopamina	Verde de indocianina (ICG).	Fotosensibilidad	La malla es capaz de absorber rayos de luz NIR ocasionando un aumento de la temperatura. Este efecto induce a la degradación de la malla, con una posterior liberación del fármaco.	Tumor de mama portado por ratas de laboratorio.	[149]
Polímeros de (norte-acrilóil glicinamida-co-acrilamida) y (PNAm).	DOX y nanopartículas de oro.	Foto sensibles y termosensibles.	El hidrogel es capaz de liberar las nano partículas de oro recubiertas con DOX, luego del aumento de la temperatura como consecuencia de la irradiación por luz NIR.	Área tumoral del cáncer de mama.	[150]
Quitosano con una fuente de fosfato.	DOX	Sensible a la temperatura y al pH.	Frente a un pH básico y una temperatura de 40°. Los puentes de hidrógenos que conforman la malla empiezan a deshacerse. De esta manera, se colapsa la malla provocando la liberación del fármaco sobre las células dafinas.	In vitro, en un nicho de células madre.	[152]
Nano hojas de agarosa de bajo punto de fusión y fósforo negro PEGilado(Bp)	DOX	Fotosensible a la luz NIR y a la temperatura.	El calentamiento inducido por la NIR, es absorbido por las BP dando como resultado la hidrólisis y la posterior fusión del hidrogel. Con este efecto se logra la liberación local del fármaco.	Tejido canceroso subcutáneo de mama y melanoma en ratas de laboratorio.	[151]
Poli (N-isopropilacrilamida) injertado en carboximetilquitosano	5-fluorouracilo	Altamente sensible a la temperatura y Ph.	Este sistema brinda la oportunidad de variar la cantidad de los compuestos que conforman la malla. Dependiendo de la variación el hinchamiento de la malla será a un pH y temperatura distinta. El hinchamiento de la malla desencadena la liberación del fármaco incrustado.	Ratas de laboratorio portadoras del cáncer de mama.	[154]
Nanogeles a base de poli(clorhidrato de alilamina), ácido formilfenilborónico y alginato de sodio recubiertas con membranas de células cancerígenas.	DOX	Sensible al pH	Este sistema es estable frente a un pH de 7,4 y logra oxidarse rápidamente a un pH 5,0.	Área tumoral de cáncer de mama.	[218]
Alcohol polivinílico, reticulado con sintetizados de bromobencilo y tetrametilpropano.	Desmetilasa 1 específica de la lisina (LSD1) y el fármaco 5-FU.	Sensible al oxígeno del área tumoral.	La malla entra en estado de oxidación al entrar en contacto con el oxígeno del área tumoral. De esta manera logra liberar la lisina y el fármaco 5-FU.	Tejido canceroso del cáncer de mama, portado por las ratas de laboratorio.	[156]
Copolímeros de poli (ácido láctico-co-ácido glicólico)-b- poli (etilenglicol)-b - poli (ácido láctico- co- ácido glicólico) (PLGA-PEG-PLGA	Anticuerpo Herceptin	Sensible a la temperatura.	El hidrogel logra biodegradarse con un descenso de temperatura, provocando el paso libre de los fármacos mediante la malla a la in situ.	Área tumoral del cáncer de mama, portado por ratas de laboratorio.	[157]
Quitosano y GA	I-norcolesterol	Radiactivo y sensible al oxígeno.	Este increíble sistema logra recibir directamente los rayos ionizantes durante la radioterapia. Con el fin de absorber y dirigir directamente los rayos al área afecta. Este efecto logra la oxidación de la malla ocasionada por el oxígeno emitido en la in situ.	Área afectada por el cáncer de mama, luego de la extracción quirúrgica, en ratas de laboratorio.	[156]
Poli(etilenglicol) unido a el óxido de hierro.	DOX y PTX	Sensible a la temperatura y campos electromagnéticos.	Este sistema logró degradarse luego de que la malla interna se rompiera por el aumento de la temperatura. Este efecto surge por la inducción térmica del óxido de hierro, frente a un campo magnético, generado por una bovina externa.	Este sistema fue colocado localmente en el tejido tumoral del cáncer de mama luego de ser extirpado del tejido de ratas de laboratorio.	[146]
Poli(etilenglicol) y carboxilato	DOX	Enlaces moleculares	Los compuestos internos de la malla, logran formar enlaces moleculares con el ácido fólico (FA) incrustado en la malla. El ácido fólico es capaz de formar enlaces moleculares con el área tumoral. Este efecto logra descomponer la estructura interna de la malla, provocando la liberación del fármaco al área objetiva.	Células tumorales del cáncer de mama, cultivadas en ratas de laboratorio.	[144]
Hidrogel iónico basado en un aminoácido colina y un ácido graso oleico (OA)	5-FU	Disolución y potenciador de penetración.	El IL conformado por la malla permite mejorar la disolución del fármaco al entrar en contacto con los fluidos biológicos y el OA aumenta la penetración del fármaco mediante la pared epitelial de la mama.	Desintegración consecutiva de las células cancerígenas conformadas por el área tumoral luego de su aplicación dentro de las glándulas mamarías de ratas de laboratorio.	[143]
Hidrogel inyectable iónico conformado por gelatina y Laponite (Gel-Lap)	Clorhidrato de gemcitabina	Interacciones electrostáticas	El laponite conformado por la malla permite interacciones electrostáticas red-fármaco. De igual manera este compuesto logra la degradación de la malla al entrar en contacto con iones específicos del área tumoral logrando desencadenar una liberación constante del fármaco.	La liberación del fármaco sobre el área tumoral induce un aumento en la inmunomodulación, permitiendo reducir las células T reguladoras (Tregs) en un gran porcentaje	[147]
Hidrogel de quitosano.	5-fluorouracilo	Sensible al pH corporal.	El pH corporal presente in situ ocasiona el hinchamiento y degradabilidad de la malla. De esta manera desencadena la liberación sostenida y directa del fármaco sobre el área objetiva.	Con la liberación sostenida del fármaco, se logra la apoptosis celular. Después de haber pasado 72 horas posterior a su aplicación.	[155]
Hidrogel de hidroxietilo quitosano	N/A	Matriz extracelular	El objetivo de este hidrogel es crear un ambiente lo más parecido a la matriz extracelular para la supervivencia y proliferación de las células tumorales.	Este hidrogel permite la tumorigénico, ayudando a estudiar de manera biológica el ciclo celular cancerígeno. De igual manera permite la selección y régimen adecuado para tratar las diferentes neoplasias mamarías.	[159]

La tabla 10 nos muestra, la gran disponibilidad y estrategias que nos brindas los hidrogeles para tratar el cáncer de mama. Del mismo modo los hidrogeles permiten atacar directamente el área objetiva mediante la interacción que existe entre el sistema y el cuerpo. Por otro lado, la excelente estructura de los hidrogeles brinda un ambiente adecuado para ser recargados con fármacos, agentes activos y agentes estimulantes como nano anillos de oro o

hierro, con el fin de aumentar o crear otros métodos de liberación del fármaco sobre el área objetiva; mejorando su efecto terapéutico.

4.2 Resultados obtenidos mediante el análisis de la información presente en las tablas anteriores.

Normalmente durante cualquier proceso de tratamiento para tratar cualquier tipo de enfermedad en un largo lapso de tiempo, es común que surjan efectos secundarios. Especialmente cuando se busca tratar enfermedades graves como es el cáncer.

Tabla 11

Efectos secundarios de los diferentes sistemas para el tratamiento para el cáncer de mama

Efectos secundarios de los diferentes sistemas para el tratamiento para el cáncer de mama													
Sistemas de tratamientos	Mareos	Nauseas	Pérdida de peso	Debilidad	Vomito diarrea	Perdida de cabello	Afección a otros órganos	Cambios morfológicos de la mama	Rechazo por el cuerpo	no Liberación controlada	Depresión	Auto rechazo físico	REF.
Radioterapia							X						[201] [202] [203] [209]
Cirugía							X	X			X	X	[163] [164] [212]
Quimioterapia	X	X	X	X	X	X	X				X		[178] [180]

Terapia endocrina	X	X	X	X	X	X	X				X		[101] [182]
Hidrogeles									X	X			[219] [142] [220]

Tabla 11 En la tabla anterior se describen algunos efectos secundarios más comunes presentados durante la aplicación de los sistemas de tratamiento contra el cáncer de mama. Sin embargo, la quimioterapia y la terapia endocrina desencadenan un mayor número de efectos secundarios; debido al viaje de los fármacos por todo el cuerpo. Por otro lado, la cirugía presenta más efectos secundarios en el ámbito psicológico.

La radioterapia contra el cáncer de mama es comúnmente implementada como refuerzo después de una cirugía y en ocasiones acompañada de la quimioterapia para lograr el efecto terapéutico deseado. De esta manera los efectos secundarios aumentan.

El principal objetivo de los hidrogeles es evocar un efecto terapéutico directo al área afectada. De esta manera los efectos secundarios disminuyen, por ende, este sistema es muy prometedor para ser aplicado contra el cáncer de mama en busca de lograr alcanzar un efecto terapéutico eficaz sin deteriorar la salud del paciente tratado. Sin embargo, es indispensable mencionar que estos prometedores sistemas también podrían presentar efectos secundarios. Aunque generalmente los efectos secundarios que presentan estos sistemas, giran en torno a la estructura y material con que fue elaborado. Debido al gran avance científico en el campo de la bioenergía, ha permitido el mejoramiento de estos sistemas, mediante la creación de hidrogeles híbridos, donde dan la oportunidad de tener una mejor estructura y una alta

compatibilidad con los tejidos vivos. De esta manera se ha logrado la disminución de los efectos secundarios [221].

Debido a las diferentes ventajas que nos brindan los hidrogeles para tratar el cáncer de mama, es de mucha importancia llevar a cabo un análisis más detallado sobre las oportunidades que estos novedosos sistemas nos pueden ofrecer.

Tabla 12

La capacidad que tiene un sistema para ser suministrado de diferentes maneras, lo coloca en uno de los más prometedores para tratar cualquier tipo de enfermedad. En esta ocasión analizaremos los diferentes métodos de suministro que no ofrecen los hidrogeles.

Método de administración de los hidrogeles

Método de administración de los hidrogeles							
Nº	Hidrogel	Oral	Injectable	Radiológica	Quirúrgica	Epitelial	REF.
A.	Colágeno de bovino reticulado, con polímeros de poli dopamina y fibroína de seda.		X	x			[137] [222] [223]
B.	Injerto entre moléculas de ARN, un polímero de dendrómero y un polisacárido complejo llamado dextrano.		x				[138] [224] [225]
C.	Quitosano neutralizado con una sal catiónica.		x				[140] [226]
D.	Injerto del ácido acrílico con la proteína la zeína.	x					[141] [227]
E.	Nano fibras de celulosa, combinados con alginato y pectina		x				[142] [228] [229]
F.	Quitosano.		x	x			[145] [230] [231]
G.	Poloxámero acoplado a ácido linoleico.		x				[232] [217]
H.	Ácido hialurónico reticulado con selenio y dopamina.		x				[149] [233] [234]
I.	Polímeros de (norte-acrilolil glicinamida-co-acrilamida) y (PNAm).		x	x			[150]
J.	Quitosano con una fuente de fosfato.		x				[152] [235]

							[236] [237]
K.	Nano hojas de agarosa de bajo punto de fusión y fósforo negro PEGilado(Bp).		x		x		[238] [239] [153]
L.	Poli (N-isopropilacrilamida) injertado en carboximetilquitosano.		x				[154] [240] [241]
M.	Nanogeles a base de poli(clorhidrato de alilamina), ácido formilfenilborónico y alginato de sodio recubiertas con membranas de células cancerígenas.		x				[218] [242]
N.	Alcohol polivinílico, reticulado con sintetizados de bromobencilo y tetrametilpropano.		x				[156] [243] [244] [245]
O.	Copolímeros de poli (ácido láctico-co-ácido glicólico)-b-poli (etilenglicol)-b - poli (ácido láctico- co- ácido glicólico) (PLGA-PEG-PLGA).		x				[157] [246] [247]
P.	Quitosano y GA.		x	x	x		[156] [248]
Q.	Polietilenglicol unido al óxido de hierro.			x			[146] [249] [250] [251]
R.	Polietilenglicol y carboxilato.			x			[144] [252] [253] [254]
S.	Hidrogel iónico basado en un aminoácido colina y un ácido graso oleico (OA).					x	[143] [255]
T.	Hidrogel inyectable iónico conformado por gelatina y Laponite (Gel-Lap).		x				[147] [256]
U.	Hidrogel de quitosano.		x				[155]

El análisis de la tabla 12 nos demuestra que hidrogeles son comúnmente aplicados de manera inyectable (intra tumoralmente), sin embargo, el diseño y objetivo que se le otorgué al hidrogel permite ser aplicado de diferentes maneras, con el fin de evocar un efecto terapéutico específico. Por ejemplo, el hidrogel P de la tabla anterior, debe ser aplicado de 3 maneras diferentes. Esto es debido al objetivo que se le ha otorgado. Este hidrogel debe ser colocado Intra tumoralmente luego de la cirugía de extracción de ganglios linfático, con el fin de absorber de manera directa los rayos NIR sobre el área afectada, así permitiendo mejorar su efecto terapéutico. Los hidrogeles A,F,I K de la tabla permiten su aplicación de dos diferentes maneras, con el objetivo de alcanzar el efecto terapéutico deseado de manera directa.

Los demás hidrogeles no son menos efectivos, sino que atacan el cáncer de mama de una sola manera, haciendo que el efecto terapéutico disminuya o que el grado de afección de la enfermedad a tratar, sea menor.

Tabla 13

Luego del análisis relacionado a las ventajas de administración de los hidrogeles presentadas en la tabla 12, es de mucha importancia determinar qué tipo de cáncer se pueden tratar con la aplicación de estos sistemas.

Tipos de cancers tratados con hidrogeles

Tipos de cancers tratados con hidrogeles					
Nº	Hidrogel	Triple negativo	Sensible a hormonas	HER2 +	REF.
A.	Colágeno de bobino reticulado, con polímeros de poli dopamina y fibroína de seda.	x			[137] [257]
B.	Injerto entre moléculas de ARN, un polímero de dendrómero y un polisacárido complejo llamado dextrano.	x			[138] [258] [259]
C.	Quitosano neutralizado con una sal catiónica.	x			[140] [260]
D.	Injerto del ácido acrílico con la proteína la zeína.	x	x		[141]
E.	Nano fibras de celulosa, combinados con alginato y pectina	x	x		[142] [261]
F.	Quitosano		x		[145]
G.	Poloxámero acoplado a ácido linoleico.	x			[232] [217]
H.	Ácido hialurónico reticulado con selenio y dopamina.	x			[149] [262] [263]
I.	Polímeros de (norte-acrilolil glicinamida-co-acrilamida) y (PNAm).		x		[150]
J.	Quitosano con una fuente de fosfato.		x		[152]
K.	Nano hojas de agarosa de bajo punto de fusión y fósforo negro PEGilado(Bp).	x			[238]
L.	Poli (N-isopropilacrilamida) injertado en carboximetilquitosano.		x		[154]
M.	Nanogeles a base de poli(clorhidrato de alilamina), ácido formilfenilborónico y alginato de sodio recubiertas con membranas de células cancerígenas.	x			[218]
N.	Alcohol polivinílico, reticulado con sintetizados de bromobencilo y tetrametilpropano.		x	x	[156] [264] [265]
O.	Copolímeros de poli (ácido láctico-co-ácido glicólico)-b- poli (etilenglicol)-b - poli (ácido láctico-			x	[157]

	co- ácido glicólico) (PLGA-PEG-PLGA.				
P.	Quitosano y GA.	x			[156] [266] [267]
Q.	Polietilenglicol unido al óxido de hierro.	x			[146] [268]
R.	Polietilenglicol y carboxilato.		x		[144] [268]
S.	Hidrogel iónico basado en un aminoácido colina y un ácido graso oleico (OA).		x		[143] [269]
T.	Hidrogel inyectable iónico conformado por gelatina y Laponite (Gel-Lap).	x			[147]
U.	Hidrogel de quitosano.		x		[155] [270]

Es indispensable mencionar que una de las propiedades que brindan estos prometedores sistemas, es la capacidad de ser aplicados para diferentes tipos de cánceres de mama. En la tabla 14 podemos destacar que el diseño de los hidrogeles de diferentes investigaciones, están enfocadas en tratar el cáncer de mama triple negativo. Como se ha descrito en narraciones anteriores, el cáncer de mama triple negativo es uno de los más invasivos y mortales de los diferentes tipos de neoplasias mamarias existentes. De ahí surge la necesidad de enfocarse en el tratamiento temprano, eficaz y oportuno del mismo. Seguidamente los hidrogeles aplicados para el tratamiento de cánceres de mama receptores hormonales y expresores de genes son ampliamente desarrollados y aplicados con el fin de atacar de manera selectiva y directa los diversos subtipos de cánceres, capaces de responder ante estos sistemas especializados y desencadenar un efecto terapéutico.

Tabla 14

La aplicación de los hidrogeles como sistemas únicos para el tratamiento del cáncer de mama en las diversas investigaciones, han demostrado alcanzar un efecto terapéutico deseado en un tiempo determinado, luego de atacar directamente el área afectada por las células dañinas.

Tiempo de efecto terapéutico

Tiempo de efecto terapéutico							
Nº	Hidrogel	24 – 48 h	3 – 15 días	16 – 20 días	21 - 25 días	26 – 30 días	REF.
A.	Colágeno de bobino reticulado, con polímeros de poli dopamina y fibroína de seda.	x					[137]
B.	Injerto entre moléculas de ARN, un polímero de dendrómero y un polisacárido complejo llamado dextrano.		x				[138]
C.	Quitosano neutralizado con una sal catiónica.		x				[140]
D.	Injerto del ácido acrílico con la proteína la zeína.	x					[141]
E.	Nano fibras de celulosa, combinados con alginato y pectina	x					[142]
F.	Quitosano.		x				[145]
G.	Poloxámero acoplado a ácido linoleico.					x	[232] [217]
H.	Ácido hialurónico reticulado con selenio y dopamina.			x			[149]
I.	Polímeros de (norte-acrilolil glicinamida-co-acrilamida) y (PNAm).					x	[150]
J.	Quitosano con una fuente de fosfato.			x			[152]
K.	Nano hojas de agarosa de bajo punto de fusión y fósforo negro PEGilado(Bp).						[238]
L.	Poli (N-isopropilacrilamida) injertado en carboximetilquitosano.	X					[154]
M.	Nanogeles a base de poli(clorhidrato de alilamina), ácido formilfenilborónico y alginato de sodio recubiertas con membranas de células cancerígenas.			x			[218]
N.	Alcohol polivinílico, reticulado con sintetizados de bromobencilo y tetrametilpropano.						[156]
O.	Copolímeros de poli (ácido láctico-co-ácido glicólico)-b- poli (etilenglicol)-b - poli (ácido láctico- co- ácido glicólico) (PLGA-PEG-PLGA.					x	[157]
P.	Quitosano y GA.			x			[156]
Q.	Polietilenglicol unido al óxido de hierro.					x	[146]
R.	Polietilenglicol y carboxilato.		x				[144]
S.	Hidrogel iónico basado en un aminoácido colina y un ácido graso oleico (OA).					x	[143]
T.	Hidrogel inyectable iónico conformado por gelatina y Laponite (Gel-Lap).					x	[147]
U.	Hidrogel de quitosano.		X				[155]

Con la información de tabla 15, podemos determinar que el efecto terapéutico que desencadenan los hidrogeles al ser aplicados contra el cáncer de mama, puede ir desde horas hasta semanas luego de su aplicación. Sin embargo, es indispensable mencionar que el tiempo que tarde un hidrogel en desencadenar un efecto terapéutico dependerá del cáncer y del objetivo que se busca. Por ejemplo, los hidrogeles G, I, O Q, S, T su efecto terapéutico es más tardío debido a que buscan erradicar la recurrencia del cáncer de mama, por ende, no es lo mismo atacar un tumor, que evitar que reaparezca en un mismo sitio.

De igual manera es indispensable mencionar que el efecto terapéutico mostrado en esta tabla, están enfocados en los datos más significativos que presenta el hidrogel contra el cáncer de mama tratado, por ende, la erradicación total del cáncer podría tomar mucho más tiempo del presentado durante el estudio.

Tabla 15

Realizando un análisis más exhaustivo de toda la información recopilada anteriormente, podemos determinar, otras oportunidades que nos ofrecen los hidrogeles frente a los sistemas tradicionales contra el cáncer de mama.

Hidrogeles para la optimización de tratamiento tradicionales contra el cáncer de mama

Hidrogeles para la optimización de tratamiento tradicionales contra el cáncer de mama						
Nº	Hidrogel	Quimioterapia	Radioterapia	Cirugía	Terapia endocrina	REF.
A.	Colágeno de bovino reticulado, con polímeros de poli dopamina y fibroína de seda.		x		x	[137] [271] [272]
B.	Injerto entre moléculas de ARN, un polímero de dendrómero y un polisacárido complejo llamado dextrano.				x	[138] [273] [274]
C.	Quitosano neutralizado con una sal catiónica.	x				[140] [231] [275]
D.	Injerto del ácido acrílico con la proteína la zeína.	x				[141] [227]
E.	Nano fibras de celulosa, combinados con alginato y pectina	x				[142] [276] [277]

F.	Quitosano.		x			[145] [278] [86]
G.	Poloxámero acoplado a ácido linoleico.	x		x	x	[232] [217] [279]
H.	Ácido hialurónico reticulado con selenio y dopamina.	x	x			[149] [280]
I.	Polímeros de (norte-acrilóil glicinamida-co-acrilamida) y (PNAm).	x	x			[150]
J.	Quitosano con una fuente de fosfato.	x				[152] [140] [226]
K.	Nano hojas de agarosa de bajo punto de fusión y fósforo negro PEGilado(Bp).	x	x			[238] [105] [281]
L.	Poli (N-isopropilacrilamida) injertado en carboximetilquitosano.	x		x		[154] [282] [283]
M.	Nanogeles a base de poli(clorhidrato de alilamina), ácido formilfenilborónico y alginato de sodio recubiertas con membranas de células cancerígenas.	x				[218] [284] [285] [286]
N.	Alcohol polivinílico, reticulado con sintetizados de bromobencilo y tetrametilpropano.	x			x	[156] [244]
O.	Copolímeros de poli (ácido láctico-co-ácido glicólico)-b-poli (etilenglicol)-b - poli (ácido láctico- co- ácido glicólico) (PLGA-PEG-PLGA).				x	[157] [287] [288]
P.	Quitosano y GA.		x	x	x	[156] [278] [86] [289]
Q.	Polietilenglicol unido al óxido de hierro.	x	x	x		[146] [252] [290]
R.	Polietilenglicol y carboxilato.	x				[144] [290] [252] [291]
S.	Hidrogel iónico basado en un aminoácido colina y un ácido graso oleico (OA).	x	x	x		[143] [279]
T.	Hidrogel inyectable iónico conformado por gelatina y Laponite (Gel-Lap).	x				[147] [292] [293]
U.	Quitosano.	x				[155] [275] [294]

La recopilación de datos presente en esta tabla 15, describe los diferentes sistemas tradicionales que busca mejorar los hidrogeles. La mayoría de las investigaciones desarrolladas son enfocada en mejorar el suministro de fármacos para tratar de manera directa el cáncer de mama. Con este modo se alcanza un efecto terapéutico eficaz, disminuyendo los efectos secundarios. Sin embargo hidrogeles más especializados como G, P, Q, S permiten mejorar la aplicación de tres sistemas tradicionales. Por ejemplo, estos hidrogeles permiten la entrega directa del fármaco, rayos radiológicos de manera directa al área afectada, luego de una cirugía o evitando realizarla. De esta manera, el efecto terapéutico será mucho mayor y del mismo

modo disminuirá la pérdida del fármaco o de los rayos a otras partes del cuerpo, evitando los posibles efectos secundarios.

Conclusiones

Ya en este punto de la investigación, podemos concluir que los hidrogeles pueden ser novedosos y eficaces sistemas de tratamiento contra el cáncer de mama. Estos sistemas pueden disminuir la toxicidad sistémica desencadenada por la aplicación de los medicamentos tradicionales, mejorar la eficacia terapéutica y permitir nuevos enfoques de tratamientos innovadores. Por otro lado, estos sistemas permiten crear un método de administración de fármacos citotóxicos de manera sostenida, controlada y directa a la zona tumoral.

En particular, el reciente mejoramiento estructural de los hidrogeles no solo nos ofrece diversas maneras de ser diseñados, sino también la posibilidad de regular la liberación del fármaco, aprovechando las características fisiológicas especiales del microambiente tumoral, como los diferentes cambios de pH o estímulos externos, como campos magnéticos, luz o incluso ajustes en la fuerza iónica.

La aplicación de hidrogeles como punto focal no busca reemplazar las terapias tradicionales, sino mejorarlas. Por ejemplo, se puede decir que el hidrogel es el vehículo transportador que cuenta con el ambiente necesario para mantener estable un agente activo, fármaco u objeto inerte, como los nanohilos de oro; con el fin de llegar al área afectada, hacer que la estructura del vehículo reaccione ante el ambiente y entregue de manera directa la carga que transporta. Mientras este sistema entrega la carga, su estructura se degrada con el fin de ser desechada por los ganglios linfáticos del cuerpo.

Con la implantación de un sistema de entrega de fármacos, como lo son los hidrogeles, podemos llegar de manera directa al área afectada y, de la misma manera, generar un efecto terapéutico eficaz, sin la necesidad de que los fármacos o rayos ionizantes invadan otras partes del cuerpo. Con la aplicación de hidrogeles más sofisticados no solo logramos la entrega del fármaco, sino que también podemos hacer reaccionar y reforzar el sistema inmune, activar células cancerígenas con el fin de que sean reconocidas por el sistema inmune y logren absorber el fármaco, promoviendo la apoptosis celular.

El desarrollo y aplicación de los hidrogeles en la terapia contra el cáncer de mama nos permite variar su estructura de acuerdo con las necesidades y el objetivo que se les haya otorgado; por ejemplo, existen hidrogeles que nos brindan la oportunidad de evocar un efecto terapéutico en un determinado lapso de tiempo, tratar un mismo subtipo de cáncer de mama de diferentes maneras y ser aplicados de diversas formas.

Recomendaciones

Esta investigación busca ofrecer al lector y a futuros investigadores información lo más veraz y comprensible posible, con el objetivo de aportar datos útiles a futuras contribuciones que sirvan de guía o referencia para estudios relacionados. De igual manera, facilitará el desarrollo de futuras investigaciones en el ámbito de habla hispana.

Recomiendo a los futuros investigadores desarrollar nuevos estudios enfocados en los hidrogeles, con el fin de aportar actualizaciones que permitan una mejor comprensión del tema y lleguen a un público más amplio. De este modo, sistemas como este no quedarán como un sueño empírico que nunca se concretó ni cayó en el olvido, sino que podrán materializarse y aplicarse de forma in vivo.

Los hidrogeles son uno de los sistemas más prometedores para la entrega de fármacos en las terapias contra el cáncer de mama. Por ello, es recomendable fomentar el auge de futuras investigaciones que brinden al campo científico información nueva y especializada, mostrando las increíbles oportunidades que estos sistemas pueden ofrecer.

Bibliografía

- [1] H. Jessica, «¿Cuál es la función de un agente reticulante?,» 27 mayo 2024.
- [2] Sociedad Española de Oncología Médica, «ANGIOGÉNESIS,» 20 julio 2006.
- [3] National Human Genome Research Institute, «Apoptosis,» 18 April 2025.
- [4] MyPathologyReport.ca, «Lecho tumoral,» 2023.
- [5] M. L. B. P. & B. Bhushan, «Bioadhesión,» 2012.
- [6] N. S. L. R. R. T. C. Oldani, «Qué es la biocompatibilidad?,» 2008.
- [7] Wikipedia, «Biomaterial,» 9 marzo 2025.
- [8] Fiveable Inc., «key term - Hydrophilic,» 2025.
- [9] wikipedia, «Citotoxicidad,» 10 marzo 2025.
- [10] Wikipedia, «Fotosensibilidad,» 29 octubre 2023.
- [11] wikipedia, «Hipoxia,» 27 febrero 2025.
- [12] J. Eske, «What is the difference between in vivo and in vitro?,» 21 september 2023.
- [13] NATIONAL CANCER INSTITUTE, «intratumoral,» 2025.
- [14] N. C. INSTITUTE, «neoplasm,» 2025.
- [15] genotipia, «Medicina de Precisión en enfermedades oncológicas,» 20 september 2023.
- [16] Wikipedia, «Polímero,» 31 enero 2025.
- [17] Wikipedia, «Termosensibilidad,» 23 mayo 2020.
- [18] K. Fox, «Fluorouracilo (5-FU):: qué puedes esperar, efectos secundarios y más información,» 2012.
- [19] Instituto Nacional del Cáncer, «ADN,» 2025.
- [20] Wikipedia, «Ácido ribonucleico,» 8 marzo 2025.
- [21] E. K. H. FEINSTEIN, «Nuevos ARNip y métodos de uso de los mismos,» 25 10 2007.
- [22] wikipedia, «Collagen hybridizing peptide,» 2024.

- [23] wikipedia, «Doxorrubicina,» 7 october 2024.
- [24] U.S. FOOD Y DRUG, «Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA),» 28 08 2024.
- [25] ONCOHEALT INSTITUTE, «GEMCITABINA,» 2025.
- [26] wikipedia, «Ácido hialurónico,» 1 abril 2025.
- [27] A. X. H. D. Y. B. U. Quattrone, «Lipoprotein Receptor-Related Protein,» 2013.
- [28] metrohm, «¿Qué es la espectroscopia NIR?,» 8 ENERO 2024.
- [29] Organización Mundial de la Salud, «¿Qué es la Organización Mundial de la Salud?,» 2025.
- [30] wikipedia, «Polycaprolactone,» 2025.
- [31] wikipedia, «Polietilenglicol,» 2025.
- [32] N. V. García, «APLICACIONES TERAPÉUTICAS,» Diciembre 2020.
- [33] A. W. J. P. Grzegorz Golunski, «Potential Use of Pentoxifylline in Cancer Therapy,» 2018.
- [34] M. i. company, «Acetato de polivinilo (PVA),» 2019.
- [35] E. M. L. F. C. M. M. L. P. M. e. a. Ferlay J, «Cancer,» *Cancer Today*, 3 February 2022.
- [36] M. L. H. S. J. F. R. L. S. I. S. A. J. D. Freddie Bray, «Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries,» 04 april 2024.
- [37] C. S. C. W. Y. H. a. J. W. Zhaoyi Sun, «Hydrogel-Based Controlled Drug Delivery for Cancer Treatment: A,» 2020.
- [38] O. W. & D. LÍM, «Hydrophilic Gels for Biological Use,» 09 January 1960.
- [39] Y. S. Zhang, «Advances in engineering hydrogels,» 05 may 2017.
- [40] T. R. H. s. kohane, «Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges,» 19 junary 2008.
- [41] E. P. L. K. M. a. O. C. F. Frank Alexis, «Factors Affecting the Clearance and Biodistribution of Polymeric Nanoparticles,» 4 august 2008.
- [42] R. T. B. S. L. B. S. P. P. a. S. K. B. Gaurav Tiwari, «Drug delivery systems: An updated review,» Jan-Mar 2012.
- [43] M. G. & F. L. Wenguang Liu, «Alginate microsphere-collagen composite hydrogel for ocular drug delivery and implantation,» 11 june 2008.
- [44] G. C. AlekhaK Dasha, «Therapeutic applications of implantable drug delivery systems».

- [45] L. P.-W. M. EH NafeaA. Marson, «Membranas semipermeables inmunoaislantes para encapsulación celular: enfoque en hidrogeles,» 5 septiembre 2011.
- [46] c. D. N. A. P. Laura Serra, «Mecanismos de transporte de fármacos y cinética de liberación de hidrogeles de poli(ácido acrílico - g -etilenglicol) diseñados molecularmente,» noviembre 2006.
- [47] J. L. e. P. P. Madeleine Djabourov, «Gelation of aqueous gelatin solutions.».
- [48] A. P. y. K. Mequanint, «Hydrogel Biomaterials,» 1 August 2011.
- [49] H. K. Todd R., «Hidrogeles en la administración de fármacos: Avances y desafíos,» 15 abril 2008.
- [50] D. S. y. M. Rawat, «Development of antibiotic and debriding enzyme-loaded PLGA microspheres entrapped in PVA-gelatin hydrogel for complete wound management,» 20 april 2012.
- [51] Y. Y. H. K. Rika Nakahashi-Ouchida, «Cationic pullulan nanogel as a safe and effective nasal vaccine delivery system for respiratory infectious diseases,» 20 march 2018.
- [52] A. M. B. a. M. C. I. M. A. Xiang Yi Chen, «Molecular Evaluation of Oral Immunogenicity of Hepatitis B Antigen Delivered by Hydrogel Microparticles,» 9 August 2019.
- [53] N. K. J. H. R. H. F. L. Z. Yao Jiang, «Nanoparticle–hydrogel superstructures for biomedical applications,» 10 august 2020.
- [54] X. L. Y. Y. W. X. L. J. S. Chunqing-niua, «Photothermal-modulated drug release from a composite hydrogel based on silk fibroin and sodium alginate,» 5 march 2021.
- [55] T. G. S. D. O. S. Furqan A. Maulvi, «A review on therapeutic contact lenses for ocular drug delivery,» 29 january 2016.
- [56] A. P. A. P. Josua Krause y E. Bertini, «INFUSE: Interactive Feature Selection for Predictive Modeling of High Dimensional Data,» 31 December 2014.
- [57] S. M. P. &. J. M. B. William F. McKay, «A comprehensive clinical review of recombinant human bone morphogenetic protein-2 (INFUSE® Bone Graft),» 17 july 2007.
- [58] World health organization, «Cancer,» 3 February 2022.
- [59] J. E. Visvader, «Cells of origin in cancer,» 19 January 2011.
- [60] L. C. H. .. Thomas N. Seyfried, «On the Origin of Cancer Metastasis,» 10 october 2012.
- [61] D. L. V. Andreas Strasser, «Cell Death in the Origin and Treatment of Cancer,» 18 june 2020.

- [62] AGITG , «Changing outcomes for people with gastro-intestinal cancer since 1991,» 31 Aug 2023.
- [63] world health organization, «Global burden of gastrointestinal cancers,» 1 jun 2020.
- [64] Y. C. Z. J. S. W. Q. M. Q. Z. Y. T. F. M. Zhen Yue, «A facile method to fabricate thermo- and pH-sensitive hydrogels with good mechanical performance based on poly(ethylene glycol) methyl ether methacrylate and acrylic acid as a potential drug carriers,» 3 July 2019.
- [65] A. K. D. Saurabh Jauhari, «A mucoadhesive in situ gel delivery system for paclitaxel,» 2006.
- [66] X. Z. P. X. B. G. Y. D. X. H. Yongping Liang, «pH-responsive injectable hydrogels with mucosal adhesiveness based on chitosan-grafted-dihydrocaffeic acid and oxidized pullulan for localized drug delivery,» 15 February 2019.
- [67] J. H. L. T. T. Y. K. Yabuk, «Simple Formation of Cancer Drug-Containing Self-Assembled Hydrogels with Temperature and pH-Responsive Release,» 17 August 2021.
- [68] K. X. ,. Y. H. a. ,. S. L. T. W. W. W. H. L. X. Y. Chaoqiang Fana, «Viscosity and degradation controlled injectable hydrogel for esophageal,» april 2021.
- [69] Y. T. ,. T. T. ,. H. S. ,. Y. N. ,. S. T. Y. M. T. T. E. U. ,. H. K. ,. Y. K. Madoka Takao, «Fibrin glue: Novel submucosal injection agent for endoscopic submucosal dissection,» 9 march 2021.
- [70] T. Y. a. X. W. Wang, «Cancer stem cells in the development of liver cancer,» 1 may 2013.
- [71] D. G. S. Dra. Daniela Fluxá, «STEM CELLS: FOUNDATIONS AND CLINICAL EXPERIENCE IN LIVER DISEASES REVIEW,» april 2017.
- [72] K.-H. P. S. W. K. Y. H. B. Kun Na, «Self-assembled hydrogel nanoparticles from curdlan derivatives,» 24 February 2000.
- [73] F. L. S. J. G. J. E. C. H. Y. M. K. Keming Xu, «Injectable hyaluronic acid-tyramine hydrogels incorporating interferon- α 2a for liver cancer therapy,» 28 march 2013.
- [74] Y. Z. J. L. K. X. Y. L. Z. W. B. Q. W. J. W. Y. C. S. F. Qian Wen, «Therapeutic efficacy of thermosensitive Pluronic hydrogel for codelivery of resveratrol microspheres and cisplatin in the treatment of liver cancer ascites,» may 2020.
- [75] B. Z. K. S. R. Z. C. D. D. X. L. T. Y. T. Z. Q. L. Y. Binyan Zhao, «Sustained and targeted delivery of siRNA/DP7-C nanoparticles from injectable thermosensitive hydrogel for hepatocellular carcinoma therapy,» jun 2021.
- [76] Q. V. N. J. S. L. B. S. K. D. P. H. J. J. Y. I. K. d. a. D. S. L. Cong Truc Huynh, «Intraarterial gelation of injectable cationic pH/temperature-sensitive radiopaque embolic hydrogels in a rabbit hepatic tumor model and their potential application for liver cancer treatment,» 2016.

- [77] A. Poursaid, «DESIGN AND DEVELOPMENT OF SILK-ELASTINLIKE PROTEIN,» August 2016.
- [78] J. S. L. C. T. H. H. J. J. Y. I. K. a. D. S. L. Quang Vinh Nguyen, «A novel sulfamethazine-based pH-sensitive copolymer for injectable radiopaque embolic hydrogels with potential application in hepatocellular carcinoma therapy,» 2016.
- [79] L. Y. F. H. C. Z. J. L. Y. Z. J. L. Jiamin Zhang, «Multifunctional Hybrid Hydrogel Enhanced Antitumor Therapy through Multiple Destroying DNA Functions by a Triple-Combination Synergistic Therapy,» 10 November 2021.
- [80] W. L. L. Z. Z. X. Mengmeng Hou, «Responsive agarose hydrogel incorporated with natural humic acid and MnO₂ nanoparticles for effective relief of tumor hypoxia and enhanced photo-induced tumor therapy,» 12 September 2019.
- [81] H. Z. S. L. F. H. Y. S. A. X. Guanru Chang, «Effective photodynamic therapy of polymer hydrogel on tumor cells prepared using methylene blue sensitized mesoporous titania nanocrystal,» 22 June 2019.
- [82] M. I. Y. O. T. I. T. H. S. N. Y. S. H. Y. T. M. H. H. B. T. M. I. M. K. T. M. Kiyohaya Obara, «Controlled release of paclitaxel from photocrosslinked chitosan hydrogels and its subsequent effect on subcutaneous tumor growth in mice,» December 2005.
- [83] K. O. S. N. M. F. K. M. Y. K. B. T. H. H. Y. M. M. I. T. M. M. K. Masayuki Ishihara, «Chitosan hydrogel as a drug delivery carrier to control angiogenesis,» 2006.
- [84] H. Y. N. B. Q. X. T. Y. Q. W. L. G. a. X. Y. Fuying Li, «Thermo-Chemotherapy, Zwitterionic Temperature/Redox-Sensitive Nanogels for Near-Infrared Light-Triggered Synergistic,» 10 July 2017.
- [85] M. U. Munir, «Nanomedicine Penetration to Tumor: Challenges, and Advanced Strategies to Tackle This Issue,» 14 Jun 2022.
- [86] N. F. M. J. L. A. J. S. S. B. M. V. K. S. M. G. N. N. S. C. T. D. T. K. S. B. R. A. K. A. Pilar de la Puente, «Injectable Hydrogels for Localized Chemotherapy and Radiotherapy in Brain Tumors,» March 2018.
- [87] Y. W. H. W. J. L. Q. M. K. X. Z. L. J. L. F. L. H. T. Jianghao Zhan, «An injectable hydrogel with pH-sensitive and self-healing properties based on 4armPEGDA and N-carboxyethyl chitosan for local treatment of hepatocellular carcinoma,» 29 March 2020.
- [88] X. H. ., K. S. ., L. Y. Y. Y. Q. L. ., Y. M. ., C. Y. ., Z. Q. Xiaohan Zhou, «Injectable Thermosensitive Hydrogel Containing Erlotinib-Loaded Hollow Mesoporous Silica Nanoparticles as a Localized Drug Delivery System for NSCLC Therapy,» November 2020.

- [89] Y. R. Y. G. F. R. S. L. H. Z. ,. Y. W. A. C. P.-S. C. Y. M. S. Y. Z. F. L. Yuanfen Liu, «pH-Sensitive Peptide Hydrogels as a Combination Drug Delivery System for Cancer Treatment,» 16 March 2022.
- [90] E. P. K. R. P. R. H. B. B. Priyanka Kaushik, «pH responsive doxorubicin loaded zein nanoparticle crosslinked pectin hydrogel as effective site-specific anticancer substrates,» january 2020.
- [91] Q. L. W. L. S. a. W. Lu Xiong, «An injectable drug-loaded hydrogel based on a supramolecular polymeric prodrug,» 2015.
- [92] A. S. F. D. A. O. A. G. S. L. M Berrada, «A novel non-toxic camptothecin formulation for cancer chemotherapy,» 26 may 2005.
- [93] C. K. S. Y. S. P. K. H. N. J. H. K. T. H. T. W. K. B. C. S. Hee Dong Han, «A chitosan hydrogel-based cancer drug delivery system exhibits synergistic antitumor effects by combining with a vaccinia viral vaccine,» 28 Feb 2008.
- [94] C. C. E. A. S. L. R. L. Anne Monette, «immunotherapies, Chitosan thermogels for local expansion and delivery of tumor-specific T lymphocytes towards enhanced cancer,» january 2016.
- [95] Y. Z. L. C. X. Y. J. Z. A. K. M. W. K. M. H. H. Z. J. w. a. L. G. Faisal Raza, «Paclitaxel-loaded pH Responsive Hydrogel Based on Self-assembly,» may 2019.
- [96] J.-H. K. K. K. Y.-S. K. R.-W. P. I.-S. K. I. C. K. D. S. L. Woo Sun Shim, «pH- and temperature-sensitive, injectable, biodegradable block copolymer hydrogels as carriers for paclitaxel,» 23 september 2007.
- [97] Y.-N. X. M. W. Y. Z. P. Y. L. L. R.-X. Z. S.-W. H. Can Cui, «Cellular uptake, intracellular trafficking, and antitumor efficacy of doxorubicin-loaded reduction-sensitive micelles,» May 2013.
- [98] M. R. W. a. T. P. D. John F. Quinn, «Glutathione Responsive Polymers and their Application in Drug Delivery Systems,» January 2017.
- [99] L. W. Y. L. Z. H. S. L. Y. H. ,. H. F. R. J. W. a. L. G. Ying Zhu, «Injectable pH and redox dual responsive hydrogels based on self-assembled peptides for anti-tumor drug delivery,» 2020.
- [100] J. L. S. K. D. S. H. K. Nisar Ul Khaliq, «Pluronic F-68 and F-127 Based Nanomedicines for Advancing Combination Cancer Therapy,» 2023.
- [101] M. R. S. L. A. C. J. R. C. ,. N. D. E. S. H. S. A. K. D. L. H. Larissa A. Korde, «Neoadjuvant Chemotherapy, Endocrine Therapy, and Targeted Therapy for Breast Cancer: ASCO Guideline,» 28 January 2021.

- [102] F. S. M. B. Y. C. E. H. P. J. C. J. .. v. d. D. B. L. M. G. M. C. F. O. W. E. H. T. V. a. C. F. v. N. Dandan Li, «Strong in vivo antitumor responses induced by an antigen immobilized in nanogels via reducible bonds,» 2016.
- [103] M. K. N. D. S. L. Cong Truc Huynh, «Biodegradable pH/temperature-sensitive oligo(β -amino ester urethane) hydrogels for controlled release of doxorubicin,» August 2011.
- [104] B. X. V. K. F. L. J. C. J. F. W. J. C.-G. M. S. E. Kharlampieva, «Intracellular Degradable Hydrogel Cubes and Spheres for Anti-Cancer Drug Delivery,» 1 June 2015.
- [105] G. Z. L. H. L. Cheng Wang, «Photo- and thermo-responsive multicompartment hydrogels for synergistic delivery of gemcitabine and doxorubicin,» 10 August 2017.
- [106] J. M. H. T. H. H.-K. Y. S.-C. S. Jung-Kyo Cho, «Injectable and biodegradable poly(organophosphazene) hydrogel as a delivery system of docetaxel for cancer treatment,» 17 april 2013.
- [107] Y. K. Z.-F. G. Z. G. I. J. K. a. B. X. Yuan Gao, «Enzyme-Instructed Molecular Self-assembly Confers Nanofibers and a Supramolecular Hydrogel of Taxol Derivative,» 4 September 2009.
- [108] H. L. X. Z. J. Y. Z. Z. L. P. H. Y. Y. K. W. T. Huaizhi Kang, «Photoresponsive DNA-cross-linked hydrogels for controllable release and cancer therapy,» 04 january 2010.
- [109] H. W. a. Z. Yang, «Molecular hydrogels of hydrophobic compounds: a novel self-delivery system for anti-cancer drugs,» august 2012.
- [110] M. A. S. A. K. M. S. H. Dalia S. Shaker, «In situ thermosensitive Tamoxifen citrate loaded hydrogels: An effective tool in breast cancer loco-regional therapy,» 29 January 2016.
- [111] A. K. G. Satvik R. Hadigal, «Application of Hydrogel Spacer SpaceOAR Vue for Prostate Radiotherapy,» 27 october 2022.
- [112] BUSINESSWIRE, «Augmenix Announces FDA Clearance of SpaceOAR® System,» 2015.
- [113] D. M. J. P. ,. A. V. T. K. R. A. S. A. G. A. T. P. S. D. T. M. SophiaC. Kamran, «Characterization of an Iodinated Rectal Spacer for Prostate Photon and Proton Radiation Therapy,» April 2022.
- [114] Valera Pharmaceuticals, Inc., «Vantas™ (histrelin implant) PACKAGE INSERT,» Cranbury, USA, 2004.
- [115] Organizacion Mundial de la Salud, «Cáncer de mama,» 13 marzo 2024.
- [116] T. C. K. Ł.-S. M. S. Marzena Kamińska, «Breast cancer risk factors,» 14 3 2015.
- [117] Collaborators and collaborating centres are given on The Lancet's website, «Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including

- 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease,» 27 October 2001.
- [118] P. B. P. A. G. P. R. O. P. G. V. Dr Umberto Veronesi, «Breast cancer,» 14 may 2005.
- [119] K. A. K. S. E. H. & B. R. Graham A. Colditz, «Family history and risk of breast cancer: nurses' health study,» 19 February 2012.
- [120] S. D. B. D. K. K. Y. S. B. P. A. S. B. D. S. & C. B. Guilhem Mascré, «Distinct contribution of stem and progenitor cells to epidermal maintenance,» 02 September 2012.
- [121] C. R. J. D. M. M. J. B. Jamie L. Inman, «Mammary gland development: cell fate specification, stem cells and the microenvironment,» 02 March 2012.
- [122] G. J. L. J. E. V. Naiyang Fu, «Chapter Five - The Mammary Stem Cell Hierarchy,» 02 September 2014.
- [123] O. B. H. C. J. W. F. M. D. Bethan Lloyd-Lewis, «Mammary Stem Cells: Premise, Properties, and Perspectives,» August 2017.
- [124] T. Hunter, «Signaling—2000 and Beyond,» 07 January 2000.
- [125] S. G. G. S. M. B. J.-R. J. P. C. Vijay Kumar, «Functional domains of the human estrogen receptor».
- [126] V. M. G. L. Jack-Michel Renoir, «Estrogen receptor signaling as a target for novel breast cancer therapeutics,» 15 February 2013.
- [127] Y. M. A. F. a. H. K. Kanae Oda, «A comprehensive pathway map of epidermal growth factor receptor signaling,» 25 May 2005.
- [128] Z. W. Ping Wee, «Epidermal Growth Factor Receptor Cell Proliferation Signaling Pathways,» 17 May 2017.
- [129] M. L. Y. Z. D. Z. C. M. S. K. J. W. E. E. L. Z. Yongguang Yang, «HER2-Driven Breast Tumorigenesis Relies upon Interactions of the Estrogen Receptor with Coactivator MED1,» 15 January 2018.
- [130] a. R. N. Catriona Y. Logan, «THE WNT SIGNALING PATHWAY IN DEVELOPMENT AND DISEASE,» 02 July 2004.
- [131] M. K. a. M. S. Wicha, «Implications of the Cancer Stem-Cell Hypothesis for Breast Cancer Prevention and Therapy,» 10 June 2008.
- [132] G. Z. B. Z. Y. M. S. X. M. Z. K. D. S. Z. Miao Li, «Experimental and simulation research on the screening effect of the pixelated CZT imaging detector,» July 2018.

- [133] M. Kimberly H. Allison, «Molecular Pathology of Breast Cancer: What a Pathologist Needs to Know,» 12 January 2012.
- [134] M. K. W. J. A. F. P. L. K. H. T. T. L. B. Yadong Cui, «Body mass and stage of breast cancer at diagnosis,» 31 December 2001.
- [135] C. Gajdos, P. I. B. I. J. Tartter, C. Bodian y S. T. Brower, «Stage 0 to stage III breast cancer in young women,» 1 May 2000.
- [136] J. DePolo, «Breast Cancer Stages,» 2 October 2024.
- [137] Y. J. Y. T. H. Z. W. H. P. N. Z. L. J. Z. X.-J. L. X. Y. Hao Wang, «Photo-responsive hydrogel facilitates nutrition deprivation by an ambidextrous approach for preventing cancer recurrence and metastasis,» 2021.
- [138] J. C. E. r. K. N. A. Nuria Oliva, «Designing Hydrogels for On-Demand Therapy,» 18 april 2017.
- [139] M. P. N. O. V. R. S. B. N. A. Nathaly Segovia, «Hydrogel doped with nanoparticles for local sustained release of siRNA in breast cancer,» 2015.
- [140] M. S. A. B. M. B. D. L. G. A. C. J.-C. L. Eve Ruel-Garie'py, «A thermosensitive chitosan-based hydrogel for the local delivery of paclitaxel,» January 2003.
- [141] P. T. S. B. B. S. P. P. G. S. S. A. M. S. J. N. B. S. Selvaraj Kunjiappan, «Modeling a pH-sensitive Zein- co-acrylic acid hybrid hydrogels loaded 5-fluorouracil and rutin for enhanced anticancer efficacy by oral delivery,» 17 April 2019.
- [142] S. D. M. B. A. C. A. L. G. M. V. H. I. M. C. Liliana-Roxana Balahura, «Cellulose Nanofiber-Based Hydrogels Embedding 5-FU Promote Pyroptosis Activation in Breast Cancer Cells and Support Human Adipose-Derived Stem Cell Proliferation, Opening New Perspectives for Breast Tissue Engineering,» 2021.
- [143] J. D. B. P. S. K. K. N. M. C. H. N. I. M. Raviraj Pansuriya, «A bio-ionic liquid based self-healable and adhesive ionic hydrogel for the on-demand transdermal delivery of a chemotherapeutic drug,» 14 june 2024.
- [144] H. J. K. K. a. S. B. Mani gajendiran, «Green synthesis of multifunctional PEG-carboxylate π back-bonded gold nanoconjugates for breast cancer treatment,» 25 january 2019.
- [145] W. X. Y. M. D. W. Z. G. A. G. Y. L. Y. W. S.-S. F. L. Z. H. M. F. Fei Gao, «Magnetic Hydrogel with Optimally Adaptive Functions for Breast Cancer Recurrence Prevention,» July 2019.
- [146] C. d. L. L. C. W. Z. Y. C. ,. E. F. C. Z. H. C. ,. M. M. ,. N. ,. Y. Z. Haoan Wu, «Injectable magnetic supramolecular hydrogel with magnetocaloric liquid-conformal property prevents post-operative recurrence in a breast cancer model,» 20 January 2018.

- [147] A. S. E. A. M. M. R. S. F. B. S. M. H. K. R. F. A. K. N. M. Mahdiah Shokrollahi Barough, «Gemcitabine-Loaded Injectable Hydrogel for Localized Breast Cancer Immunotherapy,» 06 July 2024.
- [148] S.-H. H. H.-L. J. J.-H. K. A. M.-T. J.-E. K. J.-Y. S. T. J. Y.-K. K. Y.-J. C. C.-S. C. M.-H. C. Ding-Ding Guo, «Synergistic effects of Akt1 shRNA and paclitaxel-incorporated conjugated linoleic acid-coupled poloxamer thermosensitive hydrogel on breast cancer,» march 2012.
- [149] S. Y. L. S. K. J. S. K. , J.-H. S. D. I. J. C. H. J. L. H.-J. C. Mingyu Yang, «Selenium and dopamine-crosslinked hyaluronic acid hydrogel for chemophotothermal cancer therapy,» august 2020.
- [150] H. W. F. G. Z. X. F. D. W. L. Yuanhao Wu, «An Injectable Supramolecular Polymer Nanocomposite Hydrogel for Prevention of Breast Cancer Recurrence with Theranostic and Mammoplastic Functions,» 14 april 2018.
- [151] D. W. W. L. L. Y. Z. X. C. D. K. S. C. X. Z. L. B. D. F. X. D. F. S. B. b. H. Z. a. Y. C. Meng Qiu, «Novel concept of the smart NIR-light-controlled drug release of black phosphorus nanostructure for cancer therapy,» 2 January 2018.
- [152] M. A.-M. M. H. G. J. B. H. E.-N. Y. O. Marziyeh Fathi, «Dual thermo-and pH-sensitive injectable hydrogels of chitosan/(poly(N-isopropylacrylamide-co-itaconic acid)) for doxorubicin delivery in breast cancer,» May 2019.
- [153] J. W. a. J. Wei, «Facile preparation of graphitic carbon nitride nanosheet/agar composite hydrogels for removal of tetracycline via the synergy of adsorption and photocatalysis,» 2022.
- [154] N. A. M. U. M. & S. F. B. Samiullah Khan, «pH/Thermo-Dual Responsive Tunable In Situ Cross-Linkable Depot Injectable Hydrogels Based on Poly(N-Isopropylacrylamide)/Carboxymethyl Chitosan with Potential of Controlled Localized and Systemic Drug Delivery,» 2019.
- [155] A. M. M. I. S. M. A. O. A. R. F. A. a. S. K. O. Ahmed A. H. Abdellatif, «Smart Injectable Chitosan Hydrogels Loaded with 5-Fluorouracil for the Treatment of Breast Cancer,» 11 March 2022.
- [156] J. K. V. D. B. O. , M. S. Abdel Kareem Azab, «Epigenetic Remodeling Hydrogel Patches for Multidrug-Resistant Triple-Negative Breast Cancer,» 1 may 2021.
- [157] M. W. , X. Y. Y. W. L. Y. J. S. , J. D. Xiaobin Chen, «Injectable hydrogels for the sustained delivery of a HER2-targeted antibody for preventing local relapse of HER2+ breast cancer after breast-conserving surgery,» 2019.
- [158] J. K. V. D. B. O. M. S. A. N. A. R. Abdel Kareem Azab, «Prevention of tumor recurrence and distant metastasis formation in a breast cancer mouse model by biodegradable implant of 131I-norcholesterol,» November 2007.

- [159] T. S. J. Q. Y. Z. M. G. W. X. J. W. A. S. Guanghui Hou, «Hydroxyethyl chitosan hydrogels for enhancing breast cancer cell tumorigenesis,» 28 June 2021.
- [160] W. W. R. G. A. C. B. T. H.-J. S. M. A. Goldhirsch, «Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007,» july 2007.
- [161] C. D. , L. , S. , K. , B. L. , G. , D. H. y. C. Edith A. Pérez, «Incidence of adverse events with therapies targeting HER2-positive metastatic breast cancer: a literature review,» 19 May 2022.
- [162] P. D. B. b. all, «Morbidity comparison of sentinel lymph node biopsy versus conventional axillary lymph node dissection for breast cancer patients: Results of the sentinella–GIVOM Italian randomised clinical trial,» May 2008.
- [163] E. P. W. Adrienne G. Waks, «Breast Cancer Treatment,» 22 January 2019.
- [164] American Cancer Society, Inc., «Surgery for Breast Cancer,» 11 January 2023.
- [165] Mayo Clinic, «Breast cancer surgery,» 23 2024 October.
- [166] M. L. Czajka y C. Pfeifer., «Breast Cancer Surgery,» 8 February 2023.
- [167] P. R. O. P. M. P. G. V. N. R. C. S. Prof Umberto Veronesi, «Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial,» December 2013.
- [168] G. v. M. , M. F. A. Wardley, «Effective oral chemotherapy for breast cancer: pillars of strength,» February 2008.
- [169] S. A. a. A. K. D. Urmila Kafle, «Injectable Nano Drug Delivery Systems for the Treatment of Breast Cancer,» 13 december 2022.
- [170] J. D. S. S. Hussain, «Chemotherapy for breast cancer (Review),» 01 November 2010.
- [171] A. S. E. C. KATHRYN P. TRAYES, «Breast Cancer Treatment,» 2021.
- [172] F. Lumachi, G. Luisetto, S. M.M. Basso, U. Basso, A. Brunello y V. Camozzi, «Endocrine Therapy of Breast Cancer,» 4 November 2011.
- [173] Z. A. W. N. N. D. V. S. P. C. L. A. K. C. Akanksha Behl, «Monoclonal antibodies in breast cancer: A critical appraisal,» March 2023.
- [174] O. Peart, «Breast Intervention and Breast Cancer Treatment Options,» June 2015 .
- [175] K. J. V. Z. L. J. S. N. H. M. C.-M. J. R. H. J. H. Monica Morrow, «Society of Surgical Oncology–American Society for Radiation Oncology–American Society of Clinical Oncology Consensus

Guideline on Margins for Breast-Conserving Surgery With Whole-Breast Irradiation in Ductal Carcinoma In Situ,» 31 October 2016.

- [176] N. C. P. G. i. Oncology, « Breast Cancer,» June 2022.
- [177] H. N. V. K.-A. N. L. R. T. H. D. B. Anna M. Leung, «Effects of Surgical Excision on Survival of Patients with Stage IV Breast Cancer,» 1 June 2010.
- [178] E. B. C. T. C. Group, «Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials,» 13 July 1998.
- [179] M. F. M. C. H. P. P. M. M. a. T. G. WILLIAM B. KANNEL, «Menopause and Risk of Cardiovascular Disease: The Framingham Study,» 1 October 1976.
- [180] G. W. Kathy D. Miller, «Taxanes in the Treatment of Breast Cancer: A Prodigy Comes of Age,» 24 March 2010.
- [181] A. N. R. & P. J. Hesketh, «Antiemetics for Cancer Chemotherapy—Induced Nausea and Vomiting,» 11 December 2012.
- [182] M. E. K. I. P. D. M. J. K. S. S. M. T. N. H. a. S. R. Pamela J. Goodwin, «Adjuvant Treatment and Onset of Menopause Predict Weight Gain After Breast Cancer Diagnosis,» 01 January 1998.
- [183] K. J. H. a. J. H. F. R J Couzi, «Couzi RJ, Helzlsouer KJ, Fetting JH. Prevalence of menopausal symptoms among women with a history of breast cancer and attitudes toward estrogen replacement therapy,» 1995.
- [184] A. M. B. N. V. D. R. P. C. R. R. G. M. D. B. N. W. D. L. W. a. C. G. B Fisher, «Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from t,» 01 September 1990.
- [185] M. E. K. I. P. M. T. a. N. H. Pamela J. Goodwin, «Risk of Menopause During the First Year After Breast Cancer Diagnosis,» 01 August 1999.
- [186] S. M. E. T. M. S. Michael S. Ewer, «Cardiotoxicity in adults: An update,» September 2014.
- [187] A. M. L. a. J. B. Y. Kesavan Shan, «Anthracycline-Induced Cardiotoxicity,» July 1999.
- [188] A. E. K. a. C. A. Meyers, «Side-effects of chemotherapy and quality of life in ovarian,» 2006.
- [189] R. T. C. a. A. McTiernan, «Elements of Informed Consent for Hormone Replacement Therapy in Patients With Diagnosed Breast Cancer,» 01 January 1999.
- [190] K. S. Puthgraman K. Natrajan, «Estrogen replacement therapy in women with previous breast cancer,» August 1999.

- [191] A. P. C. C. F. B. A. Rubagotti, «Risk of new primaries after chemotherapy and/or tamoxifen treatment for early breast cancer,» march 1996.
- [192] M. J. R. D. M. a. A. B. M. Bob Lowenberg, «Acute Myeloid Leukemia,» 30 September 1999.
- [193] K.-A. P. M. A. T. B. a. I. F. T. I. & A. Christine B. Brezden, «Cognitive Function in Breast Cancer Patients Receiving Adjuvant Chemotherapy,» 14 July 2000.
- [194] E. R. D. P. Mary H. Wieneke PhD, «Neuropsychological assessment of cognitive functioning following chemotherapy for breast cancer,» april 1999.
- [195] P. M. M. P. T. P. R.-P. G. A. S. Prof John R Mack, «Adjuvant docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide in node-positive breast cancer: 10-year follow-up of the phase 3 randomised BCIRG 001 trial».
- [196] P. B. J. J. H. L. B. a. G. H. L. I. & A. J A Broeckel, «Characteristics and correlates of fatigue after adjuvant chemotherapy for breast cancer.,» 1998.
- [197] A. M. f. t. S. B. C. S. G. Lars E. Rutqvist, «Cardiac and Thromboembolic Morbidity Among Postmenopausal Women With Early Stage Breast Cancer in a Randomized Trial of Adjuvant Tamoxifen».
- [198] D. C. T. a. R. G. T Saphner, «Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer.».
- [199] M. R. B. M. P. H. S. B. P. S. E. M. P. A. N. P. V. C. J. P. P. P. C. M. a. D. L. D. P. Richard R. Love, «Effects of Tamoxifen on Bone Mineral Density in Postmenopausal Women with Breast Cancer,» 26 march 1992.
- [200] B. E. H. T. M. K. W. A. & J. B. L. Bent Kristensen, «Femoral fractures in postmenopausal breast cancer patients treated with adjuvant tamoxifen,» october 1996.
- [201] C. R. a. E. C. Lars Erik Rutqvist, «A Systematic Overview of Radiation Therapy Effects in Breast Cancer,» 2003.
- [202] J. J. J. W. A. R. J. a. M. L. L. Timothy J. Whelan, «Does Locoregional Radiation Therapy Improve Survival in Breast Cancer? A Meta-Analysis,» 13 March 2000.
- [203] J. H. B. L. J. B. A. v. d. H. B. R. P. J. V. L. B. J. M. Coen W Hurkmans, «Cardiac and lung complication probabilities after breast cancer irradiation,» 1 may 2000.
- [204] A. K. C.W. Taylor, «Cardiac Side-effects From Breast Cancer Radiotherapy,» March 2015.
- [205] J. Y. C. M. S. C. J. H. S. Kyung Joo Park, «Radiation-induced Lung Disease and the Impact of Radiation Methods on Imaging Features,» 1 January 2000.

- [206] I. E. S. A. M. K. Berrin Ozturk, «Pentoxifylline in prevention of radiation-induced lung toxicity in patients with breast and lung cancer: a double-blind randomized trial,» 1 January 2004.
- [207] J. C. T. a. all., «Changes in local pulmonary injury up to 48 months after irradiation for lymphoma and breast cancer,» 15 July 2000.
- [208] S. D. Søren M. Bentzen, «Morbidity Related to Axillary Irradiation in the Treatment of Breast Cancer,» 08 July 2009.
- [209] G. D. L. P. J. M. G. G. K.-A. P. S. R. J. H. M.R.E. McCredie, «Prevalence of self-reported arm morbidity following treatment for breast cancer in the Australian Breast Cancer Family Study,» December 2001.
- [210] Breast Cancer Now, «Side effects of radiotherapy,» 2024.
- [211] B. K. a. B. Krans, «Breast Biopsy,» 23 February 2021.
- [212] «Lumpectomy: 7 things to know,» 18 May 2021.
- [213] City of Hope, «Mastectomy overview,» 9 February 2022.
- [214] Plastic and Reconstructive Surgery, «Mastectomy,» 2024.
- [215] M. L. A. G. K. S. A. W. D. M. D. S. M. S. R. A. K. a. K. R. Timothy Whelan, «Mastectomy or Lumpectomy? Helping Women Make,» 1999.
- [216] Y. L. M. S. R. A. Y. Y. G. D. M. E. D. B. J. Karen Kadela Collins, «Effects of breast cancer surgery and surgical side effects on body,» 5 August 2010.
- [217] S.-H. H. H.-L. J. J.-H. K. A. M.-T. J.-E. K. J.-Y. S. T. J. Y.-K. K. Y.-J. C. C.-S. C. M.-H. C. Ding-Ding Guo, «Synergistic effects of Akt1 shRNA and paclitaxel-incorporated conjugated linoleic acid-coupled poloxamer thermosensitive hydrogel on breast cancer,» March 2012.
- [218] i. W. i. L. C. W. i. W. K. L. Q. L. Q. H. J. Z. Y. B. J. D. L. a. Z. W. Weide Xu, «Cancer cell membrane-coated nanogels as a redox/pH dual-responsive drug carrier for tumor-targeted therapy,» 2021.
- [219] K. C. E. J. B. J. M. A. V. R. M. N. Y.-K. L. Jagannath Mondal, «Recent advancements of hydrogels in immunotherapy: Breast cancer treatment,» August 2024.
- [220] H. D. I. H. S. Md Mohosin Rana, «Evolution of Hybrid Hydrogels: Next-Generation Biomaterials for Drug Delivery and Tissue Engineering,» 22 March 2024.
- [221] K. C. E. J. B. J. M. A. V. R. M. N. Y.-K. L. Jagannath Mondal, «Recent advancements of hydrogels in immunotherapy: Breast cancer treatment,» August 2024.

- [222] D. X. Y. m. Y. H. ,. F. D. ,. C. W. B. X. Shuangquan Gou, «Injectable, Thixotropic, and Multiresponsive Silk Fibroin Hydrogel for Localized and Synergistic Tumor Therapy,» February 2020.
- [223] T. G. P. K. J. J. C. M. B. B. M. Chitra Jaiswal, «Injectable anti-cancer drug loaded silk-based hydrogel for the prevention of cancer recurrence and post-lumpectomy tissue regeneration aiding triple-negative breast cancer therapy,» february 2023.
- [224] B. J. G. N. N. S. W. M. R. P. A. S. P. K. Mohammad Sameer Khan, 28 August 2023.
- [225] Z. Z. Y. Z. Xiaoyun Niu, «Hydrogel loaded with self-assembled dextran sulfate-doxorubicin complexes as a delivery system for chemotherapy,» 1 August 2017.
- [226] C. R. D. D. E. D. Hang Thu T, «Injectable chitosan hydrogels for localised cancer therapy,» 20 March 2008.
- [227] A. K. T. T. R. J. A. J. J. P. G Deepa, «Cross-linked acrylic hydrogel for the controlled delivery of hydrophobic drugs in cancer therapy,» 27 july 2012.
- [228] S. B. N. H. Nazlı Seray Bostancia, «Potential of pectin for biomedical applications: a comprehensive review,» November 2022.
- [229] L. R. J. S. R. Marjan Ghorbani, «Development of reinforced chitosan/pectin scaffold by using the cellulose nanocrystals as nanofillers: An injectable hydrogel for tissue engineering,» may 2020.
- [230] P. S. P. L. a. a. Dong Zhang, «A magnetic chitosan hydrogel for sustained and prolonged delivery of Bacillus Calmette–Guérin in the treatment of bladder cancer,» december 2013.
- [231] H. D. H. K. H. N. T. W. K. & S. W. S. Soo Hong Seo, «Chitosan hydrogel containing GMCSF and a cancer drug exerts synergistic anti-tumor effects via the induction of CD8+ T cell-mediated anti-tumor immunity,» 14 december 2008.
- [232] Y. T. Z.-J. L. Dao-Yang Fan, «Injectable Hydrogels for Localized Cancer Therapy,» 2019 .
- [233] L. Y. L. W. Z. L. Y. Y. Y. Z. a. a. Qingyun Liu, «An injectable hydrogel based on Bi₂Se₃ nanosheets and hyaluronic acid for chemo-photothermal synergistic therapy,» 31 july 2023.
- [234] Y. J. a. all, «Development of a manganese complex hyaluronic acid hydrogel encapsulating stimuli-responsive Gambogic acid nanoparticles for targeted Intratumoral delivery,» june 2024.
- [235] R. L.-S. C. G. A. A. F. M. I. J. C. D. d. M.-D. Bruna L. Melo, «Chitosan-based injectable in situ forming hydrogels containing dopamine-reduced graphene oxide and resveratrol for breast cancer chemo-photothermal therapy,» 2022.

- [236] C.-T. T. F. M. K. K. W. E. E. R. G. E. Zhang, «Chitosan-Based Thermoreversible Hydrogel as an in Vitro Tumor Microenvironment for Testing Breast Cancer Therapies,» 2014.
- [237] E. A. S. M. B. F. M. T. a. A. A. Farhad Abbasalizadeh, «Anticancer Effect of Alginate-chitosan Hydrogel Loaded with Curcumin and Chrysin on Lung and Breast Cancer Cell Lines,» jun 2022.
- [238] D. W. W. L. Y. C. Meng Qiu, «Novel concept of the smart NIR-light-controlled drug release of black phosphorus nanostructure for cancer therap,» 2018.
- [239] S. L. X. L. X. W. Yangjin Dong, «Smart MXene/agarose hydrogel with photothermal property for controlled drug release,» 2021.
- [240] E. E. K. & G. A. M. Shaimaa M. Nasef, «pH-responsive chitosan/acrylamide/gold/nanocomposite supported with silver nanoparticles for controlled release of anticancer drug,» 15 may 2023.
- [241] R. A. S. I. C. N. S. K. Y. R. Birnur Akkaya, «Doxorubicin loaded pH-responsive chitosan-poly(acrylamide-maleic acid) composite hydrogel for anticancer targeting,» 2023.
- [242] K. K. Ashok Kumar Jangid, «Phenylboronic acid-functionalized biomaterials for improved cancer immunotherapy via sialic acid targeting,» november 2024.
- [243] M. A.-R. P. M.-M. M. L. S. Gabriela Rivera-Hernández, «Polyvinyl alcohol based-drug delivery systems for cancer treatment,» 1 may 2021.
- [244] W. M. Z. X. N. Z. S. S. T. R. A. K. D. N. T. a. A. I. Xiuxiu Li, «Injectable anticancer biodegradable hydrogel-based nanocomposites: Synergistic pH-responsive paclitaxel/ β -cyclodextrin nanocomplex delivery in polyvinyl alcohol hydrogel for targeted pancreatic ductal adenocarcinoma treatment,» 11 april 2025.
- [245] M. D. B. C. G. & J. M. T. O. García, «Effect of the crosslinking with 1,1,1-trimethylolpropane trimethacrylate on 5-fluorouracil release from poly(2-hydroxyethyl methacrylate) hydrogels,» january 1997.
- [246] P. X. Y. Z. W. Z. T. Y. a. a. Li Piao, «Thermo-sensitive PLGA-PEG-PLGA hydrogel for sustained release of EGF to inhibit cervical cancer recurrence,» april 2014.
- [247] F. R. D. o. P. C. H. S. M. M. U. S. C. S. L. D. & s. a. Yuan Gao, «A thermo-sensitive PLGA-PEG-PLGA hydrogel for sustained release of docetaxel,» 2010.
- [248] U. P. a. K. Orzechowska, «Advances in Chitosan-Based Smart Hydrogels for Colorectal Cancer Treatment,» 19 september 2024.
- [249] C. W. Yunfei Ji, «Magnetic iron oxide nanoparticle-loaded hydrogels for photothermal therapy of cancer cells,» 15 march 2023.

- [250] R.-F. T. I.-Y. Q.-P. C. X. &.-D. W. Zhi-Gao Yang, «Restoration of Cartilage Defects Using a Superparamagnetic Iron Oxide-Labeled Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cell and Tgf- β 3-Loaded Bilayer Plga Construct,» 15 december 2019.
- [251] Y. W. Q. Q. Z. H. T. G. Y. X. R. Q. J. D. B. W. S. H. Yuhua Gong, «Nanoparticle encapsulated core-shell hydrogel for on-site BMSCs delivery protects from iron overload and enhances functional recovery,» 10 april 2020.
- [252] Q. Y. S. Y. B. A. Zihan Wang, «Poly Ethylene Glycol (PEG)-Based Hydrogels for Drug Delivery in Cancer Therapy: A Comprehensive Review,» 13 april 2023.
- [253] L. Y. J. D. Jiayue Shi, «PEG-based thermosensitive and biodegradable hydrogels,» 1 july 2021.
- [254] A. A. M. N. S. C. I. C. C. P. C. L. C. A. d. O. H. S. M. Sandhra M. Carvalho, «Synthesis and in vitro assessment of anticancer hydrogels composed by carboxymethylcellulose-doxorubicin as potential transdermal delivery systems for treatment of skin cancer,» 2018.
- [255] J. D. B. P. S. K. K. N. M. C. H. a. N. I. M. Raviraj Pansuriya, «A bio-ionic liquid based self-healable and adhesive ionic hydrogel for the on-demand transdermal delivery of a chemotherapeutic drug,» june 2024.
- [256] S. B. S. O. S. A. G. D. a. G. B. D. Zeynep Cimen, «Injectable and Self-Healable pH-Responsive Gelatin–PEG/Laponite Hybrid Hydrogels as Long-Acting Implants for Local Cancer Treatment,» 21 june 2021.
- [257] T. G. P. K. J. J. C. M. B. B. M. Chitra Jaiswal, «Injectable anti-cancer drug loaded silk-based hydrogel for the prevention of cancer recurrence and post-lumpectomy tissue regeneration aiding triple-negative breast cancer therapy,» February 2023.
- [258] E. D. a. M. V. Iorio, «MicroRNAs and Triple Negative Breast Cancer,» 11 november 2013.
- [259] K. C. G. S. C. S. Sakib Haque, «RNA-Based Therapeutics: Current Developments in Targeted Molecular Therapy of Triple-Negative Breast Cancer,» 15 october 2021.
- [260] A. T. Y. M. A. D. & S. M. John D. Schneible, «Chitosan Hydrogels for Synergistic Delivery of Chemotherapeutics to Triple Negative Breast Cancer Cells and Spheroids,» 13 july 2020.
- [261] H. K. G. L. K. S.-A. M. B. Shaimaa Maher, «Alginate-based hydrogel platform embedding silver nanoparticles and cisplatin: characterization of the synergistic effect on a breast cancer cell line,» 22 October 2022.
- [262] H. W. Z. I. ,. X. Y. & L. Xiang Zeng, «pH-Responsive Hyaluronic Acid Nanoparticles for Enhanced Triple Negative Breast Cancer Therapy,» 22 march 2022.
- [263] M. A. E. a. a. Douglas R. Vogus, «A hyaluronic acid conjugate engineered to synergistically and sequentially deliver gemcitabine and doxorubicin to treat triple negative breast cancer,» 10 december 2017.

- [264] H. N. Hessam Jafari, «pH-sensitive biosystem based on laponite RD/chitosan/polyvinyl alcohol hydrogels for controlled delivery of curcumin to breast cancer cells,» November 2023.
- [265] L. Z. K. K. H. M. K. Y. M. K. Yukari Okita, «Polyvinyl alcohol scaffolds and supplementation support 3D and sphere culturing of human cancer cell lines by reducing apoptosis and promoting cellular proliferation,» 27 February 2021.
- [266] C. W. Y. L. N. Z. Y. L. Q. Z. S. L. D. H. Y. J. Y. T. & S. W. Xuan Sha, «Multifunctional glycyrrhizic acid-loaded nanoplatform combining ferroptosis induction and HMGB1 blockade for enhanced tumor immunotherapy,» 19 March 2025.
- [267] H. E. K. H. J. J. J. H. K. S. C. H. S. C. M. S. K. Gi Ru Shin a, «Injectable click-crosslinked hydrogel containing resveratrol to improve the therapeutic effect in triple negative breast cancer,» december 2022.
- [268] G. D. G. a. B. D. K. Pallavi Sandal, « α -Tocopherol Polyethylene Glycol 1000 Succinate-Based Cationic Liposome for the Intracellular Delivery of Doxorubicin in MDA-MB-231 Triple-Negative Breast Cancer Cell Line,» 12 December 2023.
- [269] M. d. M. B. S. M. E. S. E. E. M. S. R. C. J.A. Menéndez, «Effects of gamma-linolenic acid and oleic acid on paclitaxel cytotoxicity in human breast cancer cells,» February 2001.
- [270] N. W. S. S. M. J. a. M. Yedi Herdiana, «Chitosan-Based Nanoparticles of Targeted Drug Delivery System in Breast Cancer Treatment,» 24 may 2021.
- [271] ,. K. P. U. S. D. Peerapat Thongnuek, «Hydrogelation of Regenerated Silk Fibroin via Gamma Irradiation,» 27 july 2023.
- [272] X. L. E. M. J. B. M. R. Z. A. C. W. L. Jeffrey L. Schaal, «Injectable polypeptide micelles that form radiation crosslinked hydrogels in situ for intratumoral radiotherapy,» 28 april 2016.
- [273] X. Z. L. Y. S. Z. Z. G. W. L. Lin*, «A Dual-Interaction Supramolecular Hydrogel System for siRNA Delivery to Enhance Endometrial Receptivity in Stem Cell Therapy,» 25 april 2025.
- [274] O. J. M. D. K. D. S. E. A. Minh K. Nguyen, «Sustained localized presentation of RNA interfering molecules from in situ forming hydrogels to guide stem cell osteogenic differentiation,» August 2014.
- [275] W. W. J. Z. C. W. C. Y. M. H. S. W. Yuting Zheng, «Preparation of injectable temperature-sensitive chitosan-based hydrogel for combined hyperthermia and chemotherapy of colon cancer,» 15 october 2019.
- [276] a. a. Mehri Mirrahimi, «Triple combination of heat, drug and radiation using alginate hydrogel co-loaded with gold nanoparticles and cisplatin for locally synergistic cancer therapy,» 1 September 2020.

- [277] Y. Y. Z. Z. Y. B. Y. W. Y. H. D. W. J. Q. Heng An, «Pectin-based injectable and biodegradable self-healing hydrogels for enhanced synergistic anticancer therapy,» 1 September 2021.
- [278] Q. H. H. Y. Y. L. J. M. W. W. L. G. Z. S. F. Hongju Peng, «The antitumor effect of cisplatin-loaded thermosensitive chitosan hydrogel combined with radiotherapy on nasopharyngeal carcinoma,» 10 February 2019.
- [279] C.-X. X. J.-S. Q. J. C.-K. S. H. J. J. D.-D. K. Y.-J. C. a. a. Ding-Ding Guo, «Synergistic anti-tumor activity of paclitaxel-incorporated conjugated linoleic acid-coupled poloxamer thermosensitive hydrogel in vitro and in vivo,» September 2009.
- [280] X. Y. S. J. M. Y. L. D. S. Wang, «Hyaluronic Acid-Modified Nanoparticles Self-Assembled from Linoleic Acid-Conjugated Chitosan for the Codelivery of miR34a and Doxorubicin in Resistant Breast Cancer,» 15 december 2021.
- [281] W. Z. Z. C. W. S. H. Q. J. Z.-J. T. Ziqi Wang, «An intratumoral injectable nanozyme hydrogel for hypoxia-resistant thermoradiotherapy,» November 2021.
- [282] F. X. F. W. Y. L. Li Li, «Preparation and antitumor study of intelligent injectable hydrogel: Carboxymethyl chitosan–aldehyde gum Arabic composite graphene oxide hydrogel,» February 2024.
- [283] L. W. B. G. P. X. M. Lin Zhang, «Cytocompatible injectable carboxymethyl chitosan/N-isopropylacrylamide hydrogels for localized drug delivery,» 15 March 2014.
- [284] S. L. J. L. W. J. Y. H. G. C. H. C. Zhengde Wen, «Polyallylamine Hydrochloride-Modified Bovine Serum Albumin Nanoparticles Loaded with α -Solanine for Chemotherapy of Pancreatic Cancer,» 29 march 2025.
- [285] A. S. A. D. N. S. R. S. P. G. G. A. Aastha Gupta, «Redox responsive poly(allylamine)/eudragit S-100 nanoparticles for dual drug delivery in colorectal cancer,» December 2022.
- [286] F. B. & M. F. Fatemeh Vafapour, «Development of pH-Sensitive Alendronate-Decorated Silk Fibroin/ Alginate Nanoparticles for Active Targeting of Doxorubicin to Bone Cancers,» 01 march 2024.
- [287] C. H. Y. C. Z. Y. J. Z. J. L. X. C. Hecheng Ma, «Localized Co-delivery of Doxorubicin, Cisplatin, and Methotrexate by Thermosensitive Hydrogels for Enhanced Osteosarcoma Treatment,» 17 November 2015.
- [288] I. K. W. B. K. P. K.-H. C. & C.-H. W. Sudhir Hulikal Ranganath, «Hydrogel Matrix Entrapping PLGA-Paclitaxel Microspheres: Drug Delivery with Near Zero-Order Release and Implantability Advantages for Malignant Brain Tumour Chemotherapy,» 20 june 2009.
- [289] A. M.-I. C.-L. J. R.-C. a. M. D. V. Fernando Notario-Pérez, «Applications of Chitosan in Surgical and Post-Surgical Materials,» 27 may 2022.

- [290] J. Z. H. K. W. A. Samantha A. Meenach, «Poly(ethylene glycol)-based magnetic hydrogel nanocomposites for hyperthermia cancer therapy,» march 2010.
- [291] U. F. D. L. K. C. W. F. Philipp SeibMikhail Tsurkan, «Heparin-Modified Polyethylene Glycol Microparticle Aggregates for Focal Cancer Chemotherapy,» 21 october 2016.
- [292] A. K. G. a. S. P. Z. Samuel T. Stealey, «Laponite-Based Nanocomposite Hydrogels for Drug Delivery Applications,» 31 may 2023.
- [293] C.-E. B. a. S. Morariu, «Laponite®—From Dispersion to Gel—Structure, Properties, and Applications,» 5 june 2024.
- [294] G. G. V. A. I. R. Daniela Ailincăi, «Drug delivery systems based on biocompatible imino-chitosan hydrogels for local anticancer therapy,» 13 march 2018.
- [295] A. K. M. S. K. & P. M. Sudipta Senapati, «Controlled drug delivery vehicles for cancer treatment and their performance,» 2018 march 2018.
- [296] M. C. J. K. S. e. a. Choi, «Light-guiding hydrogels for cell-based sensing and optogenetic synthesis in vivo,» 20 october 2013.
- [297]
- [298] S. Zhang, «Fabrication of novel biomaterials through molecular self-assembly,» 01 october 2003.
- [299] E.-S. K. ., H. J. K. y. D. J. M. Eduardo A. Silva, «El despliegue basado en materiales mejora la eficacia de las células progenitoras endoteliales,» 23 septiembre 2008.
- [300] D. R. K. ., m. d. b. v. ., N. A. P. Guillermo B Liechty, «Polímeros para sistemas de administración de fármacos,» 2010.
- [301] S. Murdan, «Liberación de fármacos electrosensibles a partir de hidrogeles,» 19 septiembre 2011.
- [302] J. W. M. J. S. M. D. r. j. w. l. l. w. Y. W. J. A. B. Christopher B Rodell, «Hidrogeles supramoleculares de adelgazamiento por cizallamiento con reticulación covalente autónoma secundaria para modular las propiedades viscoelásticas in vivo,» 12 diciembre 2014.
- [303] C. Z. X. L. ., X. j. ximena liu, «Avances recientes de biomateriales a base de colágeno: estructura multijerárquica, modificación y aplicaciones biomédicas,» junio 2019.
- [304] N. R. D. M. Frédéric Couet, «Biomateriales macromoleculares para ingeniería de tejidos vasculares basada en andamios,» 4 mayo 2007.
- [305] R. E. W. a. K. R. Shull, «Strain Dependence of the Viscoelastic Properties of Alginate Hydrogels,» 17 july 2004.

- [306] A. M. D. J. YukiHoria, «Modular injectable matrices based on alginate solution/microsphere mixtures that gel in situ and co-deliver immunomodulatory factors,» 4 may 2009.
- [307] L. C. Z. Z. Mingpeng Wang, «Potential applications of alginate oligosaccharides for biomedicine – A mini review,» 1 november 2010.
- [308] A. M. T. I. J. E. P. P. C. L. S. & M. T. S. Sirkka B Stephan, «Biopolymer implants enhance the efficacy of adoptive T-cell therapy,» 15 december 2014.
- [309] A. Uenaka, H. Wada, M. Isobe, T. Saika, K. Tsuji, E. Sato, S. Sato, Y. Noguchi, R. Kawabata, T. Yasuda, Y. Doki, H. Kumon, K. Iwatsuki, H. Shiku, M. Monden, A. A. Jungbluth y G. Ritter, «T cell immunomonitoring and tumor responses in patients immunized with a complex of cholesterol-bearing hydrophobized pullulan (CHP) and NY-ESO-1 protein,» 01 junary 2007.
- [310] S. K. s. S. D. M. M. B. S. W. K. J. S. Kazunari Akiyoshi, «Self-assembled hydrogel nanoparticle of cholesterol-bearing pullulan as a carrier of protein drugs: Complexation and stabilization of insulin,» august 1998.
- [311] n. k. M. F. F. F. O. K. R. t. v. W. E. H. C. F. v. N. dandan li, «Reduction-Sensitive Dextran Nanogels Aimed for Intracellular Delivery of Antigens,» 08 april 2015.
- [312] M. D. S. F. A. A. S. S. Aleksander Skardal, «A reductionist metastasis-on-a-chip platform for in vitro tumor progression modeling and drug screening,» 16 february 2016.
- [313] T. D. H. N. D. A. N. P. C. P. G. L. S. J. A. D. A. M. K. P. C. a. K. L. C. Jay H. Traverse, «First-in-Man Study of a Cardiac Extracellular Matrix Hydrogel in Early and Late Myocardial Infarction Patients,» 4 2019 october.
- [314] U. N. L. o. Medicine.
- [315] R. Wylie y M. Shoichet, «M.S. Three-dimensional spatial patterning of proteins in hydrogels.,» 2011.
- [316] B. C. C. L.-D. c. M.-M. G.-G. Laurence Besseau, «Production of ordered collagen matrices for three-dimensional cell culture,» junary 2002.
- [317] A. S. R. M. L. J. A. R.-K. Brooke N. Mason, «Tuning three-dimensional collagen matrix stiffness independently of collagen concentration modulates endothelial cell behavior,» 2013.
- [318] J. Jee, D. Lee, J. Ko, S. Hahn, S. Jung, H. K. Kim, E. Parque, S. Choi, S. Jung y J. Lee, «Development of collagen-based 3D matrix for gastrointestinal tract-derived organoid culture.,» 2019.
- [319] R. Wimmer, A. Leopoldi, M. Aichinger, N. Wick, B. Hantusch, M. Novatchkova, J. Taubenschmid, M. Hämmerle, C. Esk y J. Bagley, «Human blood vessel organoids as a model of diabetic vasculopathy. Nature,» 2019.

- [320] R. L. A. h. d. J. M.-M. Ruei-Zeng LinaYing-ChiehChen, «Transdermal regulation of vascular network bioengineering using a photopolymerizable methacrylated gelatin hydrogel,» september 2013.
- [321] S. Amadori, P. Torricelli, K. Rubini, M. Fini, S. Panzavolta y A. Bigi, «Effect of sterilization and crosslinking on gelatin films,» 2015.
- [322] X. Hu, Q. Lu, L. Sun, P. Cebe, X. Wang, X. Zhang y D. Kaplan, «Biomaterials from ultrasonication-induced silk fibroin-hyaluronic acid hydrogels.,» november 2011.
- [323] S. Hofmann, S. Knecht, R. Langer, D. Kaplan, G. Vunjak-Novakovic, H. Merkle y L. Meinel, «Cartilage-like tissue engineering using silk scaffolds and mesenchymal stem cells.,» 2006.
- [324] D. Jao, X. Mou y X. T. r. A. s. r. Hu, «J. Funct. Biomater.,» 2016.
- [325] R. Marklein y J. Burdick, «Controlling stem cell fate with material design.,» 2010.
- [326] A. Vedadghavami, F. Minooei, M. Mohammadi, S. Khetani, A. Kolahchi, S. Mashayekhan y A. Sanati-Nezhad, «Manufacturing of hydrogel biomaterials with controlled mechanical properties for tissue engineering applications.,» 15 october 2017.
- [327] J. Grim, I. Marozas y K. Anseth, «Thiol-ene and photo-cleavage chemistry for controlled presentation of biomolecules in hydrogels,» 10 december 2015.
- [328] N. Enemchukwu, R. Cruz-Acuña, T. Bongiorno, C. Johnson, J. García, T. Sulchek y A. García, «Synthetic matrices reveal contributions of ECM biophysical and biochemical properties to epithelial morphogenesis.,» 28 december 2015.
- [329] R. Cruz-Acuña, M. Quirós, S. Huang, D. Siuda, J. Spence, A. Nusrat y A. García, «PEG-4MAL hydrogels for human organoid generation, culture, and in vivo delivery.,» 06 september 2018.
- [330] J. Beck, A. Singh, A. Rothenberg, J. Elisseeff y A. Ewald, «The independent roles of mechanical, structural and adhesion characteristics of 3D hydrogels on the regulation of cancer invasion and dissemination.,» december 2016.
- [331] Y. Li y E. H. m. f. c. s. g. a. d. s. Kumacheva, «Hydrogel microenvironments for cancer spheroid growth and drug screening,» 27 april 2018.
- [332] K. S. Jason A. Burdick, «Photoencapsulation of osteoblasts in injectable RGD-modified PEG hydrogels for bone tissue engineering,» november 2002.
- [333] E. D. Deeks, «Histrelin: in advanced prostate cancer,» 26 march 2010.
- [334] E. P. S. Inc., «Vantas™ (histrelin implant),» 2010.
- [335] D. C. CDeMerlis, «Review of the oral toxicity of polyvinyl alcohol (PVA),» march 2003.

- [336] A. Sun, H. Lin, M. Fritch, H. Shen, P. Alexander, M. DeHart y R. Tuan, «Chondrogenesis of human bone marrow mesenchymal stem cells in 3-dimensional, photocrosslinked hydrogel constructs: Effect of cell seeding density and material stiffness.,» August 2017.
- [337] P. Matricardi, C. Di Meo, T. Coviello y W. Hennink, «Alhaique, F. Interpenetrating polymer networks polysaccharide hydrogels for drug delivery and tissue engineering.,» august 2013.
- [338] K. francés, A. Boopatía, J. DeQuach, L. Chingozha, H. Lu, K. Christman y Davis, «K.L.; Davis, M.E. A naturally derived cardiac extracellular matrix enhances cardiac progenitor cell behavior in vitro. Acta Biomater.,» December 2012.
- [339] R. Gaetani, C. Yin, N. Srikumar, R. Braden, P. Doevendans, J. Sluijter y K. Christman, «Cardiac-derived extracellular matrix enhances cardiogenic properties of human cardiac progenitor cells.,» 2016.
- [340] J. Traverse, T. Henry, N. Dib, A. Patel, C. Pepine, G. Schaer, J. DeQuach, A. Kinsey, P. Chamberlin y K. Christman, «First-in-man study of a cardiac extracellular matrix hydrogel in early and late myocardial infarction patients.,» 26 october 2019.
- [341] G. Benton, I. Arnaoutova, J. George, H. Kleinman y J. Koblinski, «Matrigel: From discovery and ECM mimicry to assays and models for cancer research.,» December 2014.
- [342] C. Hughes, L. Postovit y G. Lajoie, «Matrigel: A complex protein mixture required for optimal growth of cell culture.,» 28 april 2010.
- [343] D. Blondel y M. B. h. f. 3. o. c. Lutolf, «CHIMIA Int.,» 2019.
- [344] J. R. C. ., A. C. A. ., y. S. M. Abhirup Mandal, «Hydrogels in the clinic.,» 03 april 2020.
- [345] Y. X. ., T. R. H. T. J. R. G. Z. H. Z. Q. G. ., K. L. Yu Jun Zeng, «Polysaccharide-based nanomedicines for cancer immunotherapy: A review.,» 2021.
- [346] V. S. S. R. D. K. M. Sachin S. Patil, «pH and reduction dual-stimuli-responsive PEGDA/PAMAM injectable network hydrogels via aza-michael addition for anticancer drug delivery.,» 07 August 2018.
- [347] G. X. C. W. C. L. P. Y. Zhijia Liu, «Shear-responsive injectable supramolecular hydrogel releasing doxorubicin loaded micelles with pH-sensitivity for local tumor chemotherapy.,» September 2017.
- [348] B. H. R. S. L. P. H. Z. Y. S. Yunlong Wang, «Preparation and characterization of a novel hybrid hydrogel shell for localized photodynamic therapy.,» 2013.
- [349] C. Y. Y. Z. X. L. F. W. Like Ning, «Synthesis and biological evaluation of surface-modified nanocellulose hydrogel loaded with paclitaxel.,» 7 September 2020.

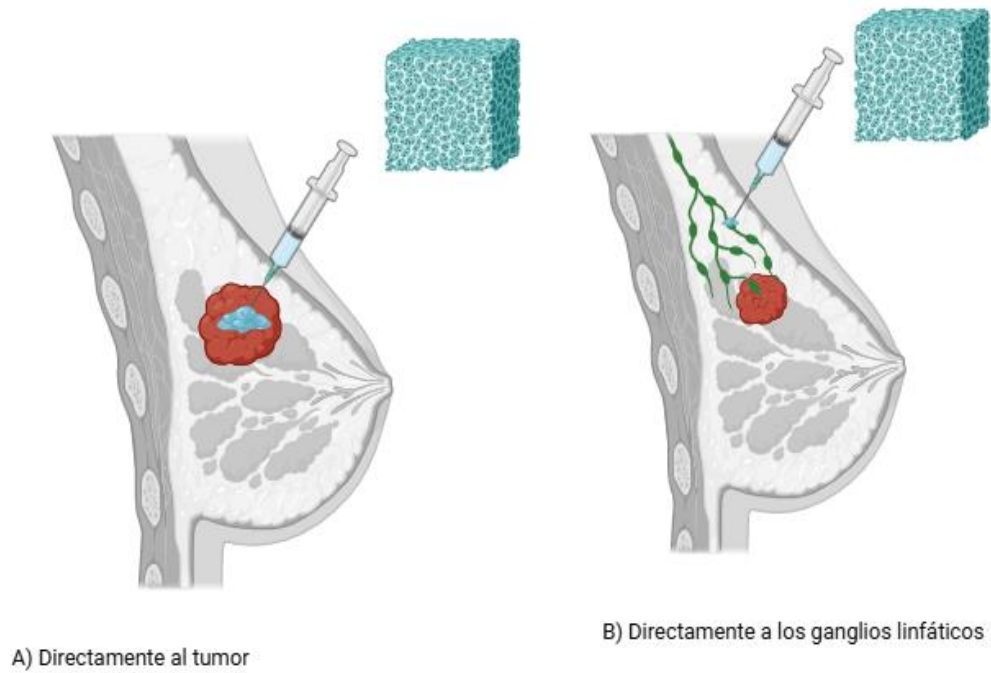
- [350] A. U. a. R. Asmatulu, «Synthesis and Analysis of Electrically Sensitive Hydrogels Incorporated With Cancer Drugs,» January 2016.
- [351] F. H. Y. S. A. X. Guanru Chang Yan Chen Yanjie Li Shikuo Li, «Self-healable hydrogel on tumor cell as drug delivery system for localized and effective therapy,» 20 May 2015.
- [352] D. X. L. H. K. a. M. D. Lei Liu, «The Self-Assembled Behavior of DNA Bases on the Interface,» 15 Feb 2014.
- [353] Y. W. a. Jianghao Zhan, «An injectable hydrogel with pH-sensitive and self-healing properties based on 4armPEGDA and N-carboxyethyl chitosan for local treatment of hepatocellular carcinoma,» 15 November 2020.
- [354] Z. Z. Y. Y. J. C. S. S. L. L. M. J. B. C. E. F. K. J. E. Yang Zhou, «Oxidized hydroxypropyl cellulose/carboxymethyl chitosan hydrogels permit pH-responsive, targeted drug release,» January 2023.

Anexos

Anexo 1

Figura 7.

Aplicación directa de un hidrogel para tratar el cáncer de mama.



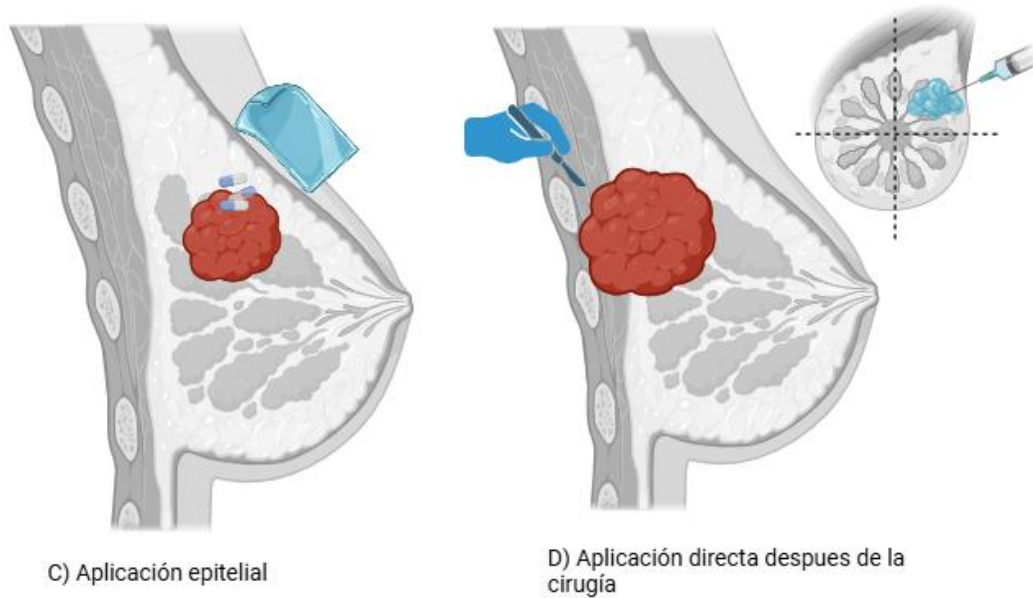
Dentro de la figura 7 podemos visualizar como los hidrogeles nos permiten tratar de manera directa el cáncer de mama, por ejemplo: A) Aplicación inyectable de manera intratumoral en el la mama.

B) Aplicación inyectable de manera directa a los ganglios linfáticos cercanos al tumor.

Anexo 2

Figura 8.

Aplicación directa de un hidrogel para tratar el cáncer de mama.



De manera similar a la figura 7, en la figura 8 también podemos visualizar como los hidrogeles nos permiten tratar de manera directa el cáncer de mama implementando diversos métodos de aplicación, por ejemplo:

C) Parche de hidrogel aplicado de manera epitelial sobre el tejido que recubre el tumor.

D) Aplicación de un hidrogel de manera directa, luego de la extracción quirúrgica del tumor en mama cerca de la pared torácica.

Anexo 3

Formulario de entrega de proyecto final de graduación



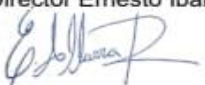
**Universidad
LATINA de Panamá**
SUMMUM DESIDERIUM SAPIENTIA

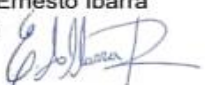
SEDE CENTRAL

FORMULARIO DE ENTREGA DE PROYECTO FINAL DE GRADUACIÓN

Nota: Llenar este formulario a máquina de escribir. Entregar este formulario junto con el Proyecto Final de Graduación y los Paz y Salvo

Por este medio, notifico que el Proyecto
Titulado "APLICACIÓN DE HIDROGELES EN LAS TERAPIAS ONCOLÓGICAS CONTRA EL
CÁNCER DE MAMA"
Correspondiente al estudiante Erick Antonio Ortega Peña
De la carrera Licenciatura en Ingeniería Biomédica e instrumentación
Doy fe que he revisado y autorizado la entrega del Proyecto Final de Graduación (Documento Final),
a Secretaría Académica, por reunir los requisitos y acatamientos exigidos por la Universidad Latina
de Panamá y sugiere se le asigne la fecha para su defensa oral (sustentación).

Autorización del Director del Proyecto Final de Graduación:
Nombre del Profesor Director Ernesto Ibarra
Firma de Autorización 
Teléfono 6245-0000

Autorización del Profesor responsable del Curso Proyecto Final de Graduación:
Nombre del Profesor Ernesto Ibarra
Firma de Autorización 
Teléfono 6245-0000

En caso de revisión de un Profesor de Español
Notifico que doy fe que el documento cumple satisfactoriamente con todos los requisitos formales de
ortografía y de redacción exigidos por el idioma español.
Nombre del Profesor de Español Raquel Escala

Autorización 

Firma del Estudiante  Fecha de Entrega 30/06/2025

Recibido por _____ Fecha _____

Anexo 4

Carta de Certificación de la Profesora de Español



ANEXO

Carta de revisión del profesor de Español

Panamá, 24 de junio de 2025.

Señores:

UNIVERSIDAD LATINA DE PANAMÁ

E. S. D.

Estimados Señores:

La (El) suscrita (o) notifica (o) haber revisado por solicitud del estudiante **Erick Antonio Ortega Peña** con cédula de identidad personal número: 8-954-1867, el proyecto final de graduación titulado: **"APLICACIÓN DE HIDROGELES EN LAS TERAPIAS ONCOLÓGICAS CONTRA EL CÁNCER DE MAMA"** y a su vez, doy fe que el documento cumple satisfactoriamente con todos los requisitos formales de ortografía y de redacción exigidos por el idioma español.

Atentamente,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Isabel', is written over a horizontal line.

Firma de Profesor de Español

Nota: este es un formato de carta para el o la profesor (a) de español que le revise el proyecto final de graduación.

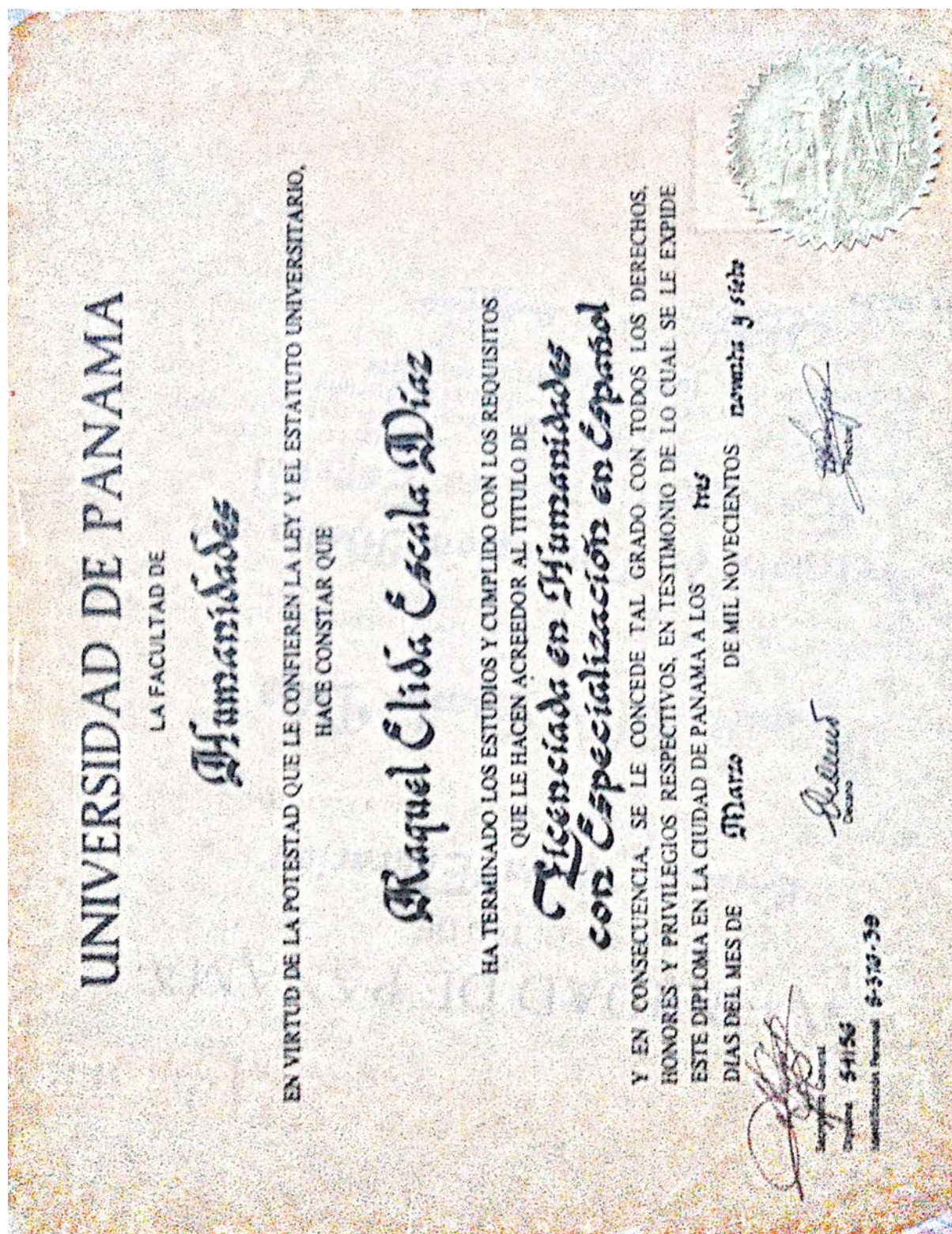
Anexo 5

Título universitario de la Profesora de Español



Anexo 6

Título universitario de la Profesora de Español



Anexo 7

Cedula de identidad de la profesora de español.

REPÚBLICA DE PANAMÁ
TRIBUNAL ELECTORAL

Raquel Elida
Escala Diaz

NOMBRE USUAL:
FECHA DE NACIMIENTO: 27-MAY-1971
LUGAR DE NACIMIENTO: PANAMÁ, PANAMÁ
SEXO: F
EXPEDIDA: 06-JUN-2019

TIPO DE SANGRE:
EXPIRA: 06-JUN-2029

376-39



Anexo 8

Autorización para la publicación de documentos en el repositorio institucional digital RID

**AUTORIZACIÓN PARA LA PUBLICACIÓN DE
DOCUMENTOS EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL
DIGITAL RID**
(Tesis, Proyectos de Investigación, Proyectos de Maestría,
Doctorados y Pasantías)



Fecha de Entrega a la Biblioteca:

Día	Mes	Año
30	06	2025

1. Datos personales

Cédula	Apellidos	Nombres	Teléfono	Correo Electrónico
8-954-1867	Ortega, Peña.	Erick, Antonio	6741-1500	erickantonio21sa@gmail.com

2. Identificación del Trabajo de Grado

Carrera	Ingeniería Biomédica e Instrumentación en la Universidad Latina de Panamá.		
Facultad	Ingeniería		
Título del Trabajo de Grado	"APLICACIÓN DE HIDROGELES EN LAS TERAPIAS ONCOLÓGICAS CONTRA EL CÁNCER DE MAMA"		
Modalidad de Trabajo de Grado	Tesis ☐	Proyectos de Investigación ☒	
	Proyectos de Maestría ☐	Doctorados ☐	Pasantías ☐
Palabras Claves de la Investigación (3 - 7):	"Cáncer de mama", "Hidrogeles", "Tratamientos", "Liberación".		
Director o Asesor Trabajo de Grado	Dr. Ernesto Ibarra		
Calificación del Trabajo:	90		

NOTA: Este documento después de leído y concluido en su totalidad, se deberá descargar para las respectivas firmas luego se debe escanear y adjuntar al Repositorio Institucional Digital RID, junto con el trabajo aprobado y anexos respectivos.

**AUTORIZACIÓN PARA LA PUBLICACIÓN DE
DOCUMENTOS EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL
DIGITAL RID**
(Tesis, Proyectos de Investigación, Proyectos de Maestría,
Doctorados y Pasantías)



3. Autorización de publicación de versión electrónica del trabajo (Tesis, Proyectos de Investigación, Proyectos de Maestría, Doctorados y Pasantías)

EL AUTOR DECLARA

El autor afirma que es el creador de la obra y por lo tanto posee los derechos de publicación. También asegura ser el autor original del trabajo, lo cual significa que no ha utilizado fuentes sin darles el crédito debido. Finalmente, declara que su título académico es legítimo y fue obtenido de manera apropiada.

AL FIRMAR ESTE DOCUMENTO, AUTORIZO

Reconocimiento – NoComercial - Compartirigual (by - nc- sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Para publicar mi trabajo de investigación, con fines docentes y de investigación, en el formato *.pdf, permitiendo la consulta, descarga y libre acceso a usuarios, y de ser necesario la reproducción en cualquier formato.

Para constancia se firma el presente documento en La Chorrera a los 30 días del mes de junio de 2025.

La autorización debe estar respaldada por las firmas de todos los autores del documento (Tesis, Proyectos de Investigación, Proyectos de Maestría, Doctorados y Pasantías).

Autorizo la publicación en el Repositorio Institucional Digital de mi trabajo en *.pdf	SÍ ☒	NO ☐
---	---	------------------------------------

Firma Autor 1	
Cédula:	8-954-1867

Firma Autor 2	
Cédula:	

Firma Autor 3	
Cédula:	

Firma Autor 4	
Cédula:	