



UNIVERSIDAD DE CHILE
VICERRECTORÍA DE ASUNTOS ACADÉMICOS
PROGRAMA ACADÉMICO DE BACHILLERATO

HIDROGEL PEG-DMA EN TERAPIAS CANCERÍGENAS DE GLIOBLASTOMAS MULTIFORMES

Monografía para la obtención del grado de
Bachiller en Ciencias Naturales y Exactas

Gabriela Paz Ruiz Valenzuela

Profesora Guía

Dra. Paulina Valencia Gálvez

Santiago, Chile. Diciembre de 2020

Índice

Resumen	2
Índice de Abreviaturas	3
Introducción	4
Objetivo General	6
Objetivos Específicos	6
Glioblastomas Multiformes: dificultades y tratamientos convencionales	6
Liberación controlada de fármacos como alternativa de tratamiento para GBM	9
Hidrogeles: materiales aplicables a la biomedicina	12
Síntesis de un hidrogel caracterizado para GBM	15
Beneficios y proyecciones de los hidrogeles para GBM	23
Análisis y Discusión	26
Conclusión	28
Bibliografía	29
Anexo	32
Citotoxicidad de temozolomida	32

Resumen

Con el pasar de los años y el envejecimiento progresivo de la población, el cáncer se ha convertido en una de las primeras causas de muerte a nivel mundial. Dentro de este grupo de enfermedades los tumores cerebrales se presentan como los más letales y agresivos debido a su impacto fisiológico y psicológico en el paciente, resultando en la mayoría de los casos en la muerte. La comunidad científica no se ha quedado exenta de esta situación y ha demostrado avances en el área de los biomateriales aplicados a la medicina. En este contexto, los polímeros, específicamente hidrogeles, han surgido como una alternativa prometedora para quimioterapias gracias a su capacidad de liberación controlada y focalizada de fármacos. Para el Glioblastoma Multiforme, el tumor cerebral más agresivo y letal dentro de los tumores cerebrales, esta nueva técnica resulta innovadora y beneficiosa debido a la toxicidad que implica el fármaco temozolomida (TMZ), ocupado en la quimioterapia. Fourniols *et. al* (2015) presentaron un nanohidrogel fotopolimerizable cargado con micelas lipídicas con temozolomida como una de las aproximaciones más eficaces para la patología. La síntesis y posterior fotopolimerización de este nanohidrogel han demostrado excelentes resultados relacionados a la reducción y hasta eliminación tumoral. Esta técnica ha sido efectiva por su liberación controlada del fármaco y gran actividad antitumoral. De esta manera, los hidrogeles se muestran como una alternativa que, además de atacar fisiológicamente las células tumorales, permite una reducción de los efectos secundarios de la terapéutica, ayudando al aspecto psicológico del paciente; factores que combinados, permiten una mejor adhesión al tratamiento para mejores resultados.

Este trabajo monográfico se enfoca en visibilizar cómo la aplicación de una rama complementaria a la medicina permite mejora la proyección clínica de una enfermedad tan catastrófica como el glioblastoma multiforme, y dar una visión holística al tratamiento de los pacientes.

Palabras clave: *cáncer, glioblastoma multiforme, hidrogel, temozolomida.*

Índice de Abreviaturas

- AIC: 5-aminoimidazol-4-carboxamida
- BCNU: carmustina
- BER: reparación por escisión de base
- BHE: barrera hematoencefálica
- GBM: glioblastoma multiforme
- FFLI: formas farmacéuticas de liberación convencional
- FFLM: formas farmacéuticas de liberación controlada o modificada
- M-TMZ/DMA-PEG: hidrogel poli(etilenglicol)dimecricrato con micelas de TMZ
- MGMT: metilguanina-ADN metiltransferasa
- MMR: DNA mismatch repair
- MTIC: 5-(3-metil-triazen-1-il)imidazol-4-carboxamida
- NHs: nanohidrogeles
- PEG-DMA: poli(etilenglicol)dimecricrato
- SNC: sistema nervioso central
- TMZ: temozolomida

Introducción

El cáncer se define como un conjunto de enfermedades relacionadas en las que se manifiesta una división descontrolada de células en el cuerpo. Actualmente esta patología produce millones de muertes al año, generando altos costos económicos, sociales y psicológicos, tanto por los valores del tratamiento como por el deterioro físico que este conlleva, afectando al paciente y a su entorno (Ministerio de Salud, 2018). Si bien la enfermedad puede impactar a cualquier sistema u órgano, existen cánceres que son más dañinos y letales que otros. En este sentido, a pesar de que los cánceres cerebrales se presentan con una incidencia del 1,3%, su tasa de supervivencia resulta preocupante, siendo que solo un 32% de los pacientes alcanzan los 5 años y el resto fallece en el camino (National Cancer Institute, 2016).

El glioblastoma multiforme (GBM) es el tipo de cáncer cerebral más común, letal y agresivo debido a su comportamiento infiltrativo. Su mecanismo de acción, sumado a su resistencia a los medicamentos quimioterapéuticos, explican parte de las altas tasas de recurrencia luego de los tratamientos convencionales, convirtiéndolo en una neoplasia quirúrgicamente incurable (Basso, *et. al*, 2018). A pesar de un aumento en el conocimiento sobre este tumor y su terapéutica, tan solo un 8% de los pacientes tratados alcanzan un periodo de supervivencia de 2,5 años. La falta de variedad de fármacos y eficacia de la terapéutica contribuye a la progresión de la enfermedad, haciendo necesarias nuevas estrategias efectivas para una liberación sostenida de fármacos a concentraciones óptimas, por un periodo de tiempo y capaces de suprimir el crecimiento tumoral (Segovia, 2018).

Ante esto, tratamientos con polímeros como los hidrogeles, se presentan como una aproximación prometedora debido a su capacidad de liberación local y controlada de fármacos. La localización del GBM en el sistema nervioso central hace que éste sea de difícil acceso y tratamiento, sin embargo las propiedades de este biomaterial permiten evadir la barrera hematoencefálica (BHE) a la vez que reduce la toxicidad del fármaco a utilizar (Norouzi, *et. al*, 2016). Se han presentado variados tipos de hidrogeles para la terapia de GBM, desde hidrogeles fotopolimerizables hasta nanohidrogeles con cápsulas lipídicas. Si bien no es un campo que ha sido aplicado ampliamente en el sector clínico,

ha demostrado grandes avances y resultados en los sujetos de investigación (Segovia, 2018).

En este trabajo se presentará un modelo específico de hidrogel propuesto por Fourniols *et. al* (2015), quienes han logrado combinar un nanohidrogel con micelas lipídicas para el almacenamiento del fármaco temozolomida (TMZ), liberándose este último gracias a un estímulo lumínico una vez que se ha colocado en la cavidad tumoral.

Para lograr una explicación atinente, se procederá a explicar las bases fisiológicas, anatómicas y epidemiológicas del GBM. Posteriormente se realizará un marco teórico de los hidrogeles y cómo sus propiedades resultan excelentes frente a la toxicidad que genera el fármaco utilizado en terapias de GBM. En última instancia se explica la síntesis del hidrogel de Fourniols *et. al* (2015) junto con los beneficios y proyecciones que presenta esta técnica.

Objetivo General

- Analizar cómo los hidrogeles se presentan como una aproximación prometedora como terapéutica de glioblastomas multiformes.

Objetivos Específicos

- Descubrir el funcionamiento y terapéutica convencional de glioblastoma multiforme.
- Comprender las características que hacen a los hidrogeles una opción viable para tratamientos tumorales frente a la toxicidad del fármaco que este implica.
- Analizar los resultados clínicos del nanohidrogel propuesto por Fourniols *et. al* (2015).
- Analizar las ventajas que presenta para el paciente un tratamiento basado en terapia localizada mediante hidrogeles tanto fisiológica como psicológicamente.

Glioblastomas Multiformes: dificultades y tratamientos convencionales

Si bien los tumores cerebrales afectan solo al 2% de la población con cáncer, son considerados dentro de las peores enfermedades puesto que tienen un impacto directo en la vida del paciente, desde un punto de vista físico, psicológico y neurológico (Bastiancich, *et. al*, 2016). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se ha estimado la existencia de cien tumores cerebrales distintos, de los cuales el glioblastoma multiforme acapara el 25% de los casos. El GBM es un tumor de grado IV de crecimiento rápido, que afecta el sistema nervioso central (SNC), en su mayoría en los hemisferios cerebrales, específicamente en los lóbulos temporal y frontal del cerebro como se muestra en la figura 1 (Jaramillo, *et. al*, 2012). Se caracteriza por su alto grado de letalidad y agresividad, a partir del que menos de un 3% de los pacientes diagnosticados sobreviven más de cuatro años y la supervivencia promedio es de seis meses (Tamimi, Juweid, 2017), siendo el más agresivo en adultos, y el más temido por los médicos, oncólogos y pacientes (Chamberlain, 2006).

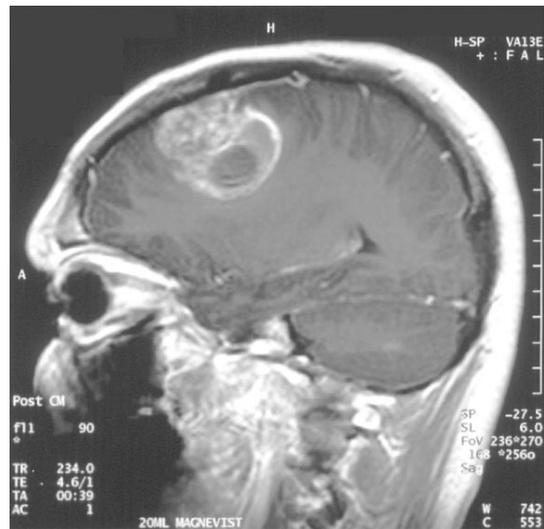


Figura 1. Resonancia magnética de un GBM en lóbulo frontal en paciente de 15 años (Jaramillo, *et al*, 2012)

Medidas preventivas como cambios de estilo de vida, diagnóstico temprano y tratamiento oportuno, desafortunadamente no impiden ni ralentiza su desarrollo, ni mejora los resultados (Chamberlain, 2006). Entre las terapias más utilizadas se encuentran la quimioterapia, radiación, cirugía, inmunoterapia, terapia genética y terapia localizada. Ahora bien, la terapia estándar para los GBM consta de una cirugía en la que se remueve las partes accesibles del tumor, sin causar daño neurológico dentro de lo posible, y luego quimioterapia; etapa en la cual se suministran sustancias químicas como temozolomida (TMZ), carmustina (BCNU) y otros agentes citotóxicos. Si bien se han asociado mejores resultados a factores como edad y mutaciones en marcadores

genéticos¹, solo el 8% de los pacientes con GBM alcanza una supervivencia de 2,5 años (Bastiancich, *et. al*, 2016).

La diseminación temprana de las células cancerígenas convierte al GBM en una neoplastia² quirúrgicamente incurable. De hecho, el 35% de los pacientes con un diagnóstico temprano no pueden ser considerados para cirugía, mientras que los restantes pueden recibir una resección completa o parcial, según la extensión y ubicación del tumor. Existen varias técnicas que pueden utilizarse para obtener una reducción segura y máxima del tumor, como una craneotomía con el paciente despierto, neuronavegación y cirugía guiada por imágenes, resonancia magnética intraoperatoria, terapia térmica intersticial con láser o cirugía guiada por fluorescencia. La selección del método más seguro y apropiado depende de la ubicación, características, tamaño del tumor y de las condiciones clínicas y neurológicas del paciente antes de la cirugía. Estos procesos quirúrgicos alivian los síntomas resultantes del efecto de masa, reducen el número de células que requieren tratamiento y, a menudo, eliminan el núcleo hipóxico³ del tumor que es relativamente resistente a la radiación e inaccesible a la quimioterapia (Bastiancich, *et al*, 2016).

Posterior a la cirugía, los pacientes con GBM siguen un régimen de tratamiento estándar que consiste en 6 semanas de radiación, 5 veces a la semana, en el área alrededor del tumor original, más TMZ oral diariamente. Sin embargo, la mayoría de los pacientes desarrollan recurrencia de GBM dentro de los dos años de su diagnóstico original (Bastiancich, *et al*, 2016).

Desgraciadamente, a pesar de los esfuerzos de la comunidad científica para aumentar los beneficios a largo plazo de la terapia para GBM, este tumor sigue siendo incurable. En muchos casos, el criterio de valoración clínico de este tumor es estabilizar la enfermedad, prolongar ligeramente la vida de los pacientes y mejorar su calidad de vida en las últimas fases de la enfermedad. La mejora del tratamiento para alcanzar una

¹ Sustancia que se produce en respuesta al cáncer o algunas afecciones benignas. Ofrece información sobre el cáncer, como el grado de malignidad, si es posible usar terapia dirigida o si el cáncer responde al tratamiento.

² Reparación de una zona del cuerpo destruida por medio de la aplicación de injertos de tejidos del propio individuo.

³ Zona de un tejido en el que las funciones corporales no se pueden mantener debido a la falta de oxígeno.

cura real y una supervivencia a largo plazo está limitada por varios obstáculos. Entre las principales complicaciones que presenta son: (i) localización del tumor en el cerebro que impide una resección quirúrgica completa sin dañar el tejido neuronal y las funciones cognitivas del paciente; (ii) resistencia intrínseca de estas lesiones a las terapias convencionales; (iii) capacidad limitada del cerebro de auto repararse; (iv) acelerado esparcimiento de las células cancerígenas en el parénquima cerebral⁴, se le conoce como “*tumor pulpo*”; (v) presencia de una barrera hematoencefálica (BHE)⁵ que complica la entrega de fármacos; (vi) fuga capilar tumoral, resultando edemas peritumorales⁶ e hipertensión intracraneal y (vii) neurotoxicidad de los tratamientos especiales para glioblastomas multiformes (Bastiancich, *et al*, 2016).

Por todas las razones antes mencionadas, la investigación de posibles tratamientos ha avanzado en los últimos años, enfocada en encontrar estrategias de administración de fármacos más eficientes, capaces de liberarlos en concentraciones óptimas durante un periodo de tiempo sostenido suprimiendo el crecimiento tumoral. A esto es necesario sumarle un mecanismo que permita dirigir y vectorizar el principio activo hacia las células tumorales, y así disminuir la destrucción de células sanas.

Liberación controlada de fármacos como alternativa de tratamiento para GBM

Como fue descrito anteriormente, distintas estrategias y métodos han sido aplicados como alternativas para tratar el GBM, dependiendo del diagnóstico y la etapa en la que se encuentre el paciente. El método quirúrgico resulta la opción más eficaz, pero menos segura debido a la posibilidad de pérdidas de funciones neuronales, sumado a que no todos los pacientes cumplen los requisitos para acceder a ésta. Es por esto que hasta ahora la quimioterapia resulta la alternativa más efectiva en la remoción del tumor,

⁴ Tejido característico, funcional y fundamental de cada órgano del cuerpo, en este caso, cerebral.

⁵ Barrera de permeabilidad altamente selectiva que separa la sangre que circula del fluido extracelular cerebral en el sistema nervioso central.

⁶ Hinchazón causada por la acumulación de líquido en los tejidos del cuerpo, específicamente por la expresión de alteración de la barrera hematoencefálica.

además de prevenir la reaparición. Sin embargo, las drogas utilizadas en estas terapias conllevan la muerte de gran parte de las células sanas del cuerpo debido a su alta toxicidad y nula selectividad. Si bien logran destruir las células tumorales, dañan tejido sano a su paso (Fan, *et. al*, 2019).

Tradicionalmente, el tratamiento de una afección se realiza a través de una dosificación generalizada sobre todo el organismo, siendo que en la mayoría de las veces la patología se localiza en un determinado órgano o tejido. Se podría decir que en condiciones normales, se recurre a una invasión deslocalizada del fármaco, cuando en realidad se necesita una acción local. Particularmente, en la terapia del cáncer significa un gran problema ya que los principios activos no distinguen entre células cancerígenas y sanas, por lo que estas últimas pueden ser seriamente afectadas, viéndose dañadas o hasta muertas (Escobar, *et. al*, 2002). En general, los tratamientos de las enfermedades se rigen bajo la necesidad de administración de fármacos, sin embargo, su uso no compromete una recuperación completa puesto que no está exenta de riesgos gracias a los múltiples efectos secundarios que conllevan los principios activos (Martínez, 2016).

Para toda sustancia farmacológica activa existen dos límites de concentraciones que dependen de la propia naturaleza del fármaco y de su interacción con el organismo. Se reconocen la concentración o nivel mínimo efectivo, bajo el cual las dosis administradas no tienen valor terapéutico y el fármaco resulta ineficaz; y la concentración o nivel mínimo tóxico, sobre el cual el fármaco provoca efectos secundarios, resultando tóxico para el organismo. La administración de un determinado medicamento debe siempre estar entre estos dos límites. De aquello, se define el índice terapéutico (IT) como la relación entre ambos:

$$IT = \frac{\text{concentración mínima tóxica}}{\text{concentración mínima efectiva}} \quad (\text{ecuación 1})$$

Cuanto más alto sea el valor de este índice, mayor será la tolerancia y las posibilidades de dosificación del fármaco (Martínez, 2016).

La suministración de medicamentos mediante las formas farmacéuticas de liberación convencional (FFLI) como cápsulas, tabletas, parches, entre otros, significan un control deficiente sobre las concentraciones de estas sustancias en el plasma. Su

sistema de funcionamiento se basa en una dosis única de principio activo que provoca un aumento de las concentraciones plasmáticas hasta alcanzar un valor máximo, posterior al cual empieza a decaer hasta obtener valores ineficaces debido a la excreción o conversión metabólica (Martínez, 2016). En respuesta a esto y, para conseguir un nivel efectivo terapéutico durante un periodo de tiempo, se procede a la administración de dosis múltiples. Sin embargo, esta práctica conlleva una fluctuación intensa de los niveles plasmáticos, oscilándolo bajo o sobre los niveles terapéuticos (Arredondo, Londoño, 2009). Por su parte, las formas farmacéuticas de liberación controlada o modificada (FFLM) surgieron en la década de los ochenta como una alternativa a los sistemas de liberación tradicionales, para lograr una concentración del fármaco estable en el tiempo sin la necesidad de administraciones sucesivas, como se muestra en la figura 2 (Escobar, *et. al*, 2002).

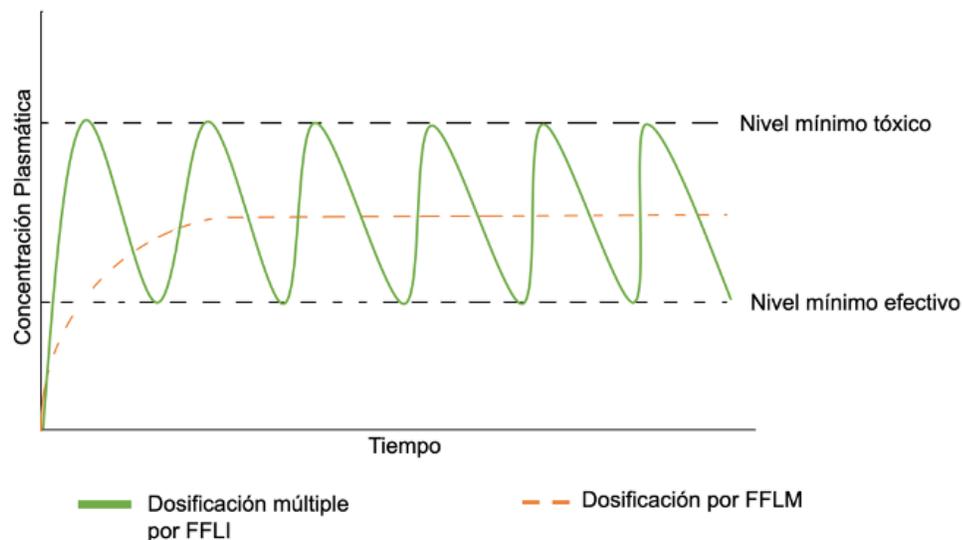


Figura 2. Perfil de los niveles plasmáticos tras la administración de dosis múltiples de una FFLI y de una FFLM.

Esta reciente tecnología se enfoca en crear un medio en el que se obtenga una respuesta óptima (Martínez, 2016). Las ventajas de las FFLM frente a las FFLI son importantes a la hora de la terapéutica y la mejora del paciente; logrando, (i) disminuir la frecuencia de administración del fármaco, ergo mejorar la calidad del tratamiento; (ii) reducir los efectos secundarios relacionados con dosis elevadas; (iii) disminuir las fluctuaciones del nivel plasmático; (iv) efecto terapéutico más uniforme y (v) dirección de

la terapia a una célula diana⁷ específica y así evitar la presencia del agente activo en el resto del organismo (Escobar, *et. al*, 2002).

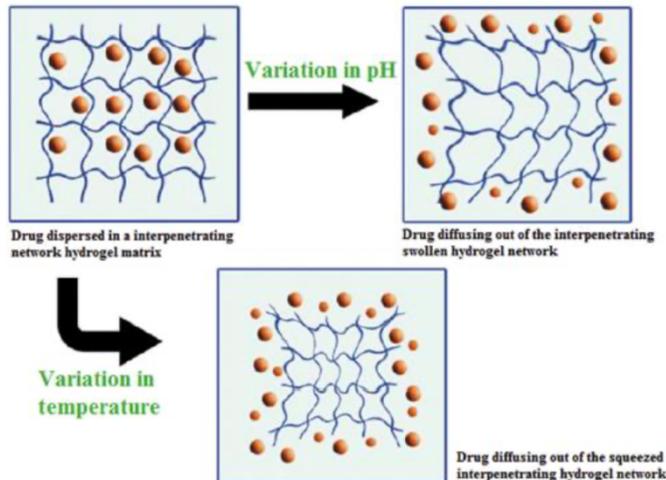
Frente a este escenario surge la aplicación de sistemas poliméricos como los hidrogeles, que pueden ser diseñados para conseguir una vectorización del efecto del principio activo hacia el órgano o células enfermas. Este material ha acaparado la atención de las investigaciones biomédicas gracias a sus características fisicoquímicas como: hinchamiento, cinética de liberación, respuesta a los estímulos del ambiente y biodegradabilidad (Arredondo, Londoño, 2009). De esta manera, los hidrogeles han demostrado ser una alternativa eficaz debido a que limitan la toxicidad del principio activo a una zona localizada y prolongan la liberación sostenida del fármaco, disminuyendo los efectos secundarios de las quimioterapias.

Hidrogeles: materiales aplicables a la biomedicina

El término hidrogel es utilizado para definir un tipo de material insoluble, de origen sintético o natural, constituido por una red tridimensional de cadenas poliméricas flexibles hidrofílicas entrecruzadas (Norouzi, *et. al*, 2016). Se caracterizan por su capacidad de hincharse en contacto con agua u otros fluidos biológicos, reteniendo una fracción importante de estos sin disolverse, formando materiales blandos y elásticos. Esta propiedad es debida a la presencia en su estructura de grupos solubles en agua como son: hidroxilo (-OH), carboxilo (-COOH), amida (-CONH₂) y sulfónico (-SOH₃) (Escobar, *et. al*, 2002).

Los sólidos poliméricos son ideales para formar hidrogeles debido a su estructura de cadenas largas, cuya flexibilidad hace posible que se deformen para permitir el paso de las moléculas del medio dentro de la estructura tridimensional que los conforma (Sáez,

⁷ Cualquier célula en la cual una hormona se une a su receptor, se haya determinado o no una respuesta bioquímica o fisiológica.



et. al, 2003). Así, dependiendo del estímulo que se le aplique al hidrogel, su estructura se deformará para la liberación, como se ejemplifica en la figura 3.

La síntesis de este material se obtiene mediante polimerización y entrecruzamiento de uno o varios tipos de monómeros, los cuales pueden ser mono o polifuncionales. Las

características de estos grupos funcionales que lo formarán y el grado de entrecruzamiento que adquiera, determinará las propiedades de hinchamiento del hidrogel, y por lo tanto, su aplicabilidad. En su mayoría, un solo monómero no proporciona buenas propiedades mecánicas ni gran retención de agua, por lo que es recurrente la elaboración de copolímeros (Escobar, *et. al*, 2002).

Los hidrogeles se pueden clasificar de acuerdo con múltiples criterios generales, como se enlista a continuación (Martínez, 2016):

- **Tipo de entrecruzamiento:** se distinguen hidrogeles sintetizados física y químicamente. Los hidrogeles físicos son reversibles y están conformados por enlaces no covalentes. En cambio, los hidrogeles químicos son más estables e irreversibles, formados por enlaces covalentes entre las cadenas de polímero.
- **Sensibilidad a estímulo:** existen hidrogeles no sensibles a estímulos, que se hinchan por absorción de agua sin responder a estímulos del ambiente, e hidrogeles sensibles o inteligentes que se hinchan en respuesta a alteraciones del medio ambiente como temperatura, pH, fuerza iónica, luz, campo eléctrico o presencia de biomoléculas.
- **Carga:** hidrogeles no iónicos, catiónicos, aniónicos y anfóteros, dependiendo de los grupos funcionales presentes en los polímeros que lo forman.
- **Degradabilidad:** hidrogeles biodegradables o no biodegradables. En el campo de la biomedicina los materiales biodegradables son muy útiles ya que no requieren cirugía para su extracción.

- **Tamaño:** hidrogeles macroscópicos (mayor a 10^{-4} m), microgeles (10^{-6} m a 10^{-4} m) o nanohidrogeles (menor a 10^{-6} m)
- **Origen de los polímeros:** naturales o sintéticos. Algunos ejemplos de polímeros naturales son quitosán, gelatina, colágeno, alginato, etc.; y de sintéticos, el ácido metacrílico y sus derivados, ácido acrílico, vinil acetato, entre otros.
- **Método de preparación:** homopolímeros, copolímeros o hidrogeles interpenetrados (IPN) o semi-interpenetrados (semi-IPN). Los hidrogeles homopoliméricos están formados por solo un tipo de monómeros, mientras que los copoliméricos están formados por dos o más monómeros diferentes con al menos un componente hidrófilo. Los hidrogeles IPN se definen como un polímero que comprende dos o más redes parcialmente entrelazadas sin enlaces covalentes entre ellas y que no pueden separarse excepto por ruptura de enlaces químicos. Los semi-IPN comprenden una o más redes y uno o más polímeros lineales o ramificados y, a diferencia de los IPN, se pueden separar de la red sin la necesidad de romper los enlaces químicos.

Las múltiples cualidades de los hidrogeles han hecho que en los últimos años sean objeto de aplicaciones científicas y tecnológicas, aplicándolos principalmente como biomateriales en una variedad de rubros, desde la agricultura hasta las industrias comerciales (González, 2019).

Como se ha mencionado anteriormente, uno de los usos que ha despertado gran atención en los equipos investigativos por el impacto que ha tenido, ha sido la aplicación de estos materiales en el campo de la biomedicina (Hoffman, 2012). Ejemplo de su aplicabilidad son, ingeniería tisular, lentes de contacto de hidrogel, apósitos para heridas, productos de higiene (Chacko, *et. al*, 2012), sistemas de liberación de fármacos, como es el caso para el tratamiento del GBM, entre otros. Este tipo de material resulta altamente útil gracias a una serie de propiedades como: (i) su interacción eficaz con los tejidos vivos, atribuible a sus propiedades de biocompatibilidad por su contenido de agua o fluidos biológicos (Arredondo, Londoño, 2009); (ii) su naturaleza blanda y elástica que minimiza la irritación de los tejidos (Martínez, 2016); (iii) superficie hidrófila causante de una baja tensión interfacial en contacto con fluidos biológicos, reduciendo la adherencia de proteínas y células a la superficie (Arredondo, Londoño, 2009); (iv) capacidad de hinchamiento en medio líquido, otorgando la propiedad de absorción, retención y

liberación en condiciones controladas de metabolitos de baja masa molecular (Martínez, 2016).

Síntesis de un hidrogel caracterizado para GBM

Con el desarrollo de los hidrogeles, las terapias cancerígenas han experimentado un cambio radical. En este sentido, el uso de hidrogeles enfocados hacia el tratamiento de GBM, resulta ser una estrategia prometedora. Actualmente los hidrogeles ya se han utilizado como (Bastiancich, et al, 2016):

- Mecanismo para lograr una imitación de plataformas tridimensionales del tumor *in vitro* para estudiar la biología de las células tumorales, la motilidad⁸, la migración y el comportamiento de angiogénesis.
- Herramienta para el cribado preclínico⁹, el objetivo es desarrollar cultivos *ex vivo* de GBM y evaluar su sensibilidad a la radiación y los fármacos.
- Sistema de administración de fármacos contra el cáncer para el tratamiento de GBM.

Como ha sido revisado, los hidrogeles se presentan como una alternativa frente a las quimioterapias tradicionales gracias a su uso en la liberación controlada de fármacos. Sin embargo, en el caso de la quimioterapia cerebral, el principio activo, conocido como TMZ, debe enfrentarse a un tejido blando caracterizado por un microambiente mantenido por mecanismos de defensa internos y externos: cráneo, columna vertebral, meninges, líquido cefalorraquídeo y barreras del sistema nervioso central (Bastiancich, et al, 2016). En la terapia, TMZ es administrado sistemáticamente por vía intravenosa u oral, sin embargo, sólo una fracción de la dosis queda disponible para efectos terapéuticos por la barrera cerebral. Por ende, para el tratamiento de GBM, el principal problema es la baja biodisponibilidad de los fármacos para el cerebro debido a la baja permeabilidad de la BHE (Martínez, 2016). El TMZ atraviesa la BHE hacia las células del cerebro, se hidroliza

⁸ Facultad de moverse que tiene la materia viva como respuesta a ciertos estímulos.

⁹ Aplicación de un test cuya finalidad es detectar una enfermedad o condición potencial en una persona sin síntomas conocidos de esa enfermedad o condición.

en el agente alquilante¹⁰ del ADN 5-(3-metil-triazen-1-il)imidazol-4-carboxamida (MTIC) y causa daño citotóxico al ADN. TMZ también puede degradarse a MTIC en el torrente sanguíneo, lo que es problemático para el tratamiento ya que el MTIC no atraviesa la barrera y puede causar toxicidad hematológica. Debido a la corta vida media y la escasa penetración a través de la barrera, los pacientes deben recibir altas dosis de TMZ durante un período prolongado, lo que puede producir una toxicidad sistémica grave (Strobel, et.al, 2019), detalles del proceso se presentan en el anexo.

Las células de GBM son altamente infiltrantes en todo el cerebro, pero no se diseminan a través del sistema linfático, por lo que no pueden hacer metástasis fuera del SNC, es más, en el 90% de los casos, la formación de recidivas¹¹ aparece en los márgenes de resección. Es por estas características que el uso de estrategias de administración local de fármacos, que aumentan las concentraciones del principio activo en el sitio del tumor evitando los efectos secundarios sistémicos sin interactuar ni interferir con las barreras del SNC y sin modificar la estructura química y las propiedades farmacológicas del fármaco es una estrategia prometedora para el tratamiento de GBM (Bastiancich, *et al*, 2016).

De esta manera en el tratamiento de GBM, las drogas son inyectadas mediante el hidrogel en el tumor, el que es incorporado directamente en el cerebro luego de una craneotomía, mediante implantación intracerebral o inyección intracerebroventricular (Bastiancich, *et al*, 2016). Este proceso se logra uniendo un conjugado soluble con receptores específicos como hormonas, carbohidratos o anticuerpos, que serán reconocidos por receptores de la superficie de las células en la zona enferma (Martínez, 2016). Sin embargo, debido a las características intrínsecas del GBM y su delicado lugar de gestación, el hidrogel a utilizar en una terapia de fármacos controlados debe cumplir con una serie de ideales: (i) esterilidad; (ii) que sea inyectable o implantable *in situ*; (iii) debe poseer propiedades reológicas parecidas al módulo del cerebro y ser capaz de

¹⁰ Sustancia que posee grupos químicos en su estructura con la capacidad de unirse de manera covalente, reemplazando un átomo de hidrógeno por un grupo alquilo (R-CH₂). En el caso de las quimioterapias, corresponde a un grupo de fármacos con la capacidad de contribuir con grupos alquilo a macromoléculas importantes como el DNA

¹¹ Reparación del tumor maligno tras un periodo más o menos largo de ausencia de enfermedad.

imitar mecánicamente el microambiente del sistema nervioso central; (iv) adhesión a los bordes de la cavidad; (v) liberación sostenida del fármaco por encima de un mes con una liberación brusca inicial controlada; (vi) biocompatibles, no inmunogénico y biodegradable entre 6-12 meses; (vii) no permitir la diseminación de las células tumorales (Segovia, 2018).

Frente a este escenario, los nanohidrogeles (NHs) han aparecido como la opción más efectiva para la aplicación de esta terapia puesto que demuestran una serie de ventajas para la liberación de fármacos. Los NHs, debido a su pequeño tamaño, son adecuados para inyecciones intravenosas, atraviesan sin esfuerzo la BHE y son fácilmente internalizados por las células, mientras que los hidrogeles macroscópicos se utilizan preferiblemente para administraciones *in situ*. Además, pueden encapsular y proteger biomoléculas contra la degradación química y enzimática, junto con que permiten su funcionalidad y el libre flujo de sustratos y productos. Es por esto que los NHs resultan sistemas portadores novedosos, no sólo con fines terapéuticos, sino también con fines de diagnósticos y teranósticos¹², con potencial aplicación en GBM (Basso, *et al*, 2018). Las características de este tipo de hidrogel se resumen en la tabla 1.

¹² Uso de moléculas para transportar materiales radiactivos de manera segura al interior del cuerpo humano.

Tabla 1. Características y ventajas de los NHs frente a la liberación de fármacos (Basso, et al, 2018)

Atributo	Justificación
Facilidad de síntesis	Pueden ser sintetizados para producción a gran escala, además de poseer un enfoque ecológico
Tamaño “nano”	Facilita el paso a través de barreras biológicas y evita su eliminación por células fagocíticas, aumentando así su tiempo de circulación sanguínea.
Hinchamiento	Controlado por la estructura química de la matriz del gel y su grado de reticulación, así como por variables ambientales (temperatura, pH y fuerza iónica).
Viscoelasticidad	Dada su capacidad para deformarse (cambiar entre estados sólidos y líquidos) las nanopartículas de hidrogel atraviesan más fácilmente las barreras biológicas y las membranas celulares.
Respuesta a estímulo	Pueden responder a estímulos biológicos, asegurando una liberación controlada y específica de los fármacos. Dicha respuesta implica cambios en las propiedades fisicoquímicas de las nanopartículas de hidrogel (hinchazón, permeabilidad, viscoelasticidad).
Estabilidad de encapsulación	Estructura reticulada permite extender el tiempo de circulación del fármaco en el torrente sanguíneo, protegiendo a los fármacos de la degradación enzimática / química
Focalización activa y pasiva	Se puede acoplar una amplia gama de bioactivos a la superficie de las nanopartículas de hidrogel para atacar tejidos específicos. Además, los hidrogeles que responden a estímulos son otra estrategia de focalización activa. La extravasación en los sitios patológicos y la retención en la microvasculatura podrían representar enfoques de focalización pasiva de nanopartículas de hidrogel. Todos ellos aumentan la eficacia terapéutica y reducen los efectos no deseados.
Mínima Toxicidad	Son biocompatibles, no inmunogénico y biodegradable

En las terapias antitumorales, los NHs pueden acumularse en el tumor de forma activa o pasiva, es decir, modificando la superficie para que se dirija específicamente a tumores o aprovechando el efecto de permeabilidad y retención aumentada respectivamente, como se ilustra en la figura 4. En el caso de la terapia pasiva, los NHs alcanzan el tumor gracias al efecto

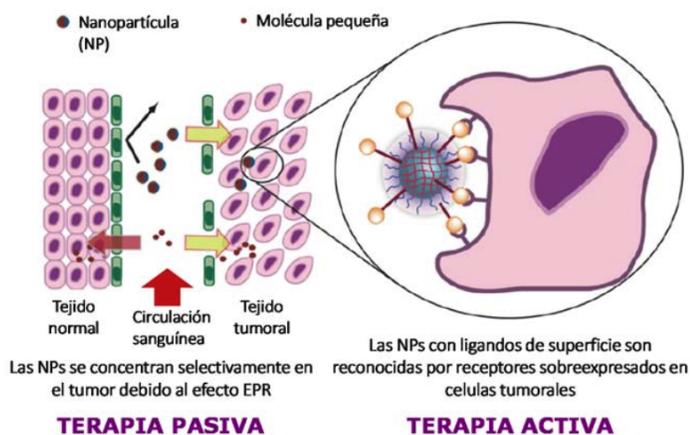


Figura 4. Terapia antitumoral pasiva y activa (Martínez, 2016)

de permeabilidad y retención mejorada (EPR, por sus siglas en inglés “Enhanced Permeability and Retention”), el cual plantea que moléculas de tamaños específicos, como liposomas, nanopartículas y fármacos macromoleculares, tienden a acumularse en mayor cantidad en el tejido tumoral que en los tejidos normales. La explicación a este fenómeno reside en que para que las células tumorales crezcan rápidamente, deben estimular la producción de vasos sanguíneos. De esta manera, cuando la masa tumoral alcanza un rango de 2-3 mm de volumen, se gatilla la inducción de angiogénesis¹³ para satisfacer la mayor demanda de oxígeno y nutrientes para su desarrollo. Esta nueva vasculatura dista de asemejarse a la de un tejido sano: son vasos irregulares, con poros, lumen más ancho y drenaje linfático deficiente; lo que supone una mayor permeabilidad a los componentes plasmáticos y su retención en el tumor por un retorno venoso y su eliminación del cuerpo (Martínez, 2016).

Gracias a estas características de los nanohidrogeles, los medicamentos aplicados en terapias cancerígenas podrían encapsularse dentro de la matriz polimérica del hidrogel o absorberse en su superficie. Actualmente existe una gama de polímeros biodegradables y biocompatibles adecuados para la síntesis de dichos sistemas, junto con diferentes tipos de ligandos que se pueden conjugar con nanopartículas para alcanzar la terapia dirigida (Basso, *et al*, 2018).

¹³ Crecimiento de vasos sanguíneos nuevos que los tumores necesitan para crecer.

Fourniols *et. al* (2015) han propuesto un nanohidrogeles fotopolimerizable para la liberación controlada y sostenida del fármaco TMZ. Para su síntesis recurrió a nanomicelas poliméricas que se forman gracias al autoensamblaje de copolímeros anfifílicos, dando lugar a nanoestructuras con un exterior hidrófilo y un núcleo hidrófobo. Estas han resultado atractivas por su capacidad de encapsular fármacos poco solubles en el núcleo, como TMZ, por lo que se han ocupado como liberador y portador de fármacos en diversas áreas, incluido el cáncer (Basso, *et al*, 2018).

Se diseñó un hidrogeles a base de poli(etilenglicol)dimecrilato (PEG-DMA) fotopolimerizable, un polímero sintético que ha sido utilizado en los últimos 25 años en el campo de la biomedicina debido al control que se pueden ejercer sobre sus propiedades. Mediante el control de su peso molecular, contenido de agua y concentración de monómero, las propiedades de este polímero pueden adaptarse a aplicaciones que van desde la ingeniería tisular hasta vehículos para administración controlada de fármacos (Burke, *et. al*, 2019).

Para la síntesis, se consideró en primer lugar la preparación de micelas poliméricas de PEG₇₅₀-Poly(ϵ -caprolactona-co-carbonato de trimetileno) cargadas con TMZ (M-TMZ), con el objetivo de promover una mejor solubilización del fármaco hidrófobo. Se prosiguió a la formación de M-hidrogeles de PEG-DMA cargados con TMZ, dando lugar a la formación de M-TMZ/DMA-PEG (Basso, *et al*, 2018). Este complejo se sintetizó bajo los objetivos de: (i) rellenar la cavidad tras la resección del tumor; (ii) ser fácil y rápidamente fotopolimerizable in situ mediante un sistema comercial; (iii) conseguir una liberación localizada y sostenida de cualquier agente quimioterápico directamente en el parénquima inválido y (iv) reducir significativamente las recurrencias (Segovia, 2018). La tolerabilidad y eficacia antitumoral del hidrogeles fue evaluada en el cerebro de ratas, sin embargo se esquematiza su aplicación en cerebro humano con presencia de GBM, representado en la figura 5.

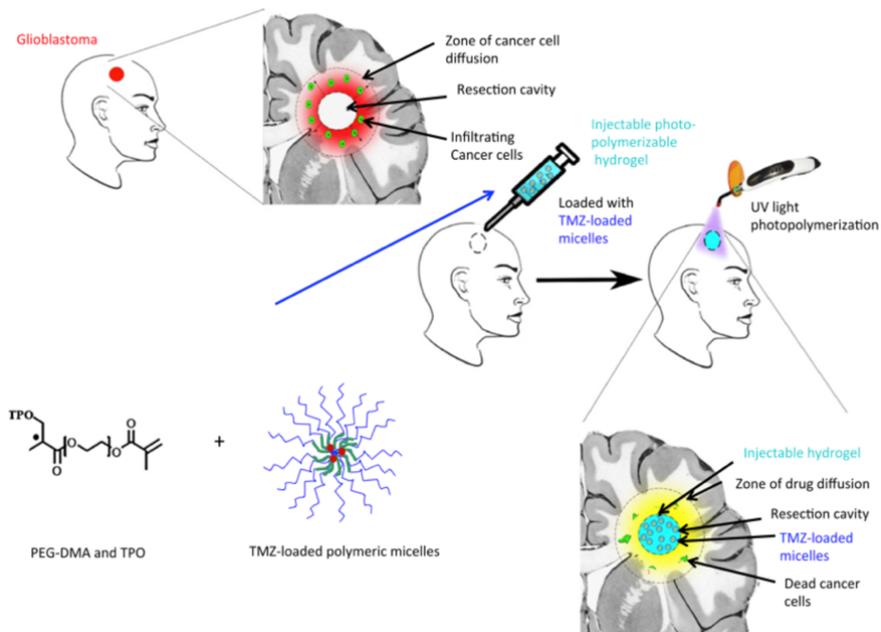


Figura 5. Representación esquemática del proceso de estudio del PEG-DMA hidrogel fotopolimerizable para GBM (Segovia, 2018)

Este sistema fue diseñado para ser inyectado y fotopolimerizado en la cavidad de resección de GBM a partir de luz UV (Basso, *et. al*, 2018). De esta manera, los monómeros de PEG-DMA se suspenden en solución acuosa y se gelifican mediante polimerización por radicales en presencia de un fotoiniciador, con la exposición a luz ultravioleta al momento de su inserción en la cavidad cerebral luego de una craneotomía. Debido a que cada monómero de PEG-DMA tiene dos grupos de metacrilato que pueden reaccionar hasta con otros dos grupos de este mismo mediante enlaces covalentes, cada monómero de PEG-DMA puede unirse hasta con cuatro monómeros de PEG-DMA. Así,

el polímero resultante forma una red ramificada reticulada covalentemente como se ilustra en la figura 6 (Bäckström, *et. al*, 2012).

Se identificó dos fases de cinética de liberación de TMZ: una fase lineal de liberación brusca del 45% en las primeras 24 horas, seguida de una liberación de más del 20% en la primera semana. Posteriormente se llega a un estado estacionario hasta alcanzar un 70% de la liberación. Su eficacia fue comprobada en relación con el peso de los tumores, que drásticamente disminuyeron en comparación a grupos tratados convencionalmente con TMZ o con hidrogeles no cargados, como se muestra en la figura 7. De esta manera, se observaron células apoptóticas únicamente en los centros de los tumores tratados con hidrogel cargado con TMZ, lo cual corrobora la reducción del peso tumoral mencionado anteriormente; además, no se encontraron células apoptóticas en la periferia. A pesar de que el M-TMZ/PEG-DMA induce apoptosis solo en el centro del tumor y se pueden detectar células proliferativas en la periferia del tumor, este sistema puede causar una reducción o hasta desaparición del tumor en un corto periodo de tiempo debido a la gran vascularización del GBM, permitiendo que TMZ liberado por el hidrogel puede alcanzar y acumularse por todo el tumor, por lo que resulta un sistema prometedor para el tratamiento local de GBM (Segovia, 2018).

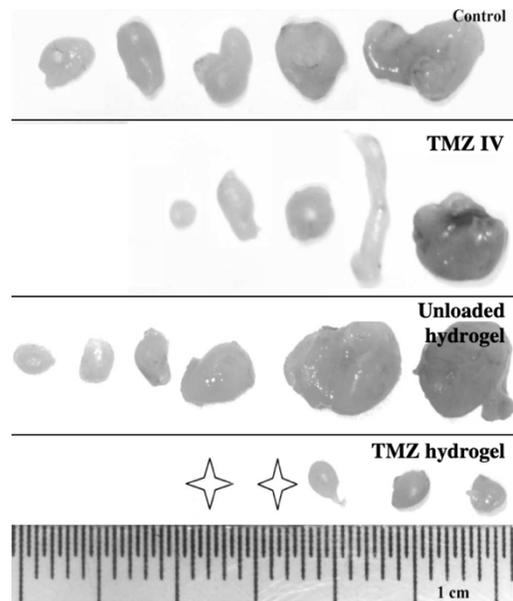


Figura 7. Comparación de la eficacia de los métodos de administración de TMZ (Fourniols, 2015).

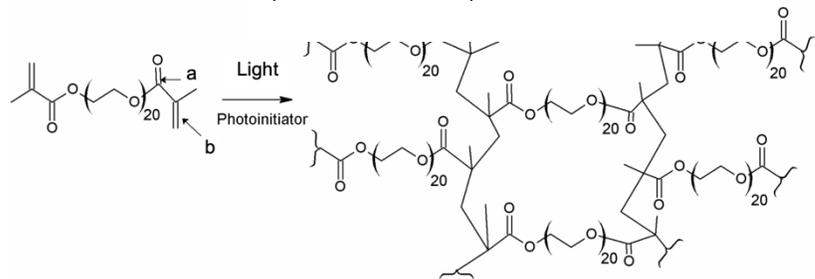


Figura 6. Formación de red reticulada covalente de PEG-DMA luego de un estímulo fotoiniciador (Bäckström, *et. al*, 2012).

el centro del tumor y se pueden detectar células proliferativas en la periferia del tumor, este sistema puede causar una reducción o hasta desaparición del tumor en un corto periodo de tiempo debido a la gran vascularización del GBM, permitiendo que TMZ liberado por el hidrogel puede alcanzar y acumularse por todo el tumor, por lo que resulta un sistema prometedor para el tratamiento local de GBM (Segovia, 2018).

De esta manera, Fourniols *et. al* (2015) diseñó una alternativa que plantea una esperanza de un tratamiento alternativo y eficaz para GBM. Este hidrogel

fotopolimerizable se ajusta a los requisitos de la administración local de un fármaco para el tratamiento de este tumor: (i) fotopolimeración rápida in situ, lo que implica una fácil implantación en la práctica clínica; (ii) propiedades mecánicas compatibles con la implantación cerebral; (iii) liberación sostenida de TMZ por 1 semana; (iv) buena tolerabilidad con los tejidos cerebrales; y (iv) alta eficacia antitumoral.

Beneficios y proyecciones de los hidrogeles para GBM

La población envejece cada día más y con ella aumenta la incidencia del cáncer. Según la Organización Mundial de la Salud, una de seis personas muere por cáncer y se proyecta un aumento del 60% de casos en las próximas décadas, llegando en ciertos lugares a alcanzar un 81%. Esta enfermedad es reconocida por los pacientes como una “sentencia de muerte”, tanto por sus características propias como dolor, invasión de células nocivas en el cuerpo y la aproximación a la muerte; como por los efectos secundarios de los procedimientos médicos usados como tratamiento: náuseas, vómito, pérdida de energía y cabello, etc. (Ehrenzweig, 2011).

La tan ansiada cura del cáncer ha estado en ojos científicos hace ya varios años y con esto hemos sido testigos de una expansión en la investigación de administración de fármacos para la terapia cancerígena. No es la intención de este escrito presentar a los hidrogeles como la cura a esta enfermedad, sino como una alternativa eficaz que puede mejorar los resultados obtenidos mediante las terapias convencionales. Es más, cuando los agentes quimioterapéuticos convencionales se exponen como conflictivos debido a su toxicidad y quimioresistencia¹⁴, las investigaciones sobre administración local y controlada surgen como una buena alternativa (Bastiancich, *et al*, 2016).

Este nuevo modo de administración de fármacos quimioterapéuticos proporciona una liberación sostenida del principio activo en la zona tumoral mejorando su efectividad. Pero en términos de adherencia al tratamiento, su mayor beneficio radica en la vectorización del principio activo, que evita que interactúe con las células y órganos sanos del cuerpo (Ehrenzweig, 2011).

¹⁴ Resistencia que desarrollan cepas de organismos patógenos a determinados fármacos o compuestos químicos que usualmente son letales para su especie.

La OMS define el concepto de adherencia al tratamiento como “el grado en que la conducta de un paciente, en relación con la toma de medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación de hábitos de vida se corresponde con las recomendaciones acordadas con el profesional de la salud” (Palacios, Vargas, 2011). Específicamente en el tratamiento con quimioterapia se define la no adherencia cuando hay una reducción de la dosis de infusión debido a los efectos que estos puedan tener en el paciente (Ehrenzweig, 2011). Es decir, la adherencia al tratamiento se pone en riesgo por los efectos colaterales que se pueden presentar como resultado de los tratamientos oncológicos. En el caso de GBM, el tratamiento convencional se sustenta en la quimioterapia en base a TMZ administrada por vía intravenosa, a partir del cual se derivan efectos colaterales severos, descritos en la tabla 2.

Tabla 2. Acontecimientos frecuentes derivados del tratamiento con TMZ en GBM por administración convencional (Gil, López, 2001).

Sistema de clasificación de órganos	Acontecimiento derivado
Sangre y del sistema linfático	Neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia
Endocrino	Síndrome de Cushing
Metabolismo y nutrición	Anorexia, hiperglucemia
Psiquiátricos	Ansiedad, depresión, labilidad emocional, insomnio
Sistema Nervioso	Convulsiones, cefalea
Oculares	Defecto en el campo visual, visión borrosa, diplopía
Oído y laberinto	Trastorno de la audición, tinnitus
Cardíacos y vasculares	Hemorragia, trombosis venosa profunda, edema de piernas, palpitaciones
Respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea, tos
Gastrointestinales	Estreñimiento, náuseas, vómitos
Piel y tejido subcutáneo	Sarpullido, alopecia
Musculoesquelético y tejido conjuntivo	Debilidad muscular, artralgia, dolor musculoesquelético, mialgia
Renales y urinarios	Incontinencia urinaria, polaquiuria

La utilización de la tecnología de los nanohidrogeles para alcanzar una terapia localizada y sostenida de GBM permitiría luchar contra los factores biológicos que disminuyen la probabilidad de adherencia (Palacios, *et. al*, 2011):

- **Efectos secundarios del tratamiento:** el nanohidrogel utilizado para terapias de GBM es insertado luego de una craneotomía en la zona afectada, desde donde comenzará la liberación de principios activos. Como ha sido mencionado, el cerebro posee una BHE con baja permeabilidad para TMZ, por lo que el fármaco no se dispensará por el torrente sanguíneo ni linfático hacia el resto del cuerpo, disminuyendo los efectos colaterales en los sistemas adyacentes (Bastiancich, *et al*, 2016).
- **Deterioro del estado funcional:** el estado funcional se define como la capacidad de realizar funciones normales como caminar, agacharse, sostenerse con firmeza, etc. Como se describe en la tabla 2, la administración de TMZ por vía intravenosa puede gatillar consecuencias físicas que afecten el estado basal del paciente debido a la infiltración del principio activo citotóxico en células sanas ajenas al tumor. Con el nanohidrogel se busca una liberación localizada del fármaco para evitar esta distribución por fuera de la zona afectada (Martínez, 2016).
- **Características del tratamiento:** la alta toxicidad del fármaco y la cantidad de veces que el paciente debe administrárselo afecta directamente en la adherencia al tratamiento. Con el uso del nanohidrogel, el principio activo será administrado de manera sostenida y controlada exclusivamente en la zona tumoral, por lo que el paciente no se expondrá a la complejidad del tratamiento convencional (Palacios, *et.al*, 2011).

El impacto de los nanohidrogeles al disminuir los efectos colaterales del fármaco no solo tiene logros biológicos y somáticos que significan un avance crucial a la hora de tratar el cáncer, sino también tienen una implicancia en el factor psicológico de los pacientes cancerígenos. Según Palacios *et. al* (2011), la depresión y el estado de ánimo derivado del tratamiento tienen una incidencia directa en la adherencia y eficacia del tratamiento. La depresión a menudo implica un grado de desesperanza y el cumplimiento podría ser difícil o imposible para un paciente que tiene poco optimismo en el tratamiento. Pero, si hilamos con mayor profundidad, tanto la enfermedad en sí misma, como los

tratamientos agresivos generan una pérdida de la calidad de la vida en cada una de sus dimensiones: físico, psicológico, social y espiritual. De esta manera, la aplicación de los nanohidrogeles en GBM permite la visión holística de “tratar al paciente y no a la enfermedad” al tener beneficios que van más allá de lo sumamente biológico. Descubrimientos y aplicaciones como estas nos permiten recordar que la salud de los pacientes no consta solo de la ausencia de enfermedad, sino que acapara un bienestar completo, social, físico, emocional y espiritual. Es a esta definición de salud a la que deben apuntar los tratamientos cancerígenos en desarrollo.

Análisis y Discusión

En la actualidad, la quimioterapia se presenta como una alternativa limitada como tratamiento para GBM debido a su falta de efectividad y toxicidad sistémica. A su vez, intervenciones quirúrgicas resultan insuficientes considerando las altas tasas de recurrencia de la patología. Las características anatómicas y fisiológicas hacen del GBM un tumor de aproximación intrincada debido a la presencia de la barrera hematoencefálica que dificulta el paso de los agentes citotóxicos a la cavidad tumoral.

Se requieren nuevos enfoques para el tratamiento de GBM, y es en este escenario donde los hidrogeles han probado ser un mecanismo con potencial para combatir los tumores cerebrales. Sus características únicas como alta biocompatibilidad, biodegradabilidad y su capacidad de responder a estímulos los hacen plataformas prometedoras para sistemas de liberación controlada. Dentro del mundo de los hidrogeles, los nanohidrogeles se presentan como alternativa eficaz gracias a que su pequeño tamaño permite atravesar sin esfuerzo la BHE, sumado a que permiten encapsular y proteger el fármaco frente a la degradación química y enzimática que, en el caso del TMZ, resulta uno de los factores que gatilla su citotoxicidad.

El nanohidrogel con micelas lipídicas con TMZ presentado por Fourniols, *et. al* (2105) resulta una alternativa prometedora. Su síntesis a través de poli(etilenglicol)dimecrilato y su posterior fotopolimerización en la cavidad tumoral han demostrado resultados beneficiosos dentro de los que destacan una liberación sostenida de TMZ y una actividad antitumoral potente. Dentro de las pruebas clínicas, se manifestó

una reducción tumoral significativa, lo que permitiría inferir que la técnica conlleva una alta efectividad.

Si bien uno de los mayores beneficios de la utilización de este mecanismo significa una liberación sostenida del principio activo en la zona tumoral mejorando su efectividad, dentro de sus beneficios importantes se encuentra la vectorización del principio activo. Esta focalización del fármaco evita que este interactúe con las células y órganos sanos del cuerpo. Como se ha revisado, en el caso de los GBM el fármaco TMZ ha demostrado traer una serie de efectos nocivos a la hora de su terapéutica por su administración intravenosa. Así, los hidrogeles no solo tienen un impacto biológico en la enfermedad, sino que también en el aspecto psicológico del paciente, incrementando la efectividad del tratamiento desde las dos esferas cruciales para combatir la enfermedad a partir de la mejora de la adherencia al tratamiento.

Es importante aclarar que no se plantean los hidrogeles como cura de la patología, sino como una alternativa que utiliza el enfoque de *“curar al paciente y no a la enfermedad”* gracias a su enfoque holístico, atacando los aspectos somáticos que conlleva, sin dejar de lado los efectos psicológicos, a diferencia de las terapias convencionales. De esta manera, se incita a la comunidad científica a seguir indagando y perfeccionando este campo de los biomateriales aplicados a las terapias cancerígenas. Esta es una enfermedad cuya incidencia aumenta cada día más y no podemos quedarnos marginados de aquello.

Conclusión

El cáncer es una de las enfermedades más dañinas y más temidas por pacientes y médicos, no solo por sus efectos fisiológicos, sino que porque aún no se ha encontrado una cura para ello. No obstante, con los avances de la tecnología y la influencia de las ramas de la bioingeniería, se han podido desarrollar mecanismos que permiten un tratamiento focalizado y ameno para el paciente. Como se ha revisado, los hidrogeles surgen como una posible respuesta a la problemática del cáncer a través de buscar un efecto focalizado y controlado de las sustancias citotóxicas que se necesitan para eliminar las sustancias cancerígenas.

En este ensayo monográfico se hizo una revisión de la aplicación de los hidrogeles a los glioblastomas multiformes, uno de los cánceres cerebrales más letales que pueden afectar a la población. Bajo el argumento de que la terapéutica convencional del GBM conlleva un deterioro excesivo del estado basal del paciente, se concluye que los hidrogeles podrían significar una solución holística para el afectado.

Específicamente se analizó el nanohidrogel aportado por Fourniols, *et. al* (2105). El PEG-DMA presentado por este grupo presenta todas las características necesarias para el microambiente cerebral, dentro de la que destaca la posibilidad de realizar una liberación controlada del fármaco, permitiendo atravesar la barrera hematoencefálica. Si bien ha sido probado en cerebros de ratones, las experimentaciones y sus resultados han sido efectivos y prometedores para un posible uso en el cerebro humano.

Si bien este nuevo mecanismo terapéutico podría significar un avance en las condiciones fisiológicas de los pacientes, también aporta al componente psicológico de éste. Al permitir una reducción de los efectos secundarios de las quimioterapias, el paciente podrá presentar una mejor adherencia a ellas, culminando en mejores resultados para combatir al tumor.

A partir de esta revisión, se plantea esta nueva tecnología, no como la cura a esta enfermedad, sino como una opción de tratamiento efectivo. El hidrogel permite una aproximación holística a una de las enfermedades más letales y cuya incidencia aumentará en el tiempo. La comunidad médica científica no puede quedar exento de esto y los hidrogeles se presentan como una buena apuesta.

Bibliografía

- Arredondo, A., & Londoño, M. (2009). Hidrogeles. Potenciales biomateriales para la liberación controlada de medicamentos. *Revista Ingeniería Biomédica*, 3(5), 83–94. <http://www.scielo.org.co/pdf/rinbi/v3n5/v3n5a13.pdf>
- Bäckström, S., Benavente, J., Berg, R., Stibius, K., Larsen, M., Bohr, H., & Hélix-Nielsen, C. (2012). Tailoring Properties of Biocompatible PEG-DMA Hydrogels with UV Light. *Materials Sciences and Applications*, 3(6), 425–431. https://www.researchgate.net/publication/266288518_Tailoring_properties_of_biocompatible_PEG-DMA_hydrogels_with_UV_light
- Basso, J., Miranda, A., Nunes, S., Cova, T., Sousa, J., Vitorino, C., & Pais, A. (2018). Hydrogel-Based Drug Delivery Nanosystems for the Treatment of Brain Tumors. *Gels*, 4(62). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6209281/>
- Bastiancich, C., Danhier, P., Prémat, V., & Danhier, F. (2016). Anticancer drug-loaded hydrogels as drug delivery systems for the local treatment of glioblastoma. *Journal of Controlled Release*. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168365916305442>
- Burke, G., Cao, Z., Devine, D., & Major, I. (2019). Preparation of Biodegradable Polyethylene Glycol Dimethacrylate Hydrogels via Thiol-ene Chem. *Polymers*, 11(1339), 1–18. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6722562/>
- Chacko, R., Ventura, J., & Zhuang, T. (2012). Polymer nanogels: A versatile nanoscopic drug delivery platform. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64(9), 836–851. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22342438/>
- Chamberlain, M. (2006). Treatment Options for Glioblastoma. *Neurosurg Focus*, 20(4). <https://thejns.org/focus/view/journals/neurosurg-focus/20/4/foc.2006.20.4.12.xml>

- Ehrenzweig, Y. (2007). Modelos de cognición social y adherencia terapéutica en pacientes con cáncer. *Avances En Psicología Latinoamericana*, 25(1). <https://revistas.urosario.edu.co/index.php/apl/article/view/554>
- Escobar, J., García, D., & Zaldívar, D. (2002). Hidrogeles. Principales características en el diseño de sistemas de liberación controlada de fármacos. *Revista Iberoamericana Polímeros*, 3(3). <http://www.scielo.org.co/pdf/rinbi/v3n5/v3n5a13.pdf>
- Fan, D., Tian, Y., & Liu, Z. (2019). Injectable Hydrogels for Localized Cancer Therapy. *Frontiers in Chemistry*, 7(67). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6797556/>
- Fourniols, T., Randolph, L., Staub, A., Vanverenberg, K., Leprince, J., Préat, V., des Rieux, A., & Danhier, F. (2015). Temozolomide-loaded photopolymerizable PEG-DMA-based hydrogel for the treatment of glioblastoma. *Control Release*, 95(104). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25982679/>
- Gil, J. L., & López, M. (2001). Resultados tras el empleo de temozolamida como tratamiento complementario en pacientes con glioblastomas multiformes. *Neurocirugía*, 12(3), 233–234. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1130147301707919>
- González, C. (2019). Hidrogeles para la liberación sostenida de fármaco. *Universidad Complutense, Facultad de Farmacia*. <https://farmacia.ucm.es/farmacia/tfg-junio-2019>
- Hoffman, A. (2012). Hydrogels for biomedical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64, 18–23. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0169409X12002700>
- Jaramillo, S., Osorio, W., & Espitia, J. (2012). Avances en el tratamiento del glioblastoma multiforme. *Universidad Javeriana, Departamento de Neurociencias*. <https://www.redalyc.org/pdf/2310/231016391007.pdf>

- Martínez, M. (2016). Desarrollo y aplicaciones de hidrogeles para la administración y liberación modificada de fármacos. *Universidad de Valencia, Departamento de Farmacia y Tecnología Valencia*. <http://roderic.uv.es/handle/10550/57123>
- National Cancer Institute. (2016). *Cancer Stat Facts: Brain and Other Nervous System Cancer*. Cancer Stat Facts: Brain and Other Nervous System Cancer. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/brain.html>
- Norouzi, M., Nazari, B., & Miller, D. (2016). Injectable hydrogel-based drug delivery systems for local cancer therapy. *Drug Discovery Today*, 21(11), 1835–1849. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27423369/>
- Palacios, X., & Vargas, L. (2011). Adherencia a la quimioterapia y radioterapia en pacientes oncológicos: una revisión de la literatura. *Psicooncología*, 8(2–3), 423–440. <https://revistas.ucm.es/index.php/PSIC/article/view/37890>
- Sáez, V., Hernáez, E., & Sanz, L. (2003). Liberación controlada de fármacos. Hidrogeles. *Revista Iberoamericana de Polímeros*, 4(1). <http://www.ehu.eus/reviberpol/pdf/ENE03/Virginia2003.PDF>
- Segovia, I. (2018). Hidrogeles para la liberación sostenida de fármacos. *Universidad Complutense, Facultad de Farmacia*. <https://farmacia.ucm.es/farmacia/tfg-junio-2018>
- Stroblel, H., Baisch, T., Fitzel, R., Schilberg, K., Siegelin, M., Karpel-Massler, G., Debatin, K.-M., & Westhoff, M.-A. (2019). Temozolomide and other alkylating agents in Glioblastoma therapy. *Biomedicines*, 7(69), 2–17. https://www.researchgate.net/publication/335708991_Temozolomide_and_Other_Alkylating_Agents_in_Glioblastoma_Therapy
- Tamimi, A., & Juweid, M. (2017). Epidemiology and Outcome of Glioblastoma. *Universidad de Jordania, Departamento de Neurocirugía*. <https://exonpublications.com/index.php/exon/article/view/130>

Anexo

Citotoxicidad de temozolomida

La temozolomida es un triazeno¹⁵ pequeño y lipofílico, que ha sido utilizado en la clínica para el tratamiento de GBM gracias a que conduce una rápida absorción, buena distribución tisular y es capaz de penetrar la BHE, a diferencia de otras sustancias quimioterapéuticas. Sin embargo, su característica más relevante es que, a diferencia de otros compuestos de triazeno, TMZ no requiere activación metabólica y se convierte espontáneamente en compuesto activo a un pH fisiológico sanguíneo de 7,4, lo que lo convierte en un profármaco. En soluciones acuosas como la sangre, TMZ se hidroliza espontáneamente a MTIC, que ejerce la actividad antitumoral al descomponerse en 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AIC) y el catión metildiazonio como se muestra en la figura 8, que posteriormente metilará el ADN (Strobel, *et.al*, 2019).

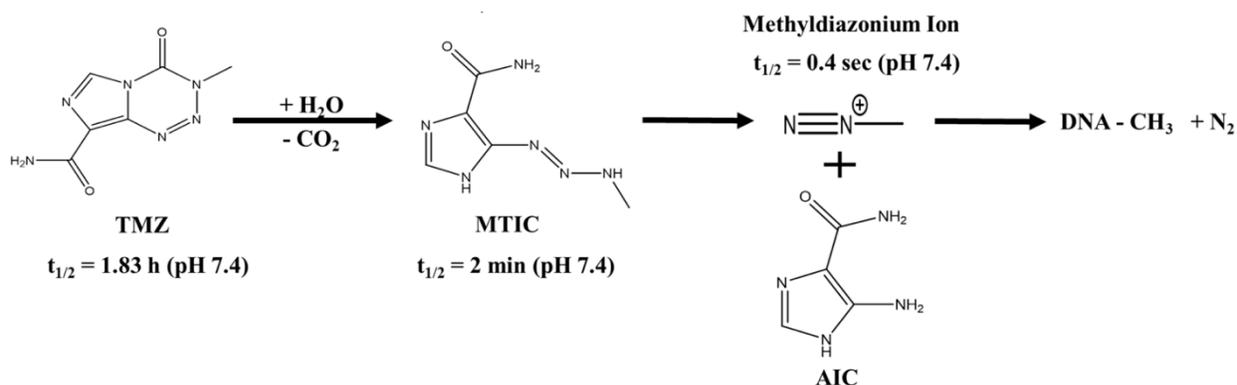


Figura 8. Activación de TMZ en pH sanguíneo (Strobel, *et. al*, 2019)

La metilación del ADN a partir del ion metildiazonio puede ocurrir en la posición del nitrógeno -N7- (60%-80%) o en la posición del oxígeno -O6- (5%) de guanina, o en la posición del nitrógeno -N3- (10%-20%) de adenina. Las N-metilaciones de ADN se reparan eficazmente mediante escisión de bases (BER), contrarrestando el efecto de TMZ. De esta manera, un BER funcional contribuye a la resistencia a TMZ, asociándose a un peor pronóstico en los pacientes de GBM (Strobel, *et.al*, 2019).

¹⁵ Compuesto inorgánico saturado que tiene la fórmula química N₃H₃.

Frente a esto, es factible concluir que la actividad antitumoral de TMZ requiere lo que se conoce como “*DNA mismatch repair (MMR)*”¹⁶ de la célula tumoral mediada por las lesiones de O6-metilguanina. La O6-metilguanina se empareja incorrectamente con timina, lo que es reconocido por la maquinaria de MMR. De esta manera, la timina que no se empareja se elimina y se reemplaza por otra tras la síntesis de reparación, conduciendo a ciclos de reparación del ADN inútiles y que consumen energía. Por otro lado, la guanina metilada que no puede ser reparada por MMR persiste en la hebra opuesta, lo que lleva a detener la horquilla de replicación y probablemente rupturas de la doble hebra de ADN seguida de una eventual apoptosis. Sin embargo, las lesiones de O6-metilguanina pueden ser directamente reparadas a través de la enzima metilguanina-ADN metiltransferasa (MGMT). Una alta concentración de MGMT contrarresta la citotoxicidad inducida de TMZ, pero también se le asocia a un peor pronóstico de supervivencia de los pacientes (Strobel, *et.al*, 2019).

¹⁶ Sistema de reparación de errores de replicación del ADN.