

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO
FACULTAD DE INGENIERÍA



**FABRICACIÓN DE MEMBRANAS DE QUITOSANO-NEOMICINA POR
ELECTROHILADO CON EFECTO ANTIMICROBIANO**

TESIS INDIVIDUAL

**QUE COMO PARTE DE LOS REQUISITOS PARA OBTENER EL
GRADO DE:**

INGENIERO EN NANOTECNOLOGÍA

PRESENTA:

LUIS MANUEL GARCÍA GRANADOS

DIRIGIDO POR:

MTRA. TONANTZI PÉREZ MORENO

SANTIAGO DE QUERÉTARO, QRO.

La presente obra está bajo la licencia:
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es>



CC BY-NC-ND 4.0 DEED

Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional

Usted es libre de:

Compartir — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato

La licenciatario no puede revocar estas libertades en tanto usted siga los términos de la licencia

Bajo los siguientes términos:

 **Atribución** — Usted debe dar [crédito de manera adecuada](#), brindar un enlace a la licencia, e [indicar si se han realizado cambios](#). Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que usted o su uso tienen el apoyo de la licenciatario.

 **NoComercial** — Usted no puede hacer uso del material con [propósitos comerciales](#).

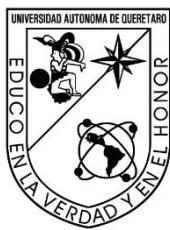
 **SinDerivadas** — Si [remezcla, transforma o crea a partir](#) del material, no podrá distribuir el material modificado.

No hay restricciones adicionales — No puede aplicar términos legales ni [medidas tecnológicas](#) que restrinjan legalmente a otras a hacer cualquier uso permitido por la licencia.

Avisos:

No tiene que cumplir con la licencia para elementos del material en el dominio público o cuando su uso esté permitido por una [excepción o limitación](#) aplicable.

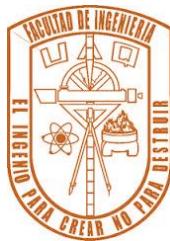
No se dan garantías. La licencia podría no darle todos los permisos que necesita para el uso que tenga previsto. Por ejemplo, otros derechos como [publicidad, privacidad, o derechos morales](#) pueden limitar la forma en que utilice el material.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO

FACULTAD DE INGENIERÍA

LICENCIATURA EN INGENIERÍA EN NANOTECNOLOGÍA



**FABRICACIÓN DE MEMBRANAS DE QUITOSANO-NEOMICINA POR
ELECTROHILADO CON EFECTO ANTIMICROBIANO
TESIS INDIVIDUAL**

QUE COMO PARTE DE LOS REQUISITOS PARA OBTENER EL GRADO DE:
INGENIERO EN NANOTECNOLOGÍA

PRESENTA:

LUIS MANUEL GARCÍA GRANADOS

DIRIGIDO POR:

MTRA. TONANTZI PÉREZ MORENO

SINODALES

MTRA. TONANTZI PÉREZ MORENO

PRESIDENTE

_____ FIRMA

DRA. LILIANA BEATRIZ ESPAÑA SÁNCHEZ

SECRETARIA

_____ FIRMA

DR. CARLOS GUZMÁN MARTÍNEZ

VOCAL

_____ FIRMA

DRA. MARÍA GUADALUPE FERREIRA GARCÍA

SINODAL

_____ FIRMA

DRA. ALEJANDRA ÁLVAREZ LÓPEZ

SUPLENTE

_____ FIRMA

CENTRO UNIVERSITARIO

QUERÉTARO, QRO.

México

Septiembre 2025

Agradecimientos

A mis padres y hermanos:

A quienes no puedo hacer más que agradecer por su apoyo incondicional, que estuvieron ahí en todo momento cada uno a su manera tan única y que probablemente sin ellos saberlo hicieron de este largo camino uno más llevadero de transitar. Pues, aunque probablemente sin entender en su totalidad de lo que esta investigación trataba, sabían lo importante que era para mí y eso les bastó para estar ahí en los buenos y malos ratos. Si este proyecto llegó a su término fue gracias a ustedes.

Al Dr. Eduardo Arturo Elizalde Peña:

Por haberme abierto las puertas de su laboratorio, permitido trabajar con él y por haber creído en mí cuando incluso yo dejé de hacerlo. Porqué en él encontré más que un profesor, encontré un mentor cuyas enseñanzas académicas y de vida llevere por siempre. Gracias por haber sido el puente de conocimientos y experiencias que me permitieron darme cuenta de que algo en apariencia imposible puede ser sólo un problema mal enfocado.

A mi asesora:

La maestra Tonantzi Pérez Moreno, quién fue un faro de luz en los momentos de incertidumbre que acompañaron todo este proceso y que, de no haber sido por su guía y su paciencia, probablemente yo no estaría escribiendo esto. Gracias por haber sido esa “hermana mayor” que se hizo cargo cuando el Dr. Elizalde faltó.

A mis compañeros de laboratorio:

Por haber hecho de esos momentos en el laboratorio más ámenos, divertidos y llevaderos. Gracias Ari, Fausto y en especial a mi amiga Diana, en quién siempre encontré un mutuo apoyo tanto académica como emocionalmente.

Dedicatorias

A mis padres Rosa Yunuen y Juan Luis, quienes siempre fueron esa constante en un mundo de variables y quienes permanecieron detrás mío en los momentos en los que retrocedí, fueron ese impulso que necesite cuando titubee.

Al Dr. Eduardo Arturo Elizalde Peña, cuya partida me enseñó que lo único que quedara de nosotros después de irnos es lo que dejamos a los demás, las experiencias, los conocimientos y la huella en las personas que nos importaron, y que es algo por lo que vale la pena esforzarse y cultivar cada día, pues no sabemos en qué momento tendremos que soltar y avanzar.

“La ciencia, está compuesta de errores útiles de cometer, pues estos conducen poco a poco hacia la verdad”

-Julio Verne

Índice de general

Índice de general	1
Índice de imágenes.....	2
Índice de tablas	3
I. Resumen.....	4
Abstract.....	5
II. Antecedentes teóricos	6
Piel.....	6
Prevención y desinfección de heridas	8
Antibióticos.....	9
Neomicina.....	10
Apósitos	11
Tipos de apósitos	11
Por su complejidad.....	12
Por la interacción biológica con la herida	12
Por la naturaleza del biomaterial polimérico	14
Biocompositos.....	16
Apósitos basados en PVA/Quitosano.....	18
Quitosano	18
Alcohol Polivinílico (PVA).....	19
Membranas de PVA/Ch.....	19
Nanofibras	23
Electrohilado (Electrospinning, por su nombre en inglés).....	24
Concentración de la solución	26
Conductividad de disolución.....	26
Voltaje	26
Distancia entre la punta de la aguja y el colector	27
Flujo de salida	27
III. Justificación	28
IV. Hipótesis.....	29
V. Objetivos	29

Objetivo general	29
Objetivos específicos	29
VI. Procedimiento experimental	30
Síntesis del compósito	30
Parametrización de electrohilado	30
Técnicas de caracterización.....	31
FT-IR	31
SEM	31
Índice de hinchamiento.....	31
Pruebas de tensión	31
Pruebas de liberación	32
Pruebas antimicrobianas.....	32
VII. Resultados	34
Parametrización de electrohilado	34
Análisis FT-IR	36
Desplazamientos	38
SEM.....	40
Índice de hinchamiento	43
Pruebas de tensión.....	45
Pruebas de liberación.....	46
Pruebas de actividad antimicrobiana.....	49
VIII. Conclusiones.....	53
IX. Perspectivas a futuro.....	55
X. Referencias.....	56

Índice de imágenes

1. Estructura molecular del Quitosano (Ch).....	18
2. Estructura molecular del PVA	19
3. Diagrama básico del equipo de electrohilado.....	25
4. FT-IR correspondientes al rango de 3800 a 2600 cm^{-1}	36
5. FT-IR correspondientes al rango de 1800 a 700 cm^{-1}	36

6. Micrografías de SEM e histogramas de la muestra de PVA/Ch/Ne .5%	41
7. Micrografías de SEM e histogramas de la muestra de PVA/Ch/Ne 1%	42
8. Resultados de prueba de índice de hinchamiento	44
9. Resultados de prueba de tensión	46
10. Resultados de pruebas de liberación	47
11. Ajuste lineal de la ecuación Korsmeyer-Peppas para pruebas de liberación	48
12. Actividad antimicrobiana contra <i>S. Aureus</i>	49
13. Actividad antimicrobiana presentada contra <i>E. Coli</i>	51

Índice de tablas

Tabla 1: Trabajos previos en uso de neomicina en conjunto con quitosano	20
Tabla 2: Principales parámetros para obtención de fibras electrohiladas	35
Tabla 3: Resumen de las vibraciones de IR para el compósito	37
Tabla 4: Resumen de los desplazamientos de IR del compósito	39

I. Resumen

La piel es el órgano más grande del cuerpo humano, entre sus múltiples funciones está el funcionar como barrera de primera línea del sistema inmune, a su vez permitiendo mantener la homeostasis, regular la temperatura y permitir el sentido del tacto, por lo cual este es un órgano altamente complejo y vital.

Sin embargo, en ocasiones las lesiones sufridas sobrepasan las capacidades de este órgano para mantener su función de barrera contra patógenos, por lo que la búsqueda continua de materiales y tratamientos para mejorar y acelerar el proceso de curación haciendo uso de diferentes medios, desde el uso de plantas y ungüentos, hasta las gazas y compuestos de elaboración más compleja han surgido a lo largo del tiempo. De modo que en tiempos actuales el área de la investigación ha centrado su atención en el creciente campo de la nanotecnología para esta aplicación, más específicamente en el desarrollo de nanofibras con el propósito de ser usadas como apó�itos, capaces de mejorar la recuperación y curación de una herida a la par de eliminar y mantener al margen el desarrollo de microorganismos perjudiciales para este proceso.

Así, en el presente trabajo se abordará el desarrollo de un compósito obtenido mediante la técnica de electrohilado, conformado por PVA; un polímero sintético, biocompatible, flexible y fácilmente electrohilable, Quitosano; un biopolímero bacteriostático con propiedades regenerativas y de acarreamiento. Ambos usados en el campo de la medicina, cuyas desventajas individuales puedan ser sorteadas al hacer uso sus propiedades en conjunto, de manera que puedan presentar un efecto sinérgico con el antibiótico tópico neomicina. Antibiótico que, por sus propiedades de baja absorción en las capas lipídicas de las células, su amplio rango de acción contra bacterias Gram-negativas ha demostrado ser bastante versátil y asequible en el campo de la medicina para tratar el órgano de la piel.

Palabras Clave: PVA, Quitosano, Neomicina, Electrohilado, Nanofibras.

Abstract

The skin is the largest organ in the human body. Among its many functions is functioning as a first-line barrier for the immune system, which also helps maintain homeostasis, regulate temperature, and allow for the sense of touch. Therefore, it is a highly complex and vital organ.

However, sometimes the injuries suffered exceed the capabilities of this organ to maintain its barrier function against pathogens, which is why the continuous search for materials and treatments to improve and accelerate the healing process using different means, from the use from plants and ointments, to gauze and more complexly made compounds have emerged over time. So, in current times the research area has focused its attention on the growing field of nanotechnology, for this application more specifically in the development of nanofibers for use as dressings, capable of improving wound recovery and healing while eliminating and preventing the development of microorganisms harmful to this process.

So that in the present work the development of a composite was addressed, obtained through the electrospinning technique, composed of PVA, a synthetic, biocompatible, flexible, and easily electrospun polymer; and Chitosan, a bacteriostatic biopolymer with regenerative and transport properties. Both polymers are used in the field of medicine, and their individual disadvantages could be overcome by utilizing their properties together, so that they can have a synergistic effect with the topical antibiotic neomycin. This antibiotic, due to its low absorption properties in the lipid layers of cells and its broad range of action against Gram-negative bacteria, has proven to be quite versatile and affordable in the field of medicine for treating the skin organ.

Keywords: PVA, Chitosan, Neomycin, Electrospinning, Nanofibers.

II. Antecedentes teóricos

Piel

La piel es el órgano más grande del cuerpo humano, cubriendo totalmente la superficie exterior del mismo, de manera que constantemente se encuentra expuesta a diversos daños puesto que funge como una barrera protectora de primera línea entre el exterior y el interior del organismo contra agentes químicos y físicos como la luz UV, contaminantes presentes en el ambiente, así como agentes patógenos y heridas de diversos tipos. Además de servir como una barrera, ambas capas principales de la piel: la dermis y la epidermis, también juegan un papel importante al ayudar a mantener la homeostasis del cuerpo al cumplir con funciones de carácter metabólico, termorreguladoras, de liberación de agua al ambiente, de reabsorción. Además de participar en procesos inmunológicos, siendo este órgano altamente vascularizado (Boer et al., 2016; Cañedo-Dorantes & Cañedo-Ayala, 2019; H et al., 2017).

De lo anterior se hace evidente la importancia de mantener la piel integra y en buenas condiciones y si bien la capacidad de este órgano para regenerarse es considerable, pues esta se renueva constantemente, casos en los que las heridas sufridas sobrepasan la capacidad de la piel para mantener su integridad generando una brecha en dicha barrera son comunes. Siendo una herida el daño que sufre una estructura anatómica, así como de sus funciones consecuencia de dicho daño dependiendo de la severidad del mismo. En el órgano de la piel, esto provoca una serie de procesos complejos mediante los cuales el organismo buscara sanar los tejidos dañados, todo este proceso se divide en cinco fases principales: hemostasia, inflamación, crecimiento, re-epitelización y remodelación. Sin embargo, estos procesos pueden verse obstaculizados dependiendo de la severidad y el tipo de herida de la que se trate pues a mayor gravedad en la herida, más profusa esta es y más comprometidos se encuentran los tejidos circundantes a la misma, aumentando en consecuencia el tiempo de curación, y por consiguiente acarreando

un mayor riesgo de ser comprometidas por factores externos, siendo uno de estos la colonización y posible infección del tejido debido a uno o varios agentes patógenos (Fatahian et al., 2020; Tottoli et al., 2020).

Las infecciones se definen como aquellas afecciones debidas a la presencia de un microorganismo o a sus productos tóxicos en los tejidos del huésped siendo estas afecciones la expresión clínica del proceso infeccioso, traduciéndose en signos y síntomas, así como el daño causado por el agente infeccioso que aparecen tras la transmisión del mismo. Estas se pueden clasificar mediante los múltiples patógenos que las causan, siendo los principales los siguientes grupos:

- Priones: Estos son los agentes infecciosos más sencillos conocidos, se conforman por una molécula de proteína.
- Virus: Conformado una única especie de ácido nucleico (ADN o ARN), transportan información genética para su propia replicación, para lo que utiliza la maquinaria celular.
- Bacterianas: Contienen ADN y ARN, recubiertos por una membrana celular y algunas bacterias demás tienen una pared celular.
- Eucariontes: Más complejos que los anteriores, capaces de compartimentos subcelulares con funciones especializadas. Están conformados por protozoos, hongos y otros organismos multicelulares (Clebak & Malone, 2018; García Palomo et al., 2010).

De los anteriores mencionados, especialmente la presencia y proliferación, de estos dos últimos patógenos resultan en complicaciones para el proceso de curación de tejido dañado, este factor toma especial importancia cuando se trata con heridas consideradas crónicas o quirúrgicas pues estas suelen ser profusas y de lenta curación. Debido a que en el entorno de la herida se encuentran microorganismos, exudados, una superficie apta y micronutrientes se genera un microbioma apto para la proliferación de bacterias que dan a lugar a la aparición de biopelículas, las cuales se encuentran relacionadas a la posterior infección y complicaciones de las zonas afectadas, pues estas confieren tolerancia a tratamientos antibacterianos y condiciones desfavorables; Así como un aumento en la taza de proliferación de las

mismas. Las biopelículas en infecciones persistentes rara vez se superan con la respuesta inmune del huésped; Tan solo en 2012 se informó que al menos el 80% de las infecciones de sitio quirúrgico están asociadas a biopelículas (Percival, 2017; Tottoli et al., 2020).

Prevención y desinfección de heridas

Si bien, de lo anteriormente mencionado se puede concluir que la presencia de bacterias en una herida es un fenómeno inevitable y que la formación de biopelículas, así como la resistencia que esta confiere a los microorganismos que la conforman resulta problemático para el tratamiento y curación de la zona afectada, existen formas de controlarlo. Una de las principales técnicas aplicadas para la prevención y tratamiento de infecciones cutáneas, es la antisepsia. La cual se refiere al proceso de reducir o inhibir el crecimiento de microorganismo mediante la limpieza de la zona y posterior aplicación de antisépticos.

Estos son productos químicos, capaces de prevenir o detener la acción de los microorganismos ya sea inhibiendo sus funciones o destruyéndolos mediante diferentes mecanismos, algunos actuando contra patógenos específicos y otros a los que se les conoce como de amplio espectro, abarcando una amplia gama de microorganismos. Por ejemplo: La amikacina, un antibiótico aminoglucósido semisintético cuyo mecanismo de acción es mediante la interferencia de la unión del ARNm y los sitios aceptores de ARNt, inhibiendo el crecimiento bacteriano principalmente contra bacterias Gram-negativas; Clindamicina es un antibiótico semisintético cuya función se basa en la inhibición de la síntesis de proteína bacteriana al unirse al ARNr provocando la interrupción en el ensamblaje del ribosoma y el proceso de traducción, deteniendo el crecimiento bacteriano, en esta misma clasificación por su mecanismo de acción se encuentra la gentamicina espectro de actividad abarca los microorganismo aerobios Gram-negativos y Gram-positivos; Minociclina, un fármaco semisintético de clase tetraciclina cuyas propiedades antibacterianas tienen efecto contra Gram-negativas y Gram-positivas al unirse al ARNr 16 y superponiéndose al bucle del tallo anticodon del ARNt del sitio aminoacilo en subunidad 30S. Esto bloquea el ARNt del sitio A, evitando así la

síntesis de proteínas y la replicación bacteriana (Dallo et al., 2023; Lucero & Dryden, 2019; Rutala & Weber, 2019).

Antibióticos

El uso de antibacterianos para la prevención y tratamiento de heridas, como se mencionó anteriormente, es una práctica común para reducir la proliferación de microorganismos y evitar la formación de biopelículas en heridas sobre todo de índole crónica o quirúrgica, pues si bien existen alternativas de tratamiento de manera oral la ventaja que presentan los antibióticos tópicos es su efecto focalizado a la zona dañada sin alterar la flora bacteriana de por medio u otros efectos secundarios indeseables como náuseas o vómitos, además de una reducción en la probabilidad de presentarse resistencia bacteriana. Estos antibióticos tópicos pueden dividirse en naturales o sintéticos de acuerdo a su origen, de acuerdo a su mecanismo de acción se dividen en: Inhibidores de la síntesis de la pared bacteriana, los betalactámicos son una familia extensa de antibióticos dentro de esta categoría (Penicilinas, cefalosporinas, monobactames, etc.), muy utilizados en la aplicación clínica lo cuales interfieren en la última etapa de la síntesis de la pared celular al unirse a las enzimas llamadas PLP (proteínas ligadoras de penicilina), necesarias para la síntesis de peptidoglucano. Además de activar enzimas líticas (autolisinas) que llevan a la muerte bacteriana (Punjataewakupt et al., 2019).

Otro grupo de antibióticos que actúan en la pared celular bacteriana son los glicopéptidos los cuales inhiben la última etapa de síntesis y ensamblado del peptidoglucano de la pared celular, ejerciendo un efecto bactericida alterando la permeabilidad de la membrana citoplasmática y la síntesis de ARN; Inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos, la rifampicina, las quinolonas, los nitroimidazoles y nitrofuranos son algunos de los antibióticos que se encuentran en este grupo, al unirse a enzimas que participan en las etapas de transcripción y replicación del ADN impidiendo que el proceso continúe; Además tenemos a los inhibidores de la síntesis proteica, esto se puede dar mediante la unión al ribosoma bacteriano, la inhibición del inicio de la transcripción, el bloqueo de la unión de ARNt con el ARNm, etc. Para finalmente inhibir la síntesis proteica, dicho proceso es selectivo debido a

las diferencias estructurales entre ribosomas bacterianos y eucariotas, ejemplos de estos antibióticos son los aminoglucósidos y los macrólidos; Finalmente la acción sobre vías metabólicas, muchas bacterias utilizan la síntesis de folatos para sintetizar ácidos nucleicos, antibióticos como las sulfamidas actúan como antimetabolito y la trimetoprima inhibe de forma reversible la enzima dihidrofolato reductasa bacteriana de modo que ambas pueden actuar como inhibidores de dicha ruta metabólica (Punjataewakupt et al., 2019; Ray et al., 2019; Treviño & Molina, 2022).

Neomicina

La neomicina es un antibiótico de amplio espectro perteneciente al grupo de los aminoglucósidos, los cuales son utilizados para el tratamiento de infecciones de piel y mucosas. Al igual que otros miembros de la familia de los aminoglucósidos. Este grupo de medicamentos es particularmente eficaz para matar organismos Gram-negativos, lo que permite una buena cobertura de los organismos entéricos (Veirup & Kyriakopoulos, 2023).

La neomicina se transporta activamente hacia las células bacterianas, donde se une a los receptores presentes de la subunidad 30_s del ARN ribosómico interrumriendo el proceso de traducción de las bacterias, lo que conduce a los efectos bactericidas del medicamento. De modo que proteínas anormales no funcionales son formadas, debido a la interpretación errónea del ADN bacteriano. Eventualmente las bacterias susceptibles mueren a causa de la falta de proteínas funcionales. Siendo efectivo contra organismos Gram-negativos (*Escherichia coli*, *Salmonella*, *Vibrio cholerae*, *Haemophilus influenzae*, etc.) y Gram-positivos (*Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Streptococcus faecalis*, etc.) Sin embargo, no es eficaz en el tratamiento de *Pseudomonas aeruginosa* y bacterias anaerobias, así como contra estreptococos (Dallo et al., 2023; Santos et al., 2019).

El fármaco es un polvo cristalino higroscópico de color blanco amarillento, bastante soluble en agua, que no tiene afinidad con el alcohol, la acetona, el cloroformo y el éter etílico. Se absorbe pobremente en las capas lipídicas debido al tamaño de la

molécula y su hidrofilicidad. Por lo cual, el tamaño de la partícula de neomicina, está relacionado con su absorción, lo que puede interferir con su biodisponibilidad y actividad antimicrobiana (Veirup & Kyriakopoulos, 2023)

Apósitos

Además de un tratamiento antiséptico efectivo es necesario recubrir la herida a fin de generar una barrera que permita mantener la herida libre de patógenos y contaminantes a la par de permitir que el organismo lleve a cabo la regeneración del tejido dañado. Bajo esta necesidad es que surge el uso de los apóstitos de heridas, estos son definidos como materiales capaces de imitar algunas de las funciones de la matriz extracelular de la piel, permitiendo el tratamiento de heridas al fomentar la formación de tejido nuevo con las condiciones óptimas de humedad, temperatura, pH e intercambio gaseoso, al mismo tiempo, que previene el daño de la piel perilesional por exceso de exudado. Estos son materiales de aplicación directa, cubriendo la herida actuando como una barrera contra las infecciones, pues estos al tener la capacidad de reducir la diseminación microbiana en el lecho de la herida tienen un papel crucial tanto en la prevención como en el tratamiento de las biopelículas (Miranda Altamirano & Miranda Altamirano, 2020; Percival, 2017).

En este orden de ideas, el uso de apóstitos se centra en cuatro funciones básicas que son manejo del tejido (limpieza de la herida y desbridamiento de tejido desvitalizado), manejo de infecciones asociadas o prevención de las mismas, mantener el balance de humedad del medio de la herida y servir como soporte para la reepitelización (Martínez-Correa et al., 2020).

Tipos de apóstitos

Los apóstitos al ser tan amplios, pueden ser clasificados de diferentes maneras de acuerdo a sus diferentes propiedades (complejidad, interacción biológica con la herida, naturaleza del biomaterial polimérico, etc.) Estos pueden ser clasificados:

Por su complejidad

Tradicionales

Entre estos se encuentran las gazas, yesos, vendas, etc. Son usados como apóritos primarios o secundarios para proteger la herida de las condiciones del ambiente, hacer hemostasia, absorber exudado, para realizar asepsia y preparar la piel para aplicar medicamentos u otros apóritos.

Estos pueden ser de materiales tejidos o no tejidos, fabricados a partir de algodón o poliéster. Sin embargo, suelen causar dolor al ser retirados, limitan el proceso de cicatrización y aumentan el riesgo de infección, aumentando el tiempo de cicatrización en comparación a los apóritos avanzados. Pero a diferencia de estos últimos el uso de estos apóritos es económico y asequible (Rutala & Weber, 2019).

Avanzados

Estos tipos de apórito son diseñados para cumplir una función biológica, mediante los materiales con los que están fabricados o mediante un principio activo. Además de mantener un ambiente húmedo en el sitio de la herida a la par que acelera el proceso de cicatrización, aumentando la migración de células epiteliales a los márgenes de la herida.

Adicionalmente, proporcionan otras características deseables en el proceso de curación de heridas como actividad desbridante, promover la migración epidérmica al mantener un ambiente húmedo en la herida, baja adherencia, protección ante traumas, bajos recambios del apórito, aislamiento térmico, absorción del exceso de exudado, protección a infecciones y un adecuado intercambio gaseoso (Rutala & Weber, 2019; Sadeghi-Aghbash et al., 2022).

Por la interacción biológica con la herida

Relacionados con la clasificación anterior es posible dividir los apóritos de acuerdo a su interacción biológica con la herida. Dentro de esta categoría se encuentran los apóritos que no afectan los procesos celulares de la herida, dividiéndose en pasivos

e interactivos, y los apóritos que afectan las condiciones biológicas de la misma, conocidos como bioactivos (Martínez-Correa et al., 2020).

Pasivos

Característicos por no cumplir ninguna función biológica, son usados principalmente como apóritos secundarios para cubrir el lecho de la herida o mantener fijos otros apóritos (Martínez-Correa et al., 2020).

Interactivos

Este tipo de apóritos se utilizan con el fin de acelerar el proceso de cicatrización, debido a que alteran el ambiente de la herida en la superficie de la misma, sin cumplir ninguna función biológica y estos se definen de acuerdo con los materiales con los que son fabricados: Películas semipermeables, permiten el intercambio de gases, pero permanecen impermeables a bacterias y líquidos, generalmente de hechos de poliuretano son transparentes permiten la inspección de la herida sin tener que removerlos; Espumas, generalmente hechos a base de poliuretano con un recubrimiento de silicona suave tienen la ventaja de ser altamente absorbentes, protectoras y aislantes, facilitando un ambiente húmedo para cicatrización de heridas a la par que se ajustan a la superficies del cuerpo; Hidrogeles, son materiales hidrofílicos con un alto contenido de agua que le da a la herida humedad. Útiles en heridas con exudado leve o moderado, no son adherentes; Hidrocoloides, este material se compone de dos o más fases, una principal generalmente de carácter hidrofílico y las demás altamente dispersas en la primera, en una estructura multicapa haciendo uso de diferentes estructuras (fibras, esponjas, películas, etc.), estos son oclusivos por lo que evitan la entrada de agua, oxígeno y bacterias a la herida. Además de facilitar la inhibición del crecimiento de bacterias (Davis & McLister, 2016; Kus & Ruiz, 2020; Rezvani Ghomi et al., 2019a).

Bioactivos

Los apóritos bioactivos presentan una mejora al hacer uso de las posibles propiedades biológicas de los materiales a fin de mejorar el proceso de curación al

estar constituidos generalmente por materiales basados en polímeros de origen natural, presentando claras ventajas pues poseen propiedades como: biocompatibilidad, nula citotoxicidad, biodegradabilidad compatible con la formación de tejido nuevo, etc. Permitiendo mejorar activamente la regeneración tisular ya sea por medio de la incorporación de principios activos o haciendo uso de las actividades endógenas propias del material con el que están hechos, propiedades como la reducción de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno; el alto grado de grupos funcionales –OH y –COOH; propiedades antioxidantes; la capacidad de funcionar como acarreadores de fármacos factores de crecimiento, enzimas, etc. Permitiendo mejorar el proceso de reepitelización mientras que se reduce la inflamación de la herida; reducir el daño celular por oxidación; inhibir la colonización bacteriana, mejorar el proceso de curación y formación de tejido nuevo respectivamente (Bianchera et al., 2020; Laurano et al., 2022; Schoukens, 2019).

Por la naturaleza del biomaterial polimérico

Estrechamente relacionada a la clasificación anterior, un biomaterial es una sustancia o sustancias, diferentes a un medicamento, de origen sintético o natural que pueden ser usados en un sistema con el fin de curar, mejorar o reemplazar un órgano, un tejido o función del cuerpo. Para el desarrollo de apósitos capaces de cumplir con las características antes descritas es común el uso de biopolímeros, los cuales se pueden clasificar en las categorías de (Martínez-Correa et al., 2020).

Naturales

Están formados por polímeros presentes o producidos en la naturaleza; los polímeros naturales son macromoléculas biológicas producidas por organismos vivos. Pueden ser obtenidos a partir de microorganismos, plantas o tejidos animales. Debido a que hacen biomimética con la matriz extra celular no producen reacciones inmunitarias. Estos polímeros se dividen a su vez en proteínas y polisacáridos (Bianchera et al., 2020).

Proteínas

Son polímeros compuestos por aminoácidos y una estructura descrita en cuatro niveles: primaria, secundaria, terciaria y cuaternaria. Ejemplos de estos son el colágeno; proteína capaz de forma fibras macroscópicas y redes en tejidos conectivos, huesos y músculo pues el colágeno de tipo 1 conforma el 70% de la matriz extracelular, apóritos de colágeno aceleran la reepitelización sirviendo de soporte para el crecimiento, adhesión, diferenciación y migración de fibroblastos; Fibroína de seda, una proteína de la seda, es un polímero biocompatible, flexible, alta capacidad de absorción de agua, permeabilidad al aire funciona como soporte para la proliferación, diferenciación y adhesión de varios tipos de células como epiteliales, endoteliales, fibroblastos osteoblastos, etc.; Queratina, esta proteína capaz de ser procesada en diferentes morfologías compone el citoesqueleto de las células para responder a esfuerzos extracelulares, puede ser usado en heridas crónicas debido a que promueve la proliferación, migración y diferenciación celular (Bianchera et al., 2020; Martínez-Correa et al., 2020; Schoukens, 2019).

Polisacáridos

Son polímeros compuestos por cadenas de glucosa unidas por enlaces glucosídicos. Representan los biomateriales más abundantes y de mayor disponibilidad en la naturaleza, lo cual permite una gran versatilidad en sus aplicaciones como apóritos. Por ejemplo, la celulosa al no ser tóxica, pirogénica y ser biocompatible, tiene una buena proliferación celular al hacer biomimética de la estructura del colágeno, además posee una alta resistencia mecánica a la tensión, capacidad de hinchamiento y moldeabilidad por lo cual su potencial en aplicaciones biomédicas es bastante amplio teniendo en cuenta que también tiene la capacidad de asociar principios activos a sus estructuras para una liberación controlada; Los alginatos, como se mencionó anteriormente tienen la propiedad de gelificarse al entrar en contacto con los exudados de una herida, funcionando además como hemostático al servir como matriz para la agregación de plaquetas y eritrocitos, es posible mejorar sus propiedades terapéuticas y de biocompatibilidad al incorporarle fármacos, iones metálicos u otras substancias bioactivas; Ácido hialurónico, es el

principal componente de las matriz extracelular y crea un ambiente adecuado para cicatrización de heridas al estimular la migración celular, la angiogénesis y regular el proceso inflamatorio (Bianchera et al., 2020; Martínez-Correa et al., 2020; Rezvani Ghomi et al., 2019b).

Sintéticos

Si bien una gran cantidad de materiales bioactivos son de origen natural, no todos comparten ese origen pues aquellos considerados sintéticos son producidos por el hombre mediante diferentes técnicas para obtener las propiedades físicas y químicas deseadas para una aplicación específica. Ejemplos de estos se encuentran en el Polietilenglicol (PEG), un poliéter obtenido a partir de la polimerización del óxido de etilo, el cual es biocompatible, hidrofílico, flexible con baja toxicidad e inmunogenicidad; Polivinilpirrolidona (PVP), una poliamida obtenida por la polimerización de la N-vinilpirrolidona, este polímero es hidrofílico, biocompatible y es usado en conjunto con otros polímeros para formar películas o como molécula de acarreo para diferentes moléculas bioactivas; Poliuretano (PU), polímeros cuya cadena principal son grupos alifáticos o aromáticos unidos por uretano en un copolímero alternante, siendo este muy versátil en sus propiedades físicas, químicas y biológicas, dependiendo de las técnicas de síntesis; Policaprolactona (PCL), este es un poliéster compuesto por monómeros de prolactona, biocompatible con una biodegradación controlada capaz de mantener buenas propiedades mecánicas y propiedades de difusión de principios activos (Kus & Ruiz, 2020; Martínez-Correa et al., 2020).

Biocompositos

Si bien los biomateriales mencionados con anterioridad muestran propiedades de gran utilidad en los diferentes ámbitos a considerar para el tratamiento de una herida cutánea, estos cuentan con ciertas desventajas inherentes al propio material usado tales como limitada biocompatibilidad, resistencia mecánica, solubilidad, etc. Limitando así sus aplicaciones, de modo que los compositos son un tipo de

materiales en los cuales se combinan dos o más sustancias para formar un material con propiedades superiores a las de sus componentes individuales.

Estos materiales se encuentran en dos fases distintas: una matriz y un refuerzo; la fase de material de refuerzo otorga resistencia mientras que la fase de matriz se une de manera electrostática al material de refuerzo. De modo que los biocompositos están formados por materiales de una o varias fases, derivados de un origen biológico, denominados biopolímeros los cuales son biomoléculas poliméricas, producidos en su mayoría por organismos vivos, como microorganismos, plantas, algas y hongos. Tan amplios como sus aplicaciones los permitan, como ejemplo podemos mencionar: los apóritos de quitosano/hialurano cargado con medicamentos antiinflamatorios son capaces de mejorar significativamente los tiempos de curación de heridas, reducción en la aparición de cicatrices, además de reducir el daño por oxidación en las células al secuestrar especies reactivas de oxígeno; PLA/celulosa ofrecen unas buenas propiedades mecánicas y térmicas, como una baja densidad, alto coeficiente térmico, nula toxicidad; aerogeles de celulosa/gelatin pueden sintetizarse a fin de obtener una variedad de propiedades de acuerdo a la concentración de cada compuesto y tratamientos químicos para generar entrecruzamientos obteniendo una estructura más robusta y homogénea entre los biopolímeros (Ilyas & Sapuan, 2020; Manu et al., 2022; Molina & Flórez, 2020).

Apósitos basados en PVA/Quitosano

Quitosano

El quitosano (Ch), cuya estructura molecular se muestra en la Imagen 1, es un polisacárido de origen natural, biodegradable y no tóxico, está compuesto de cadenas de D-glucosamina y N-acetil-D-glucosamina que se distribuyen aleatoriamente (Memic et al., 2019; Rubio-Valle et al., 2020).

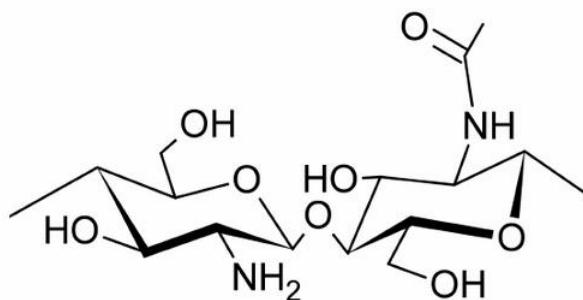


Imagen 1. Estructura molecular del Quitosano (Ch)

(Teixeira-Costa & Andrade, 2021)

Este procede de la quitina, la cual se compone de unidades 2-amino-2-dedoxid-glucosa y 2-acetamino-dedoxi-d-glucosa. Esta se obtiene principalmente de la capa externa de los crustáceos tales como cangrejos y camarones. Otras fuentes de quitina son los insectos nematodos y la pared celular de algunos hongos, así como moluscos. Siendo el segundo polímero más abundante después de la celulosa en ser producido por biosíntesis (Sivashankari & Prabaharan, 2016; Teixeira-Costa & Andrade, 2021). El quitosano es obtenido mediante un proceso de desacetilación alcalina. Durante este proceso los grupos acetamida se transforman en grupos aminos primarios, que son los principales grupos funcionales del quitosano (Ahmed & Ikram, 2016).

El quitosano, debido a que cuenta con propiedades antimicrobianas, aunado a propiedades procoagulantes, antioxidantes, inmuno potenciadoras y promueve la cicatrización de heridas. Así como una alta biocompatibilidad y biodegradabilidad,

haciéndolo muy útil en el campo de la medicina (Mohebbi et al., 2018; Rubio-Valle et al., 2020).

Alcohol Polivinílico (PVA)

Por otro lado, el PVA es un polímero sintético semicristalino, estructura molecular mostrada en la Imagen 2, este fácilmente puede formar puentes de hidrógeno debido a su gran cantidad de grupos hidroxilo. Se obtiene de la polimerización del acetato de vinilo. Es biodegradable, no tóxico, biocompatible, hidrofílico, con buenas propiedades mecánicas como flexibilidad y capacidad de hinchamiento en medios acuosos. Puede ser procesado en múltiples morfologías como esponjas, hidrogeles y fibras electrohiladas (Martínez-Correa et al., 2020).

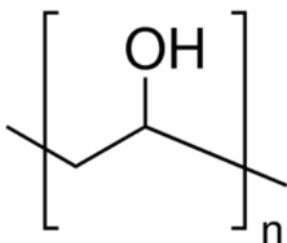


Imagen 2. Estructura molecular del PVA (Alcohol polivinílico)

(Nagarkar & Patel, 2019)

Membranas de PVA/Ch

Si bien tanto el PVA como el Ch cuentan con propiedades de interés en el campo de la biomedicina, por sí solos también exhiben ciertas desventajas que limitan sus posibles aplicaciones. Sin embargo, un andamio celular hecho de un compuesto de ambos biopolímeros sintético y natural respectivamente, puede proporcionar un material que satisfaga las necesidades para ser un andamio celular adecuado, aprovechando la biocompatibilidad intrínseca de los materiales naturales y las propiedades fisicoquímicas de los polímeros sintéticos (Nagarkar & Patel, 2019; Reddy et al., 2021).

A pesar de sus propiedades antibacterianas, el quitosano por si solo es insuficiente para tratar infecciones bacterianas y curar heridas. Por ello, la encapsulación de PVA/Ch con antibióticos pueden mejorar aún más su efecto antimicrobiano abarcando una mayor gama de bacterias mientras se mantiene un acarreador eficaz, capaz de controlar y mantener la estabilidad del fármaco en el cuerpo humano (Hamdan et al., 2021).

Existen en la literatura diferentes trabajos que contemplan el uso de agentes antibacterianos de uso actual como la neomicina en conjunto con el quitosano a fin de aumentar las propiedades antimicrobianas de ambos compuestos, tal como se mencionan en la Tabla 1. De la cual se puede concluir que ambos compuestos tanto el quitosano como la neomicina son capaces de hacer sinergia cuando se combinan en un mismo material en cuanto a sus efectos antibacterianos se refiere mejorando el efecto ejercido sobre microrganismos Gram-negativos y Gram-positivos, además de que es posible trabajar ambos compuestos en conjunto con otros materiales a fin de mejorar sus propiedades físicas como resistencia mecánica, hidrofilicidad, capacidad de encapsulación y liberación de medicamentos y compuestos activos.

Tabla 1: Trabajos previos en uso de neomicina en conjunto con quitosano

Materiales	Descripción	Referencia
Hidrogeles de xantano-quitosano cargados con neomicina	Se sintetizo hidrogel conformado por ambos biopolímeros con presencia de una red de gel débil y de estructura semiflexible, capaz de liberar el fármaco de neomicina de forma efectiva ante estímulos externos (pH, temperatura, humedad, etc.), con efectividad ante <i>Escherichia coli</i> y <i>Staphylococcus aureus</i> .	(Merlusca et al., 2019)

Soluciones salinas de quitosano (CH-HCl) mezclado con soluciones de neomicina.

Saber, et al. Mezclaron exitosamente soluciones salinas de quitosano con soluciones de neomicina (a una concentración de 2% y 5% p/v de neomicina con respecto al quitosano). De modo que el quitosano actuase como acarreador eficiente del fármaco, para ser administrado por vía ótica, disminuyendo en gran medida la ototoxicidad del antibiótico al liberarse de manera gradual en el tejido aplicado. (Hossain et al., 2020)

Películas de quitosano-polí (alcohol vinílico)-sulfato de neomicina

Se lograron sintetizar películas de CH-PVA-NE, a partir de la mezcla de soluciones acuosas para cada uno de los compuestos utilizados, con un aumento de hidrofilicidad así como una mejoría en las propiedades mecánicas en comparación a la película sin carga de neomicina. (Merlusca, Doina, et al., 2018) Además, se reportaron efectos significativos contra *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli* con un aumento de actividad antibacteriana casi 3 veces mayor que la presentada por la película conformada solo por CH-PVA. Concluyendo en que estas películas son óptimas para su uso en apósitios.

Hidrogel de Poloxámero 407 y quitosano cargado con sulfato de neomicina y fosfato sódico de betametasona	<p>Se obtuvieron hidrogeles muco adhesivos termo sensibles, aplicables de manera oftálmica, capaces de administrar de manera continua los fármacos cargados en ellos de manera que pudieran ser utilizados para tratar la conjuntivitis con un mínimo impacto negativo en el tejido aplicado.</p>	<p>(Deepthi & Jose, 2019)</p>
Nanofibras de quitosano cargadas con neomicina.	<p>Dash et al. Sintetizaron fibras de quitosano cargadas de neomicina, obtenidas mediante electrohilado, a partir de quirosano salino (CH--HCl). Para tratamiento del oído interno. Dichas fibras presentaban una buena encapsulación, así como una liberación sostenida del fármaco, reduciendo así la citotoxicidad en las células del tejido circundante. Además, en comparación a la aplicación solamente del sulfato de neomicina en el área afectada, el uso de las fibras cargadas con el fármaco dio como resultado una taza de cicatrización mayor.</p>	<p>(Sylvester et al., 2020)</p>

Composito de quitosano-neomicina. Se logró obtener una película conformada por la mezcla de quitosano y neomicina, dicha película presentaba mejores propiedades antimicrobianas que las presentadas por el quitosano sin carga de neomicina. Además de una alta biocompatibilidad. (Guerrero et al., 2020)

Nanofibras

El que puede considerarse como el siguiente paso en el desarrollo de apósticos es el desarrollo de nanofibras, pues propiedades como: su alta área superficial, su porosidad interconectada, superficies funcionales adaptables y un diámetro controlable así como la capacidad mimetizar la matriz extracelular son prometedoras en los campos de la ingeniería tisular y medicina regenerativa siendo posible mejorar la administración de medicamentos y principios activos, acelerar el proceso de curación, mejorar la biocompatibilidad del material, proporcionar andamios celulares al proporcionar un medio adecuado para el crecimiento, proliferación, diferenciación al poder hacer uso de polímeros naturales, sintéticos y compósitos para generar membranas.

Algunos ejemplos de estos materiales son nanofibras de gelatina y nanotubos de carbono como andamios celulares para el crecimiento de mioblastos; Nanofibras de PLGA funcionalizadas con péptidos adhesivos para ingeniería tisular de tejido cardíaco al mejorar la adhesión y contracción de los cardiomiositos; Es posible generar andamios para tejidos duros como los huesos, como los generados a partir de un compósito de quitosano/fibroína de seda para mejorar la proliferación y diferenciación osteogénica; Es posible generar estructuras más complejas como compuestos de nanofibras de PLA e hidrogel de mesilato de ferroamina en estructura de "sándwich", capaces de reducir la adhesión post operación de tejidos, así como la liberación gradual de fármacos; Nanopartículas de oro y plata

incorporadas a nanofibras de gelatina y fibroína de seda como andamios celulares capaces de acelerar la curación de tejidos generando una respuesta bacteriostática.

Compósitos de Ch y PVA, entre otros han sido ampliamente utilizados por su versatilidad y buenas propiedades físicas y químicas. Por ejemplo: al incorporarlos con y adyuvantes como la pectina o la carboximetil celulosa, pueden formar nanofibras cuyas membranas homogéneas e interconectadas capaces de funcionar como apóritos bacteriostáticos altamente absorbentes y permeables; Pueden ser unidos con materiales metálicos como nanopartículas de ZnO para obtener membranas con alta resistencia a la tensión y una alta capacidad antibacteriana no específica; Compósito de nanofibras de Ch y PVA combinadas con miel y plantas de *Nepeta dschuparensis* son capaces de generar un material con alta flexibilidad y permeabilidad al vapor de agua, además de presentar propiedades antibacterianas, ideal para usarse como apóritos para tratar heridas por quemadura (Escárcega-Galaz et al., 2018; Hezma et al., 2019; Hiwrale et al., 2023; Kenry & Lim, 2017; Naeimi et al., 2020; Pan et al., 2024).

Así mismo los métodos de fabricación de estas membranas son variados y de estas dependen características como morfología, orientación y composición de la membrana. Algunas técnicas de obtención de la membrana, por mencionar algunas, son: el electrohilado con sus diferentes configuraciones, la deposición química y física de vapor, ablación laser, deposición electroquímica, etc. Este conjunto de factores tanto en métodos de obtención como de materiales precursores, permite que la membrana resultante pueda ser adaptada a las necesidades específicas para su aplicación (Hiwrale et al., 2023; Kenry & Lim, 2017; Sylvester et al., 2020).

Electrohilado (Electrospinning, por su nombre en inglés)

De los procesos posibles a partir de los que se pueden obtener nanofibras, el electrospinning o electrohilado provee un método sencillo y versátil para la obtención de membranas. Este es un proceso electrohidrodinámico, durante el cual una gota de líquido se electrifica para generar un chorro, seguido de estiramiento y alargamiento para generar fibras. Previamente el polímero se debe disolver en un

solvente volátil y polar para que la solución sea conductora. En el trayecto, el solvente se evapora para formar nanofibras sólidas que se depositan en un colector (Xue et al., 2019).

Los principales componentes de un equipo de electrohilado se muestran en la Imagen 3, este equipo se compone por: el sistema de suministro, que consiste en un extremo metálico puntiagudo unido a una jeringa que se llena con la solución de polímero en suspensión o polímeros fundidos para electrohilado, un colector conductor y una fuente de alto voltaje de corriente continua (CC) o corriente alterna (CA). Entre la aguja metálica y el colector metálico pasa un alto voltaje de entre 5 y 60 kV (Sylvester et al., 2020).

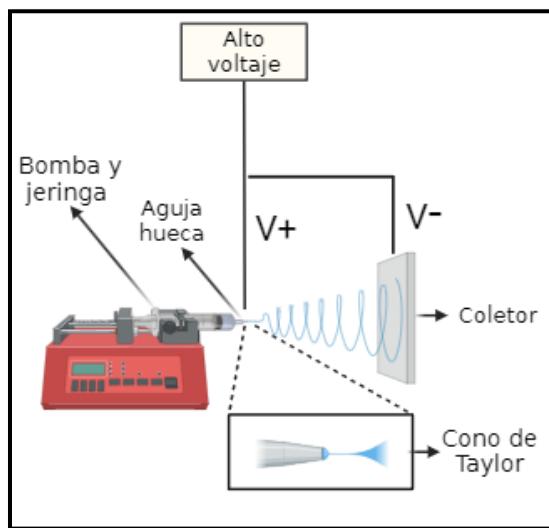


Imagen 3: Diagrama básico del equipo de electrohilado (Propia autoría, generado mediante Biorender.com).

La fuerza del campo eléctrico, al superar la tensión superficial de la gota formada en el extremo de la aguja, ocasiona la distorsión de la misma formando el “cono de Taylor”, esto provoca la expulsión del polímero cargado eléctricamente en dirección al colector formando hilos delgados, si, el colector es rotatorio es posible la preparación de fibras poliméricas alineadas. El chorro se extiende inicialmente en línea recta y luego se somete a fuertes movimientos de azote debido a inestabilidades de flexión. A medida que el chorro se estira en diámetros más finos,

se solidifica rápidamente, lo que lleva a la deposición de fibras sólidas en el colector conectado a tierra (Xue et al., 2019).

Es posible variar algunos de los parámetros en el método de síntesis por electrohilado a fin a de modificar algunas de las propiedades y calidad de la fibra obtenida (Doostmohammadi et al., 2020).

Concentración de la solución

Concentraciones demasiado bajas pueden producir fibras discontinuas, fusionadas y con grumos. Por otro lado una mayor concentración conduce a la formación de una fibra con menos irregularidades pero diámetros más grandes (Kalantari et al., 2019; Xue et al., 2019).

El peso molecular del mismo determina en gran medida la morfología de la fibra, así como muchas propiedades eléctricas y físicas de la solución, incluida la conductividad eléctrica, la viscosidad de la solución, la rigidez dieléctrica, la tensión superficial, entre otros (Mohammadzadehmoghadam et al., 2016).

Conductividad de disolución

Una alta conductividad conlleva a la formación de nanofibras más delgadas. Por el contrario, soluciones con una baja conductividad, debido a la ausencia de carga eléctrica en la superficie de las gotas del líquido no pueden electrohilarse en ausencia del "cono de Taylor". De manera similar, una excesiva conductividad eléctrica también evita la formación del "cono de Taylor" (Mohammadzadehmoghadam et al., 2016; Rodríguez-Tobías et al., 2019).

Voltaje

Este puede ser aplicado por una fuente de voltaje DC generando un campo eléctrico, positivo o negativo, lo que afecta la distribución de moléculas cargadas dentro del líquido y, por lo tanto, el tipo de cargas acumuladas en la superficie del chorro (Haider et al., 2018).

Generalmente siendo un mayor voltaje apto para la formación de fibras más delgadas, mientras que también puede inducir la expulsión de más líquido, dando lugar a fibras con diámetros más gruesos (SalehHudin et al., 2018).

De igual manera es posible utilizar una fuente de voltaje AC, la cual induce alternancia de cargas positivas y negativas en segmentos del chorro, con longitudes de segmento variables de acuerdo a la frecuencia del potencial de la fuente. Esta alternancia entre cargas resulta en la disminución de la repulsión electrostática y la supresión de la inestabilidad de flexión (Xue et al., 2019).

Distancia entre la punta de la aguja y el colector

Puede generar cambios en el grosor y forma de la fibra, ocasionando apariciones de grumos o fibras húmedas. Una mayor distancia proporciona mayor tiempo para secar las fibras antes de llegar al colector y evitar la formación de grumos. Sin embargo al aumentar el tiempo de batido también se prolonga la exposición del chorro fibroso al campo eléctrico, ocasionando que la fibra pueda quebrarse debido a su propio peso y la reducción del diámetro de la misma (Gonzales-Molfino et al., 2020; Kishan & Cosgriff-Hernandez, 2017).

Flujo de salida

Cuanto mayor sea el flujo de salida mayor será el tamaño de la fibra, produciendo un aumento en el diámetro y el tamaño de los poros. Por el contrario, un mínimo valor del flujo de salida ayudaría a mantener el cono de Taylor estable dando tiempo necesario para la evaporación del solvente antes de llegar al colector y de polarización. Lo que se traduce en fibras más uniformes y sin grumos (Islam et al., 2019).

III. Justificación

La presencia y proliferación de patógenos en heridas de índole crónico o quirúrgico, puede resultar en complicaciones para el proceso de curación del tejido dañado, pues estas suelen ser profusas y de lenta curación. Debido a que en el entorno de la herida se genera un microbioma apto para la proliferación de bacterias que dan a lugar a la aparición de biopelículas, las cuales se encuentran relacionadas a la posterior infección y complicaciones de las zonas afectadas, pues estas confieren tolerancia a tratamientos antibacterianos convencionales y condiciones desfavorables; así como un aumento en la taza de proliferación de las mismas. Las biopelículas en infecciones persistentes rara vez se superan con la respuesta inmune del huésped; Se estima que aproximadamente el 65% de las infecciones de sitio quirúrgico están asociadas a biopelículas, dependiendo del sitio de infección, llegando hasta un 80% en las heridas de pie diabético (Ortega-Peña et al., 2018; Percival, 2017; Tottoli et al., 2020).

De modo que la proliferación bacteriana relacionada a biopelículas, en heridas cutáneas es responsable de altas tasas de morbilidad y mortalidad, con 23.000 y 25.000 muertes anuales estimadas, tan solo en Estados Unidos y Europa en 2018, respectivamente, mientras que en México en 2022 cerca del 15% de los casos de infecciones asociadas a la atención de la salud, informados a la Red hospitalaria de vigilancia epidemiológica (RHOVE) estuvieron relacionados con estos padecimientos. Cifras que llegan a escalar a un estimado de 700 000 muertes a nivel global, este fenómeno presenta, además, una tendencia de crecimiento preocupante pudiendo llegar a ocasionar más de 10 millones de muertes anuales en todo el mundo para el 2050, aumentando los costos en salud a nivel global, así como la carga para los servicios de salud a nivel mundial (Cassini et al., 2019; Limmathurotsakul et al., 2019; Secretaría de Salud, 2023; Tosi et al., 2018).

A la fecha, la manera de erradicar las biopelículas sigue representando un reto debido a la resistencia que esta les confiere a los microorganismos que las

conforman y crecen gracias a ellas. Sin embargo, una manera de hacerle frente a este problema puede ser el uso materiales bacteriostáticos y antibacterianos capaces de frenar activamente la proliferación de dichos organismos y con ello las complicaciones que esto con lleva (Ortega-Peña et al., 2018).

IV. Hipótesis

El uso de un compósito de PVA-Quitosano-Neomicina sintetizado por electrohilado, generará un efecto sinérgico al liberar el principio activo de manera controlada para mejorar significativamente sus propiedades antibacterianas.

V. Objetivos

Objetivo general

Sintetizar un compósito de PVA-Quitosano-Neomicina por medio de electrohilado que presente propiedades antibacteriales.

Objetivos específicos

Determinar las relaciones de PVA, quitosano y neomicina que permitan electrohilar el compósito.

Caracterizar los compósitos obtenidos fisicoquímicamente mediante microscopía electrónica de barrido, espectroscopía de infrarrojo, índice de hinchamiento y pruebas de resistencia a la tensión.

Evaluar la cinética de liberación de neomicina en los compósitos obtenidos en medio fisiológico simulado PBS.

Evaluar la actividad antibacteriana a los compósitos obtenidos contra *S. Aureus* y *E. Coli*.

VI. Procedimiento experimental

Síntesis del compósito

La síntesis del compósito se llevó a cabo con base a las metodologías expuestas por (Guerrero et al., 2020; Moreno et al., 2022; Vargas & Peña, 2023).

- ▲ Se preparan dos soluciones: la primera una solución acuosa de PVA al 10% p/v, cuyo solvente se calienta previamente a 110 °C durante 40 min y una segunda solución de quitosano al 1% p/v en ácido acético al 70% v/v. Ambas soluciones se mantienen en agitación magnética por lo menos 8 hr para una correcta disolución.
- ▲ A partir de estas dos soluciones se prepara una tercera con una relación 2:1 de solución de quitosano y solución de PVA respectivamente y se mantiene en agitación magnética hasta observarse una sola fase.
- ▲ A esta tercera solución se le añade el sulfato de neomicina correspondiente para llegar a una concentración final de .5% y 1% p/v.
- ▲ Se añaden 2 μ L del surfactante Tritonx100 por cada mL de solución preparada. Se mantiene en agitación constante a temperatura ambiente para su posterior uso en la máquina de electrohilado.
- ▲ Una vez obtenida la membrana mediante la máquina de electrohilado se retira del colector, posteriormente se deja secar a temperatura ambiente permitiendo que se evapore el exceso de ácido acético.

Parametrización de electrohilado

La parametrización de las condiciones de electrohilado se obtuvo de manera semi empírica, de modo que se tomaron como base los parámetros obtenidos mediante la consulta de literatura relacionada y adaptados a las posibilidades del laboratorio, del material mediante la experimentación y condiciones climatológicas a lo largo de un año y medio.

Se uso un rango de voltaje entre 20 y 25 KV; una distancia de la punta de la aguja al colector de 10 a 15 cm; un flujo de .4 a .8 mL/Hr y adicionando un flujo de aire caliente para favorecer la volatilización del solvente de acuerdo a las condiciones climatológicas.

Técnicas de caracterización

FT-IR

Con el fin de analizar las características químicas y de composición en las membranas se realizaron estudios de espectroscopia infrarroja en modo reflexión total atenuada (ATR) usando un espectrómetro Spectrum Two™ FT-IR de la marca PerkinElmer. Las muestras fueron montadas en el espejo y cada espécimen fue escaneado entre 4000 y 400 cm^{-1} con una resolución de 4 cm^{-1} .

SEM

A fin de analizar la morfología y el diámetro de las fibras obtenidas se usó la microscopía electrónica de barrido en una potencia de 1 KV en la muestra de PVA/Ch/Ne .5% y de 3 KV en la muestra de PVA/Ch/Ne 1%.

Índice de hinchamiento

Durante las pruebas de hinchamiento las muestras de PVA/Ch, PVA/Ch/Ne .5% y PVA/Ch/Ne 1% se sometieron a un volumen determinado de agua y a medida que estás iban absorbiendo el líquido se iba agregando más hasta que las mismas dejaban de absorberlo. Posteriormente se pesaron cada una de las muestras en distintos intervalos de tiempo correspondientes a: 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40 y 60 minutos, cabe mencionar que dicha prueba de hinchamiento fue realizada por triplicado.

Pruebas de tensión

Las pruebas de tensión se llevaron a cabo con base a la ASTM-D882-12 Método de prueba estándar para propiedades de tracción de láminas de plástico delgadas.

Dichas pruebas se hicieron por triplicado, sometiendo muestras de los materiales correspondientes a PVA/Ch, PVA/Ch/Ne .5% y PVA/Ch/Ne 1%, una vez registradas las medidas de grosor y superficie dichas muestras fueron sometidas a un aumento de carga gradual hasta el punto de desgarre mediante pequeñas pesas.

Pruebas de liberación

Para llevar a cabo las pruebas liberación, primeramente, se determinó la longitud de onda a la cual la neomicina produce una señal mediante un estándar interno usando la medición por UV visible para posteriormente realizar una curva de calibración a partir de estos datos. De igual manera durante las pruebas de liberación de neomicina se utilizó la medición por UV visible a fin de registrar la concentración del medicamento a lo largo del tiempo en medio fisiológico simulado, hecho a partir de una solución de PBS, así mismo en esta prueba se utilizó un análisis por triplicado de muestras de PVA/quitosano/neomicina al .5% y 1% en los tiempos de 15, 30, 60 y 120 minutos.

Pruebas antimicrobianas

La determinación de la actividad antimicrobiana de las membranas de PVA/Ch y PVA/Ch/Ne, se llevó a cabo con el protocolo de la norma ASTM E2149-Actividad antimicrobiana de antimicrobianos inmovilizados en superficies irregulares (Standard Test Method for Determining the Antimicrobial Activity of Antimicrobial Agents Under Dynamic Contact Conditions, n.d.) que se describe a continuación.

- ▲ Se realizó un cultivo líquido en medio Muller Hilton con las bacterias *E. Coli* y *S. Aureus* dejándolo incubar aproximadamente 18 h a 37°C, después se estandarizó una concentración para cada bacteria, se vertieron 5 ml de solución PBS con medio Muller Hilton y se ajustó a una absorbancia de 0.1 equivalente a una concentración microbiana de 1×10^8 .
- ▲ Se realizaron diluciones seriadas con 550 µl de inoculo estandarizado más 5 ml de solución PBS con medio Muller Hilton hasta llegar a una concentración de 1×10^5 en el caso de *E. Coli* y 1×10^6 para *S. Aureus*.

- Una vez obtenida la concentración final se realizó la incubación de 1 y 3 h de las bacterias sobre las membranas y películas a evaluar.
- A fin de comprobar cual presentaba una mayor actividad antimicrobiana se evaluaron tres membranas: PVA/Ch, PVA/Ch/Ne .5%, PVA/Ch/Ne 1%, así como tres películas: PVA/Ch, PVA/Ch/Ne .5%, PVA/Ch/Ne 1%, de todas estas se cortó un cuadrado de 1 cm x 1 cm, este se colocó al centro de la caja Petri, a los lados se colocaron dos trozos de papel filtro cortados en forma de trapecio y se humedecieron con 300 μ l de agua desionizada estéril cada uno.
- Sobre la membrana se colocó un inoculo con 20 μ l de la concentración final del cultivo, se cubrió con un cubre objetos y se metió a incubar por 1 h (T1) y 3 h (T3) respectivamente. También se realizó un tiempo cero (T0), en este caso solo se colocó el compósito, el inoculo y el cubreobjetos.
- Posteriormente se realizó un lavado con 2 ml de solución PBS + Tween al 1%, se agito circularmente hasta separar el compósito del cubreobjetos, de esto se tomaron 50 μ l y se colocó en una placa con medio Muller Hilton para realizar el sembrado por dispersión mediante el uso de perlas de vidrio. Una vez que terminó la incubación de T1 y T3 se retiró el papel filtro, se realizó el lavado y el sembrado por dispersión.
- Se dejó incubar por 18 h y se realizó el conteo de colonias para el cultivo de cada membrana con su respectiva bacteria, para determinar el porcentaje antimicrobiano de la membrana.

VII. Resultados

Parametrización de electrohilado

La parametrización de las condiciones de electrohilado se muestran en la Tabla 2 siendo los que arrojaron mejores resultados los marcados en color amarillo, las muestras pertenecientes a este grupo se consideraron las más optimas al cumplir con las siguientes características durante el proceso de electrohilado: El flujo de salida permite que la solución pueda ser empujada a través de la aguja de una manera continua y controlada la mayor parte del tiempo, así como para permitir la correcta formación y estabilidad del “cono de Taylor” y la posterior creación de fibras, particularmente con las muestras con neomicina impidió que se mantuviera demasiado tiempo en la punta de la aguja al esta presentar una mayor viscosidad que la muestras sin neomicina y por ende siendo más difícil de electrohilar.

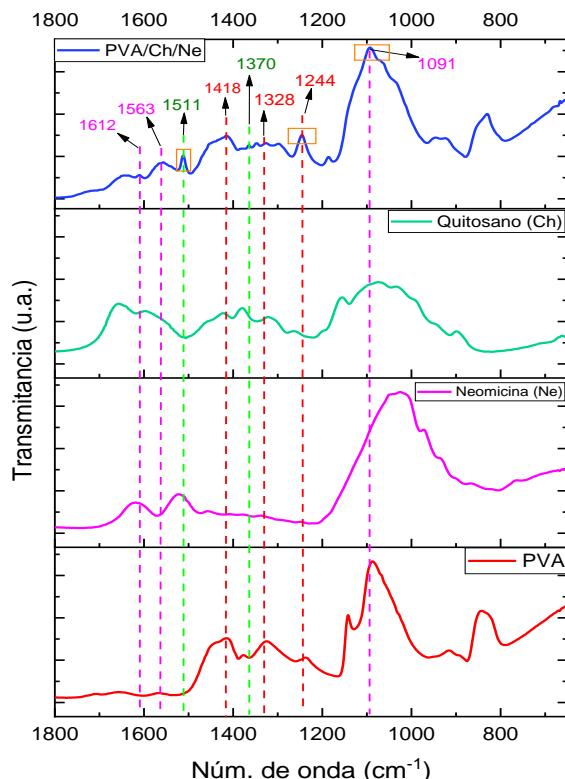
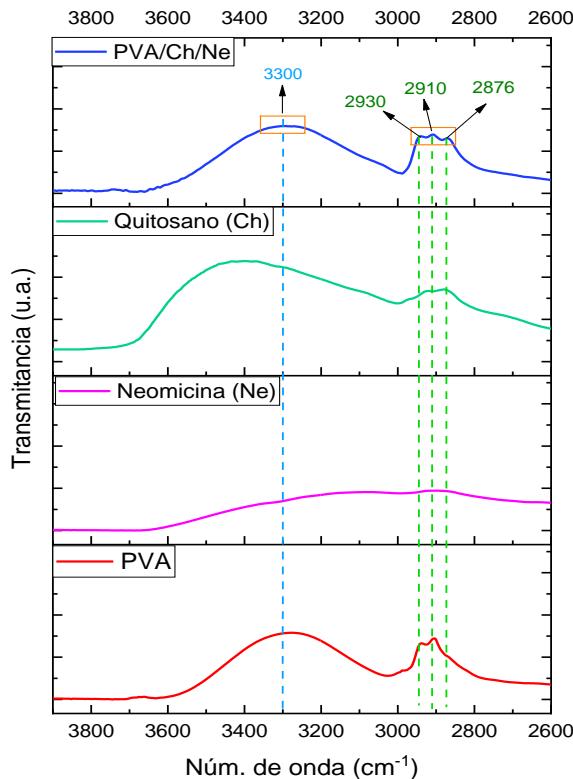
Así mismo las fibras obtenidas con los parámetros de distancia y voltaje a continuación mostrados se depositaban de manera más uniforme en el colector, mostrando una deposición más rápida y con una menor dispersión en el área circundante en comparación de los otros parámetros, finalmente al obtener la membrana está se retiró fácilmente del colector siendo también fácil de manipular sin romperse o resquebrajarse, mostrando un grosor y estabilidad óptimos para las caracterizaciones que se realizaron más adelante. Esto siendo especialmente complicado de conseguir con la muestra de Ne al 1% pues está al mantener por más tiempo la humedad tendía a adherirse al colector y romperse con mayor facilidad. Cabe mencionar que los mejores resultados se obtuvieron en los meses calurosos del año y cuando la humedad del ambiente era baja, aproximadamente menor a 30%.

Tabla 2: Principales parámetros para obtención de fibras electrohiladas.

Voltaje (KV)	Flujo (mL/Hr)	Distancia (cm)	Aire caliente	Compuesto
25	.62	10	Sí	PVA/Ch
25	.62	10	No	PVA/Ch/Ne .5%
25	.8	15	Sí	PVA/Ch/Ne 1%
22	.45	15	Sí	PVA/Ch
22	.62	15	Sí	PVA/Ch/Ne .5%
22	.7	15	Sí	PVA/Ch/Ne 1%
22	.45	13	Sí (doble)	PVA/Ch

Análisis FT-IR

A fin de ilustrar mejor las interacciones observadas se muestran los resultados del análisis FTIR separados y resaltando las señales de mayor interés tanto para señales de interacción como características, Imágenes 4 y 5 respectivamente.



De las imágenes anteriores se pueden resaltar la presencia de grupos OH, correspondientes al PVA mediante la presencia de una señal que abarca desde los 3200 cm^{-1} hasta 3570 cm^{-1} aproximadamente; y los grupos NH_2 que corresponde al Ch con un rango de señal desde 3400 a 3300 cm^{-1} , ambas señales de tipo “stretching”. Así mismo se detectaron señales en 2910 y 2876 cm^{-1} correspondiente a las vibraciones de tipo “stretching” simétricas y asimétricas de los grupos CH_2 presentes en el PVA, mientras que en 2930 cm^{-1} se observa un pico correspondiente a vibraciones de grupo amina (NH_2) presente en el Ch, por otro lado la señal a 1563

cm⁻¹ se atribuye a las deformaciones simétricas de iones NH³⁺ resultado de la ionización de las aminas primarias en medio ácido, dicha señal se encuentra desplazada en relación a la mostrada por el Ch en 1596 cm⁻¹ y la Ne en 1522 cm⁻¹, debido a la formación de complejos entre los grupos negativos del PVA y los grupos positivos del Ch y Ne en medio ácido. Dentro del rango de 1300 a 1400 cm⁻¹ se pueden encontrar señales atribuidas a la flexión dentro y fuera del plano de (C–H) de los grupos –CH, –CH₂ y CH₃ presentes en el PVA, Ch y Ne respectivamente. Se encontró, además una señal bastante intensa en 1191 cm⁻¹, la cual se atribuye a las vibraciones de tipo “stretching” simétrica y asimétrica de los grupos de éter presentes en los compuestos formados de PVA, Ch y Ne. Dicha señal tiene una mayor transmitancia que la registrada en sus componentes por separado, esto se atribuye al solapamiento de las señales correspondientes a los grupos éter de los esqueletos de los polisacáridos y la Ne, de manera que la señal conjunta abarca un rango aproximado de 1000 a 1100 cm⁻¹. De acuerdo a la literatura esta señal amplia e intensa es característica de los compuestos de PVA-Ch-Ne. A su vez estas señales se encuentran resumidas en la Tabla 3 (Ellerbrock & Gerke, 2021; Kuo et al., 2017a; Merlusca, Matiut, et al., 2018).

Tabla 3: Resumen de las vibraciones de IR para el compósito de PVA-Ch-Ne.

Muestra	Grupo funcional	Numero de onda (cm ⁻¹)	Señal interpretada	Referencias
PVA-Ch-Ne	O-H	3200-3750	Stretching	(Kuo et al., 2017b; Merlusca, Matiut, et al., 2018)
	CH ₂	2910	Stretching simétricas	
	CH ₂	2876	Stretching asimétricas	

PVA-Ch-Ne	NH ₂	3400-3300	Stretching	(Ellerbrock & Gerke, 2021; Kuo et al., 2017a; Merlusca, Matiut, et al., 2018)
	iones NH ³⁺	1563	Deformaciones simétricas	
	R-CH ₂	1300-1400	Flexión dentro y fuera del plano	
	R-O-R'	1100	stretching simétrica y asimétrica	

Desplazamientos

Se observaron desplazamientos en varios puntos del espectro, mismos que se encuentran resumidos en la Tabla 4. Del lado izquierdo se puede observar un corrimiento en 3300 cm⁻¹ en relación a los espectros mostrados por el PVA y el Ch esto puede deberse al relajamiento de los puentes de H entre los grupos O-H esto debido al aumento de dichos enlaces en la muestra de PVA-Ch-Ne. Está presente además un corrimiento en la señal correspondiente a las vibraciones de tipo “Scissoring” de aminas protonadas hacia 1511 cm⁻¹, mismo que puede deberse a la formación de complejos negativos y positivos anteriormente mencionados (Kuo et al., 2017).

La señal observada en 1237 cm⁻¹ en la muestra de PVA es indicativo de la presencia de estiramientos del grupo O-H, mientras que en la muestra del material conjunto esta señal se encuentra desplazada hacia 1244 cm⁻¹ y con un aumento en su señal debido al solapamiento de esta con la señal de tipo stretching de los grupos C-N del Ch y vibración de deformación del grupo N-H. La señal en 1091 cm⁻¹,

correspondiente a vibraciones de tipo “stretching” simétrica y asimétrica de los grupos de éter presentes en los compuestos formados de PVA, Ch y Ne, se encuentra desplazada con respecto a las señales mostradas por el PVA, Ch y Ne en la misma zona, esto debido posiblemente a interacciones electrostáticas entre los materiales constituyentes de la matriz polimérica (Merlusca, Doina, et al., 2018; Salazar & Valderrama Negrón, 2013a).

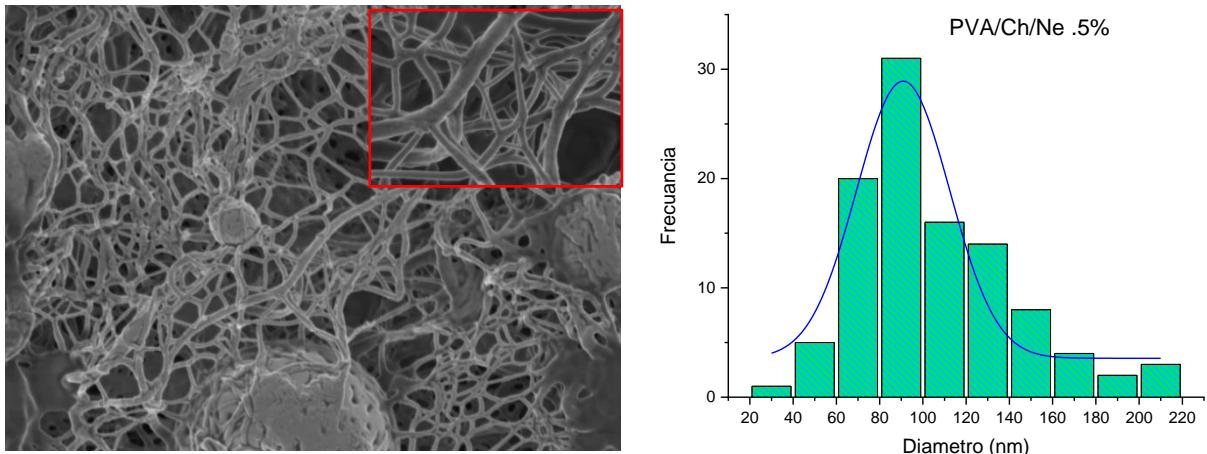
Tabla 4: Resumen de los desplazamientos en las vibraciones de IR del compósito de PVA-Ch-Ne.

Numero de onda (cm⁻¹)	Interpretación	Possible causa	Referencias
3300	Puentes de hidrogeno	Aumento en la cantidad de puentes de H en la muestra conjunta.	
1511	Vibraciones tipo “scissoring”	Formación de complejos negativos y positivos entre PVA, Ch y Ne.	(Kuo et al., 2017b; Merlusca, Matiut, et al., 2018; Salazar & Valderrama Negrón, 2013b)
1244	Vibraciones de tipo “stretching” del grupo C-N	Solapamiento de ambas señales con la de tipo stretching	
	Vibración de deformación en el grupo N-H	del grupo OH del PVA.	

1091	Vibraciones “stretching” simétrica y asimétrica del grupo R-O-R’.	Interacciones electrostáticas entre el PVA, Ch y Ne.	(Merlusca, Matiut, et al., 2018)
------	---	---	-------------------------------------

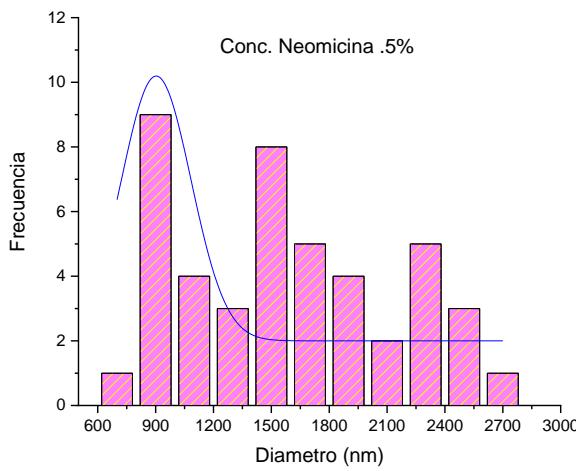
SEM

La Imagen 6 a) muestra los resultados de las micrografías de superficie para las muestras de PVA/Ch/Ne .5%, así como sus acercamientos a menores escalas encerrada en el recuadro rojo en la parte superior derecha, mientras que la imagen 6 b) muestra la distribución de diámetros de las fibras obtenidas en la muestra, las cuales tienen un valor medio de 90 ± 3 nm y una desviación estándar de 36 nm con una distribución mayoritaria de 30 a 210 nm. En la imagen 6 c) se muestra la distribución de diámetros de las perlas de neomicina, con un rango de 750 nm a 2.7 μm de diámetro para la muestra de PVA/Ch/Ne .5%, estas se encuentran presentes de manera dispersa en la membrana.



a)

b)



c)

Imagen 6: a) Micrografías de SEM de la muestra de PVA/Ch/Ne .5% con aumento de resolución de 10000x y 50000x (dentro del marco rojo). b) Histograma de distribución de diámetros de las fibras. c) Histograma de distribución de diámetros de las perlas de Ne de la muestra de PVA/Ch/Ne .5%.

En la Imagen 7 a) se observan los resultados de las micrografías de superficie para las muestras de PVA/Ch/Ne 1%, así como un acercamiento a una escala menor dentro del recuadro rojo, mientras que la Imagen 7 b) muestra la distribución de diámetros de las fibras obtenidas en la misma muestra presentando una distribución de diámetro 81 ± 1 nm y una desviación estándar de 31 nm y una distribución mayoritaria de 30 a 160 nm y un pequeño grupo de 230 nm. A su vez la Imagen 7 c) muestra la distribución de diámetros de las perlas de neomicina presentes en la

membrana, estas teniendo un rango de 300 nm a 3.3 μ m en la muestra de PVA/Ch/Ne al 1%. A partir de estos histogramas se puede determinar que ambas muestras tienen un rango similar de diámetro medio obtenido. Sin embargo, en la muestra de con neomicina al .5% presenta un diámetro ligeramente mayor.

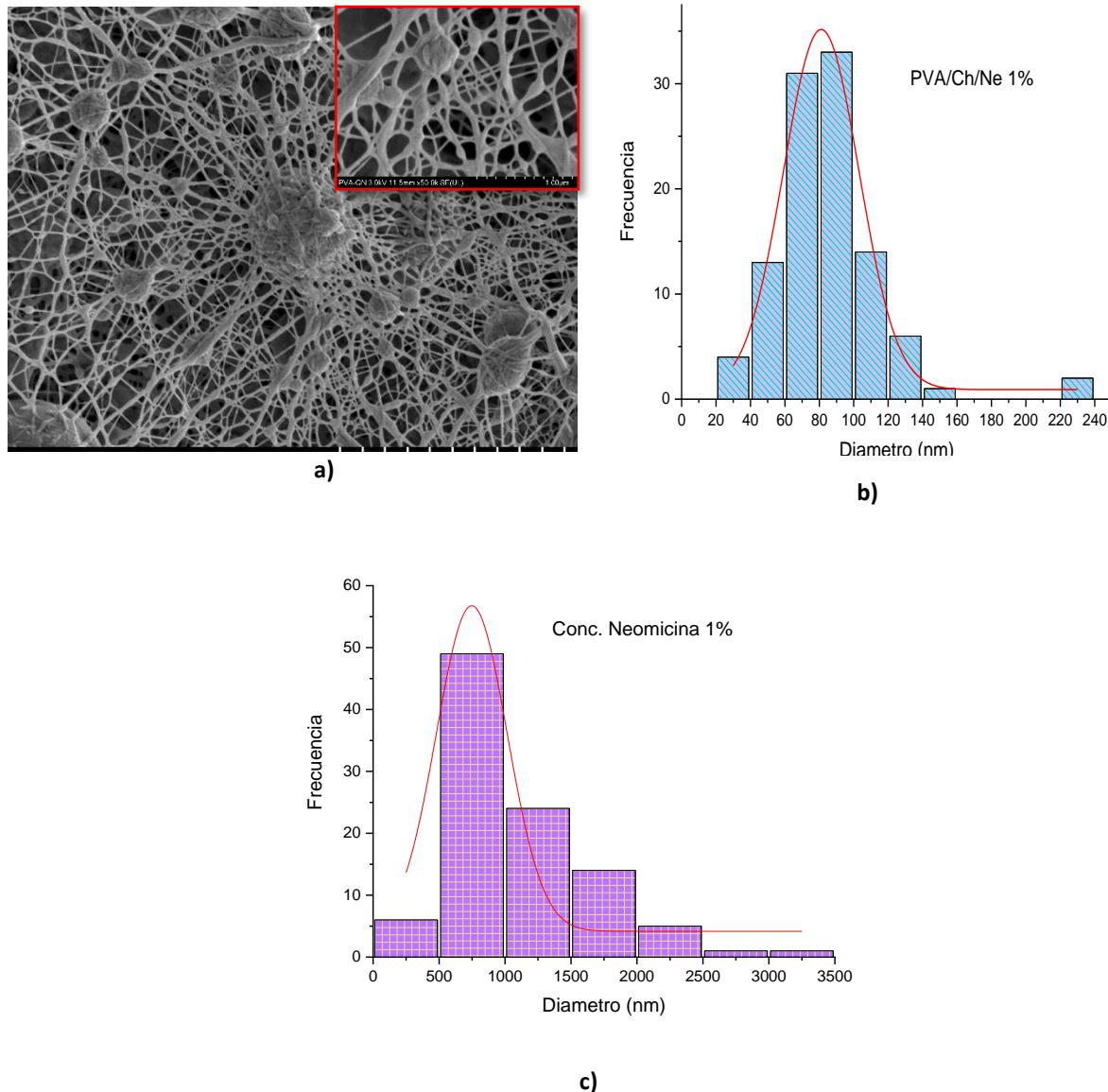


Imagen 7: a) Micrografías de SEM de la muestra de PVA/Ch/Ne 1% con aumento de resolución de 10000x y 50000x (dentro del marco rojo). b) Histograma de distribución de diámetros. c) Histograma de distribución de diámetros de las perlas de Ne de la muestra de PVA/Ch/Ne 1%.

Mediante las micrografías obtenidas se identificó que ambas muestras presentan una estructura discontinua y desordenada al no poseer alguna orientación en particular, presentando incluso “puntos de unión” entre fibras, esto último debido al exceso de solvente en la membrana obtenida al este no evaporarse con suficiente rapidez en el trayecto entre de la punta de la aguja y el colector, posiblemente por las propiedades higroscópicas de la neomicina y de la propia membrana, mismo que al posteriormente evaporarse dio como resultado que las fibras que conforman la membrana compuestas en parte por PVA, un material soluble en agua, se fusionaran en algunos puntos(Baji et al., 2010; Raksa et al., 2021).

Así mismo en ambas muestras se observó la aparición de aglomeraciones o “perlas” dispersas por la membrana, mismas que se atribuyen a la presencia de la neomicina que al estar inmersa en el medio acido en el que se disuelve el quitosano, tendía a aglomerarse siendo más difícil de disolver completamente a mayores fueran las concentraciones de ácido acético en solución y de neomicina. Esto se reitera al comparar las micrografías de las muestras con un rango de 750 nm a 2.7 μ m de diámetro para la muestra de PVA/Ch/Ne al .5% y un rango de 300 nm a 3.3 μ m en la muestra de PVA/Ch/Ne al 1% de manera que a mayor concentración de neomicina mayor cantidad de aglomeraciones y puntos de unión se pueden identificar en la membrana así como un mayor tamaño en los mismos (Baji et al., 2010; Mata et al., 2022a; Raksa et al., 2021).

Índice de hinchamiento

Durante y después de dicha prueba las muestras permanecieron íntegras en cuanto forma y maleabilidad se refiere. A continuación, en la Imagen 8, se muestran los resultados correspondientes al índice de hinchamiento para el intervalo de medición cada cinco minutos después de comenzar a absorber líquido hasta llegar a un tiempo final de una hora.

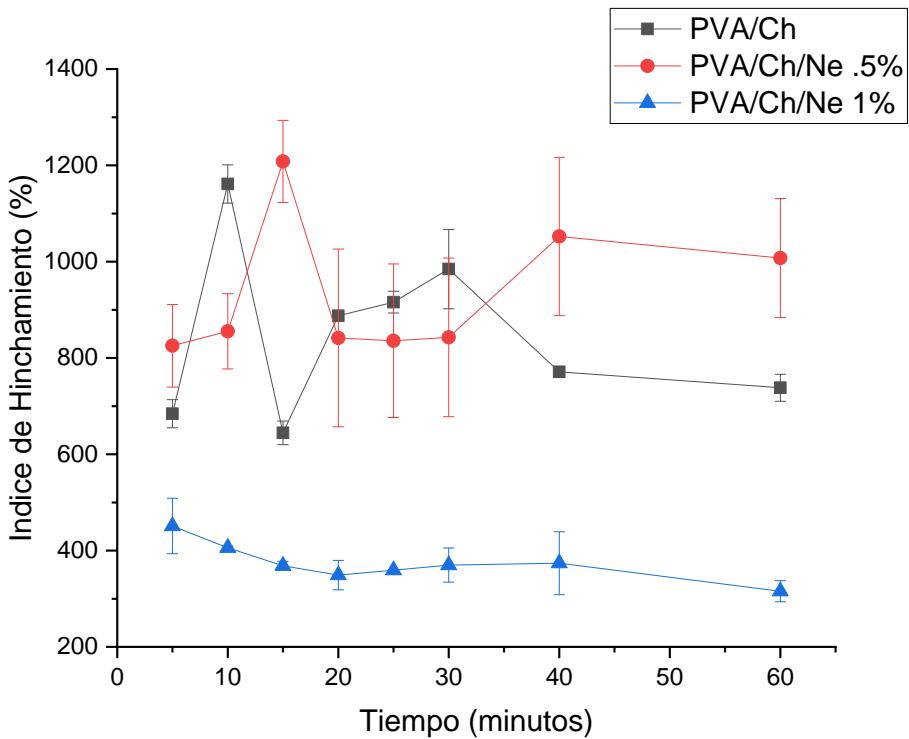


Imagen 8: Prueba de índice de hinchamiento de las muestras de PVA/Ch (Negro), PVA/Ch/Ne .5% (Rojo) y PVA/Ch/Ne 1% (azul).

Se destaca que las muestras de PVA/Ch/Ne, esta última a una concentración del .5% mostraron tener un índice de hinchamiento mayor para las mediciones registradas a 5 y 60 minutos, teniendo el mayor índice a los 15 minutos con un índice de 1208%, para posteriormente decrecer en el tiempo de manera abrupta hasta finalmente llegar a 841% a los 20 minutos, momento en el cual parece haber estabilidad hasta los 30 minutos para volver a aumentar el índice de hinchamiento hasta registrar un índice de 1007%. Por otro lado las muestras correspondientes a PVA/Ch/Ne, con la neomicina (Ne) a una concentración del 1%, demostraron tener un índice de hinchamiento menor con un pico máximo de 451% en la primera medición a los 5 minutos, índice que posteriormente va decreciendo hasta una medición final de 315% a un tiempo de una hora, este descenso constante probablemente debido al aumento en la concentración de Ne, antibiótico altamente soluble en agua, afectando así la integridad y propiedades de la membrana al estar esta primera presente en mayor cantidad y aglomerada en perlas dispersas en la membrana que al llegar a un punto crítico expulsaban el líquido al posiblemente

estas disolverse. Pero registrando una reducción menos abrupta en comparación a los otros dos materiales a lo largo del tiempo (Raksa et al., 2021).

De la muestra de PVA/Ch se puede mencionar que el máximo índice de hinchamiento fue registrado a los 10 minutos con 1161% para después observar un descenso abrupto hasta un índice de 644% correspondientes a la medición a un tiempo de 15 minutos, posteriormente registrando un aumento paulatino en el índice de hinchamiento hasta un índice máximo de 984.5% punto en el cual comienza a descender nuevamente hasta un valor de 738%. Posiblemente debido a la ausencia de neomicina en la estructura y composición de la membrana, posicionándose en medio de las mediciones obtenidas y viéndose una reducción del índice de hinchamiento sólo entre las muestras de 15 y 30 minutos.

Pruebas de tensión

En la Imagen 9 se observan los resultados de las pruebas de tensión a la cual se sometieron las muestras correspondientes a los tres materiales estudiados. De la gráfica mostrada podemos observar que la muestra de PVA/Ch presenta la mayor resistencia al desgarre, esto debido a la sinergia mecánica ya reportada entre las fibras de los polímeros de PVA/Ch obtenidos mediante electrospinning. Por otro lado, la presencia de neomicina en la estructura de las otras dos muestras es un factor en la disminución que ambas presentaron en cuanto a su resistencia al desgarre se refiere, debido a la naturaleza amorfa e hidrofílica de la neomicina. Repercutiendo en la disminución de sus propiedades mecánicas al estar relacionadas con el desorden estructural e interrupción en la continuidad de las fibras de quitosano, causado por la incorporación del fármaco dificultando así el ordenamiento de las cadenas poliméricas de un polímero ramificado como lo es el quitosano (Kuo et al., 2017b; Mata et al., 2022b; Merlusca et al., 2019).

Sin embargo, se observa que las muestras correspondientes al PVA/Ch/Ne al 1% mostraron una mayor resistencia al desgarre en comparación a las membranas de PVA/Ch/Ne al .5%. Esto posiblemente debido a que, al encontrarse en una menor concentración en solución, el fármaco parece encontrarse principalmente

aglomerado en las perlas distribuidas de forma dispersa por la membrana dando como resultado puntos en los que el material presentaba una menor resistencia estructural, a diferencia de la muestra con Ne al 1% en la cual si bien se encuentran dichas perlas éstas se encuentran de manera más uniforme en la membrana incluso a lo largo de sus fibras pudiendo actuar como “puntos de anclaje o unión” para las mismas (Kuo et al., 2017a; Mata et al., 2022a; Merlusca et al., 2019).

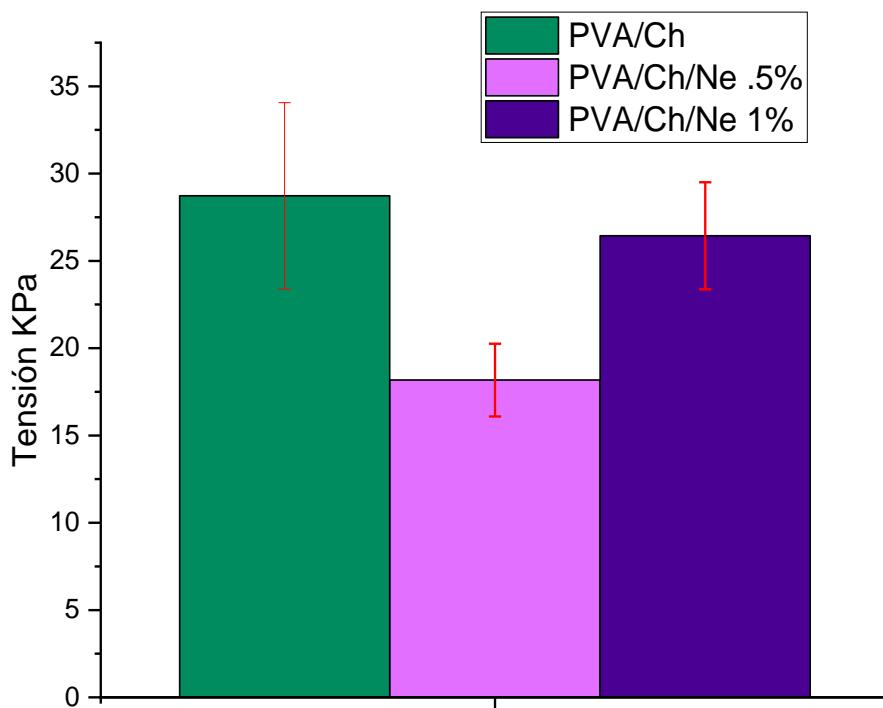


Imagen 9: Prueba de tensión de las muestras de PVA/Ch/ (verde), PVA/Ch/Ne .5% (Lila) y PVA/Ch/Ne 1% (Azul)

Pruebas de liberación

La Imagen 10 muestra las concentraciones relativas de ambas muestras a lo largo del tiempo, siendo la muestra de neomicina al .5% la que mayor porcentaje del antibiótico libera en todas las marcas de tiempo así mismo mantiene un comportamiento ascendente durante todas las marcas registradas, por el otro lado la muestra de neomicina al 1% mantiene una liberación menor en comparación sin embargo esta parece tener una liberación más sostenida en el tiempo, en ambos

casos ninguno de los materiales llega al equilibrio después de transcurridas dos horas por lo que de acuerdo a las gráficas aún podrían estar liberando antibiótico durante más tiempo.

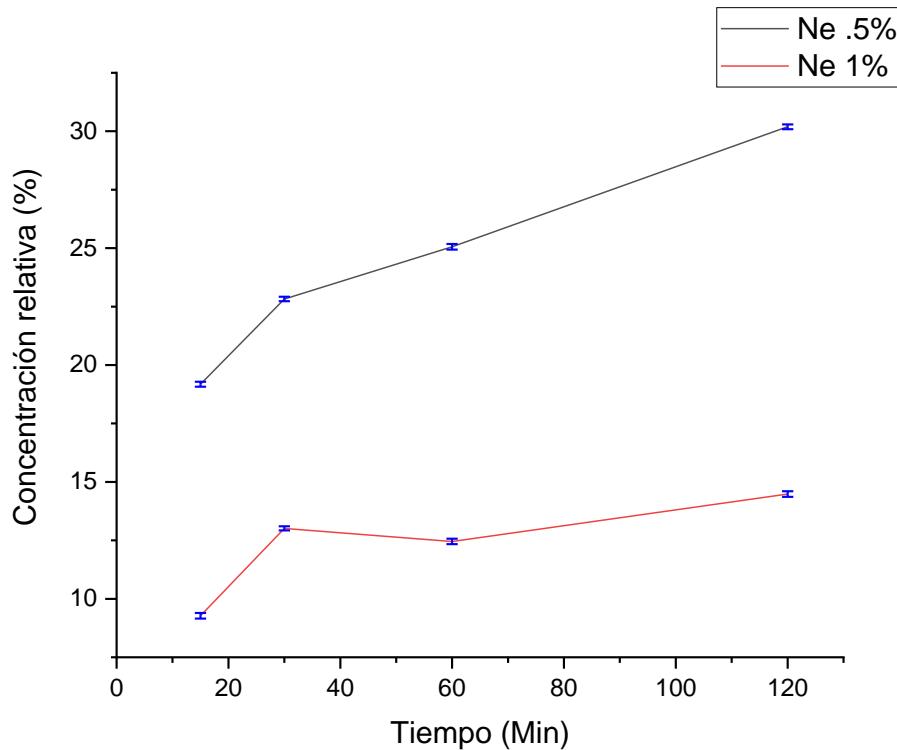


Imagen 10: Pruebas de liberación de las muestras PVA/Ch/Ne .5% (negro) y PVA/Ch/Ne 1% (Rojo)

Posteriormente, debido a que las membranas obtenidas están compuestas por fibras pequeñas, podemos considerar estas últimas como cilindros de modo que para determinar el perfil de liberación que siguen estas muestras se utilizó la ecuación de Korsmeyer-Peppas para la liberación de medicamento en un sistema polimérico definida como:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = k \cdot t^n \rightarrow M = k \cdot t^n$$

Donde M es el porcentaje de medicamento liberado en el tiempo (t), k es la constante de tasa de liberación de Korsmeyer y n es el exponente de difusión o exponente de liberación del fármaco (Celebioglu & Uyar, 2020).

En la Imagen 11 se muestran los resultados de la regresión lineal mediante la cual se obtuvieron las constantes de velocidad de liberación K y el exponente de liberación del fármaco n para ambas muestras. Se puede observar que la muestra con un comportamiento más cercano al observado en el ajuste lineal es la correspondiente al de neomicina al .5% con un valor en R^2 de .98 frente a al valor de .65 correspondiente a la muestra de neomicina al 1%, además mediante los valores de los exponentes n se puede concluir que ambos materiales tienen un mecanismo de difusión de tipo cuasi Fickiana o Fickiana obstaculizada, de modo que el antibiótico se difunde parcialmente a través de la matriz hinchada y los poros llenos de agua de la membrana polimérica, esta obstaculización en la difusión del antibiótico probablemente es debida a las dos fases presentes en el biopolímero, mientras uno de los polímeros así como el propio antibiótico son hidrofílicos y por tanto el primero se erosiona e hincha al estar en contacto con el medio simulado, el otro presenta propiedades hidrofóbicas por ende tiende a absorber y retener el medio simulado (PBS) sin llegar a comprometer su estructura polimérica (Celebioglu & Uyar, 2020; Grace & Altan, 2012; Kuo et al., 2017b; PAARAKH et al., 2018).

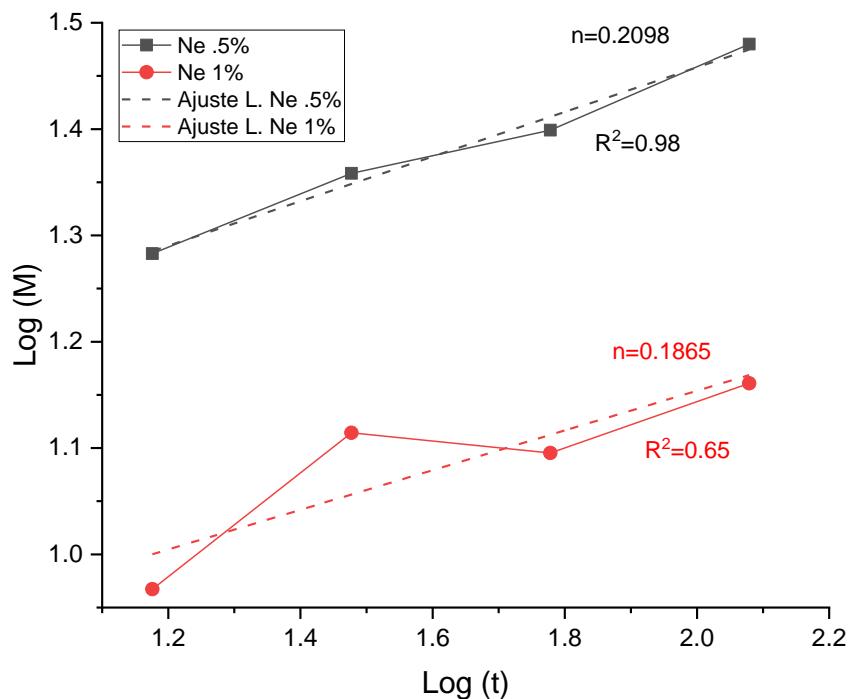


Imagen 11: Ajuste lineal de la ecuación Korsmeyer-Peppas para las pruebas de liberación en las muestras de PVA/Ch/Ne .5% (negro) y PVA/Ch/Ne 1% (Rojo)

Pruebas de actividad antimicrobiana

Las Imágenes 12 y 13 muestran los resultados obtenidos de las pruebas contra las bacterias *S. Aureus* y *E. Coli* respectivamente. En ambas imágenes se muestra la actividad antimicrobiana de las muestras en forma de película a la izquierda y en membrana a la derecha a fin de facilitar la comparación entre ambos.

Se puede observar en la Imagen 12, correspondiente a los resultados contra *S. Aureus*, que las muestras de PVA/Ch en membrana obtuvieron resultados constantes para los tres tiempos registrados, por su parte el mismo material en forma de película mostro tener un porcentaje menor de actividad antimicrobiana al inicio de la prueba (10 min) para posteriormente aumentar hasta una marca similar a su semejante en película en las posteriores dos marcas de tiempo.

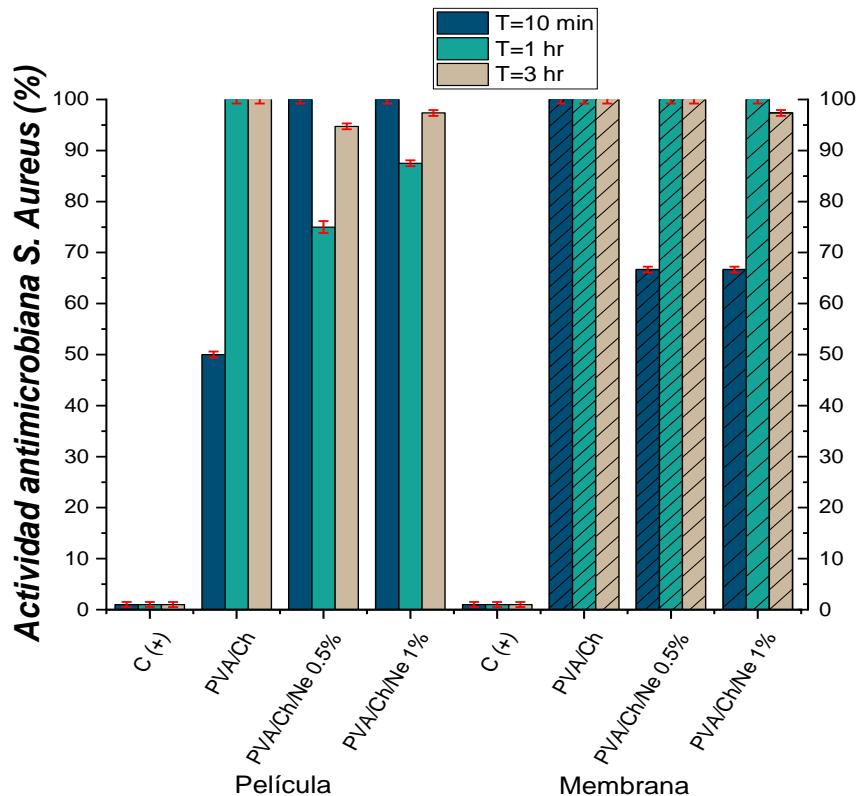


Imagen 12: Actividad antimicrobiana contra *S. Aureus*, presentada por las muestras PVA/Ch; PVA/Ch/Ne .5%; y PVA-Ch-Ne 1% en tres marcas de tiempo: 10 min (azul), 1 hr (turquesa) y 3 hr (beige).

En las muestras de PVA/Ch/Ne .5% y PVA/Ch/Ne 1% del material en membrana se observa un mismo fenómeno en el que aumenta la actividad antimicrobiana en la segunda marca de tiempo con respecto a la primera. Sin embargo, a diferencia de la muestra de PVA/Ch/Ne .5%, la muestra de PVA/Ch/Ne 1% tuvo una ligera disminución en dicha propiedad. Dicho comportamiento puede estar atribuido a tanto al perfil de liberación del antibiótico como de al índice de hinchamiento presente para ambos compósitos cargados.

Pues el material compuesto con un .5% de neomicina presenta una liberación más constante y sostenida en el tiempo, así como mayor un índice de hinchamiento en periodos cortos de tiempo de modo que el material es más estable y eficaz para mantener su actividad antimicrobiana, pues es de remarcar que todas las muestras fueron lavadas previamente a las pruebas realizadas, por otro lado si bien el compósito con 1% de neomicina mostro una actividad antibacteriana similar esta se redujo un pequeño porcentaje al final de la prueba, pese a presentar un mayor porcentaje de neomicina en su síntesis. Sin embargo, durante las pruebas de liberación se puede observar que esta es de manera rápida para posteriormente descender en las marcas más tardías de tiempo, mismo fenómeno presentado en las pruebas de hinchamiento, lo cual repercutiría en el descenso de la actividad antimicrobiana presentada por el material durante la marca de 3 hr al posiblemente haberse degradado durante los lavados previos a las pruebas antibacterianas realizadas.

Este mismo fenómeno en el que la membrana con .5% de neomicina muestra un mejor desempeño a lo largo del tiempo, en comparación a la membrana con neomicina al 1%, puede ser observado de manera más marcada en los resultados contra *E. Coli*, en los cuales durante las tres mediciones de esta última se muestran una reducción significativa a lo largo del tiempo, lo cual en primera instancia parece consistente con las menores capacidades físicas y la rápida liberación de neomicina presentada por la membrana al 1% de neomicina.

Los resultados de las muestras contra *E. Coli* se muestran en la Imagen 13, en ellos se aprecia que el material en película en general tuvo un mejor desempeño en

comparación al mismo en membrana, esto puede deberse a que el material en película pudo haber mantenido una distribución más homogénea de neomicina a comparación del material en membrana que dependiendo del grosor de la misma o debido al mismo proceso de electrohilado pudiera llegar a presentar zonas de mayor concentración. Además, es de mencionar que la actividad antimicrobiana de las membranas disminuye a lo largo del tiempo siendo la muestra de PVA/Ch/Ne 1% en la medición de 3 hr la que muestra el menor porcentaje de actividad antimicrobiana, con excepción de las muestras de PVA/Ch/Ne .5% que alcanza un pico máximo, aproximadamente de 87%, en la marca de 1 hr para luego descender en la posterior marca de 3 hr

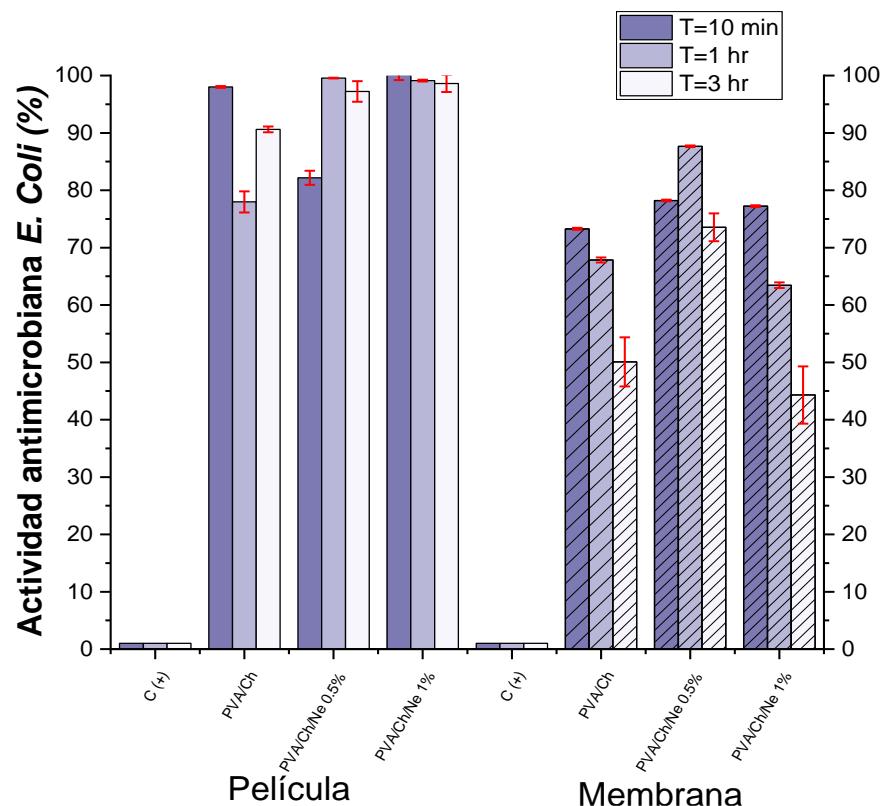


Imagen 13: Actividad antimicrobiana presentada contra *E. Coli* por las muestras PVA/Ch; PVA/Ch/Ne .5%; y PVA/Ch/Ne 1% en tres marcas de tiempo: 10 min (morado), 1 hr (lila) y 3 hr (blanco).

Además, las membranas de compósito PVA/Ch y PVA/Ch/Ne tuvieron una mayor eficacia contra bacterias Gram-positivas (*S. Aureus*) que contra bacterias Gram-negativas (*E. Coli*) esto como resultado del mecanismo de acción antibacteriana

presentada por el quitosano y la neomicina, siendo este último especialmente eficaz contra bacterias *S. Aureus*; lo cual puede explicar el alto porcentaje de actividad antibacteriana presentada por los compósitos con este antibiótico presente en su estructura.

Sin embargo, las membranas que solo contenían quitosano y PVA, también presentaron una alta actividad de esta índole pues de los mecanismos de actividad antibacteriana que presenta el quitosano el que mejor puede explicar estos resultados es que los grupos amino positivos (NH_2) del quitosano se unen a las cargas negativas presentes en las paredes celulares bacterianas, causando un proceso disruptivo en la célula bacteriana que altera la permeabilidad de su membrana, para posteriormente unirse al ADN bacteriano causando inhibición en su replicación, mecanismo que a su vez crea sinergia con el de la neomicina que actúa a nivel de traducción de ARN bacteriano. Por lo que una vez que la permeabilidad de la membrana se ve comprometida tanto el quitosano como la neomicina tienen la capacidad de actuar sobre los ácidos nucleicos de la bacteria generando así su posterior muerte, siendo un comportamiento mostrado por compuestos de quitosano de PM bajo a medio y con un alto grado de grupos amino como se muestra en los resultados obtenidos por FT-IR (AL-Fawares et al., 2024; Sánchez-Machado et al., 2024; Yilmaz Atay, 2020).

Este mecanismo a su vez puede explicar por qué las bacterias Gram-negativas fueron menos susceptibles al efecto antimicrobiano de las membranas utilizadas a comparación de las bacterias Gram-positivas, pues las primeras poseen una barrera de permeabilidad selectiva adicional y por lo tanto requieren una mayor concentración de agente antibiótico para su eliminación a comparación de las bacterias Gram-positivas, recordando que la membrana con neomicina al 1% puede haberse degradado durante los procesos de lavado y por lo tanto reducir sus propiedades en comparación a las muestras son neomicina y con neomicina al .5% (AL-Fawares et al., 2024; Al-Zahrani et al., 2021; Escárcega-Galaz et al., 2018; Yilmaz Atay, 2020).

VIII. Conclusiones

En este trabajo de investigación se sintetizo, desarrollo y probó un compósito de PVA-Quitosano-Neomicina a diferentes concentraciones mediante la técnica de electrohilado, el cuál mostro tener capacidades antibacterianas.

Las relaciones adecuadas para la obtención de fibras electrohiladas aplicables en ingeniería de tejidos fueron las siguientes: PVA al 10% en solución acuosa, Ch al 1% en solución de ácido acético al 70% en una solución de relación 2:1 de Ch y PVA respectivamente con un porcentaje final de neomicina del 1% y .5%, adicionalmente añadiendo 2% de Tritonx100 como surfactante para mejorar la obtención de fibras. Se obtuvieron mejores resultados cuando el equipo de electrohilado se mantenía en una configuración de flujo entre .6 y .7 mL/hr, dependiendo del porcentaje de neomicina presente en solución; un voltaje de 22 KV y una distancia de 15 cm entre el colector y la aguja con una humedad por debajo del 30%, adicionando aire caliente para favorecer la evaporación del solvente en el recorrido.

El compósito analizado mediante la técnica de espectroscopia de infrarrojo mostro mantener los grupos funcionales de cada compuesto individual que lo conforman. Sin embargo, se observó una notable cantidad de desplazamientos a lo largo del espectro analizado y el ensanchamiento de señales debido principalmente a interacciones electrostáticas y el solapamiento de señales debido a la gran cantidad de grupos funcionales compartidos por dichos compuestos.

De la muestra de compósito de PVA/Ch/Ne .5% se concluye que esta cuenta con una estructura no lineal y con una orientación aleatoria junto con la presencia puntos de fusión formados por una evaporación insuficiente del solvente utilizado durante el trayecto de la punta de la aguja hasta el colector, se remarca también la aparición de aglomeraciones o “perlas” de Ne de distintos tamaños en sitios puntuales de la membrana.

Esta membrana, presenta una menor resistencia a la tensión, soportando .0181 MPa, frente a los .0287 MPa soportados por la muestra de PVA/Ch. Mientras que ambas membranas tuvieron un comportamiento similar al llegar a un pico máximo de hinchamiento, de 1208% y 1161% respectivamente, para después disminuir abruptamente y comenzar a aumentar nuevamente su índice de hinchamiento.

Por su lado de la muestra de compósito conformado por PVA/Ch/Ne 1% se concluye que al igual que su par al .5% de Ne presenta una estructura no lineal y una orientación aleatoria pero una mayor distribución de puntos de fusión y “perlas” de Ne llegado estas a apreciarse a lo largo de las fibras que conforman la membrana. Esto repercutiendo en su resistencia a la tensión, al soportar una mayor tensión en comparación a las membranas sin Ne y al .5% de Ne, llegando a la cifra máxima de .0264 MPa.

Por el contrario, mostro un menor índice de hinchamiento con un máximo de 841% que después fue disminuyendo de forma más consistente en el tiempo hasta llegar a un índice final de 315%, posiblemente debido a la mayor presencia de Ne, un antibiótico hidrofílico, en la estructura del compósito.

Las pruebas de liberación de neomicina mostraron que ambas membranas, de PVA/Ch/Ne al 1% y .5%, presentan una difusión quasi Fickiana o Fickiana obstaculizada, de modo que el antibiótico se difunde parcialmente a través de la matriz polimérica hinchada y los poros de la misma debido a que el compósito presenta dos fases distintas, una hidrofílica y la otra hidrófoba. La muestra de PVA/Ch/ Ne al .5% permite una liberación sostenida a lo largo del tiempo registrado en la prueba siendo esta la que más se ajustó a la ecuación de Korsmeyer-Peppas.

En las pruebas contra *S. Aureus* las membranas del compósito cargadas de neomicina a .5% y 1% mostraron un mejor desempeño que el mismo material en forma de película, así como un comportamiento similar, al mostrar una baja actividad antimicrobiana que aumentaba en el tiempo, siendo el compósito con neomicina al .5% ligeramente superior mantenido dicha propiedad estable en los lapsos de 1 hr y 3 hr. Contra bacterias *E.Coli* por su lado las películas mostraron un mejor

desempeño durante la prueba a comparación del material como membrana, estos últimos presentaban una disminución considerable en sus propiedades antimicrobianas a lo largo del tiempo. Sin embargo, la muestra que contenía neomicina al .5% tuvo un mejor desempeño en general en comparación al presentado por la muestra al 1%.

Se puede concluir de este trabajo que el objetivo general de la investigación se concretó, debido a que se obtuvo un compósito que combinara las propiedades de los materiales PVA, Ch y Ne capaz de ser electrohilado permitiendo obtener un material manipulable y estable en medio acuoso que a su vez exhibiera capacidades antibacterianas, siendo la muestras más optima la membrana de PVA/Ch/Ne .5%. Características deseables para su posible uso en heridas, lo cual comprueba la hipótesis planteada anteriormente.

IX. Perspectivas a futuro

A fin de complementar la investigación en un trabajo a futuro se deben realizar pruebas de viabilidad celular mediante pruebas *in-vitro* e *in-vivo* así como pruebas para determinar la citotoxicidad del compósito.

De igual forma puede considerarse el uso de otras configuraciones para el equipo de electrohilado a fin de mejorar la capacidad de recolección de las fibras y la distribución de la neomicina en la membrana. Otro factor importante a considerar es el mejorar el control de las condiciones de humedad presente en las cercanías del equipo de electrohilado pues esta afecta directamente a la capacidad del material para formar membranas con las propiedades requeridas.

Por último, aumentar la duración de tiempo de las pruebas liberación, así como de actividad antibacteriana permitirían determinar el comportamiento del material en periodos de tiempo más largos y su posible viabilidad para su uso en este fin.

X. Referencias

- Ahmed, S., & Ikram, S. (2016). Chitosan Based Scaffolds and Their Applications in Wound Healing. *Achievements in the Life Sciences*, 10(1), 27–37. <https://doi.org/10.1016/J.ALS.2016.04.001>
- AL-Fawares, O., Alshweiat, A., Al-Khresieh, R. O., Alzarieni, K. Z., & Rashaid, A. H. B. (2024). A significant antibiofilm and antimicrobial activity of chitosan-polyacrylic acid nanoparticles against pathogenic bacteria. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 32(1), 101918. <https://doi.org/10.1016/J.JSPS.2023.101918>
- Al-Zahrani, S. S., Bora, R. S., & Al-Garni, S. M. (2021). Antimicrobial activity of chitosan nanoparticles. *Biotechnology and Biotechnological Equipment*, 35(1), 1874–1880. <https://doi.org/10.1080/13102818.2022.2027816>
- Baji, A., Mai, Y. W., Wong, S. C., Abtahi, M., & Chen, P. (2010). Electrospinning of polymer nanofibers: Effects on oriented morphology, structures and tensile properties. *Composites Science and Technology*, 70(5), 703–718. <https://doi.org/10.1016/J.COMPSCITECH.2010.01.010>
- Bianchera, A., Catanzano, O., Boateng, J., & Elviri, L. (2020). The Place of Biomaterials in Wound Healing. *Therapeutic Dressings and Wound Healing Applications*, 337–366. <https://doi.org/10.1002/9781119433316.CH15>
- Boer, M., Duchnik, E., Maleszka, R., & Marchlewicz, M. (2016). Structural and biophysical characteristics of human skin in maintaining proper epidermal barrier function. *Postepy Dermatologii i Alergologii*, 33(1), 1–5. <https://doi.org/10.5114/PDIA.2015.48037>
- Cañedo-Dorantes, L., & Cañedo-Ayala, M. (2019). Skin acute wound healing: A comprehensive review. *International Journal of Inflammation*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/3706315>
- Cassini, A., Höglberg, L. D., Plachouras, D., Quattrocchi, A., Hoxha, A., Simonsen, G. S., Colomb-Cotinat, M., Kretzschmar, M. E., Devleesschauwer, B., Cecchini, M., Ouakrim, D. A., Oliveira, T. C., Struelens, M. J., Suetens, C., Monnet, D. L., Strauss, R., Mertens, K., Struyf, T., Catry, B., ... Hopkins, S. (2019). Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *The Lancet. Infectious Diseases*, 19(1), 56–66. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30605-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30605-4)
- Celebioglu, A., & Uyar, T. (2020). SUPPORTING INFORMATION Design of Polymer-free Vitamin-A acetate/Cyclodextrin Nanofibrous Webs: Antioxidant and Fast-dissolving Property Electronic Supplementary Material (ESI) for

Food.

- Clebak, K. T., & Malone, M. A. (2018). Skin Infections. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, 45(3), 433–454. <https://doi.org/10.1016/J.POP.2018.05.004>
- Dallo, M., Patel, K., & Hebert, A. A. (2023). Topical Antibiotic Treatment in Dermatology. *Antibiotics* 2023, Vol. 12, Page 188, 12(2), 188. <https://doi.org/10.3390/ANTIBIOTICS12020188>
- Davis, J., & McLister, A. (2016). Passive and Interactive Dressing Materials. *Smart Bandage Technologies*, 93–144. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803762-1.00004-7>
- Deepthi, S., & Jose, J. (2019). Novel hydrogel-based ocular drug delivery system for the treatment of conjunctivitis. *International Ophthalmology*, 39(6), 1355–1366. <https://doi.org/10.1007/S10792-018-0955-6/METRICS>
- Doostmohammadi, M., Forootanfar, H., & Ramakrishna, S. (2020). Regenerative medicine and drug delivery: Progress via electrospun biomaterials. *Materials Science and Engineering: C*, 109, 110521. <https://doi.org/10.1016/J.MSEC.2019.110521>
- Ellerbrock, R. H., & Gerke, H. H. (2021). FTIR spectral band shifts explained by OM–cation interactions. *Journal of Plant Nutrition and Soil Science*, 184(3), 388–397. <https://doi.org/10.1002/JPLN.202100056>
- Escárcega-Galaz, A. A., Sánchez-Machado, D. I., López-Cervantes, J., Sánchez-Silva, A., Madera-Santana, T. J., & Paseiro-Losada, P. (2018). Mechanical, structural and physical aspects of chitosan-based films as antimicrobial dressings. *International Journal of Biological Macromolecules*, 116, 472–481. <https://doi.org/10.1016/J.IJBIOMAC.2018.04.149>
- Fatahian, R., Mirjalili, M., Khajavi, R., Rahimi, M. K., & Nasirizadeh, N. (2020). Fabrication of antibacterial and hemostatic electrospun PVA nanofibers for wound healing. *SN Applied Sciences*, 2(7), 1–7. <https://doi.org/10.1007/S42452-020-3084-6/FIGURES/5>
- García Palomo, J. D., Agüero Balbín, J., Parra Blanco, J. A., & Santos Benito, M. F. (2010). Enfermedades infecciosas. Concepto. Clasificación. Aspectos generales y específicos de las infecciones. Criterios de sospecha de enfermedad infecciosa. Pruebas diagnósticas complementarias. Criterios de indicación. *Medicine*, 10(49), 3251. [https://doi.org/10.1016/S0304-5412\(10\)70027-5](https://doi.org/10.1016/S0304-5412(10)70027-5)
- Gonzales-Molino, H. M., Alcalde-Yáñez, A., Valverde-Morón, V., Villanueva-Salvatierra, D., De Revisión, A., Palma, R., Citar, L.-P., Molino, M.-G., & Villanueva, D. (2020). Electrospinning: Advances and applications in the field of biomedicine. *Revista de La Facultad de Medicina Humana*, 20(4), 706–713. <https://doi.org/10.25176/RFMH.V20I4.3004>

- Grace, L. R., & Altan, M. C. (2012). *Characterization of anisotropic moisture absorption in polymeric composites using hindered diffusion model.* <https://doi.org/10.1016/j.compositesa.2012.03.016>
- Guerrero, Y. E. G., CURP, & GUGY951107HQTR03. (2020). SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE UN COMPÓSITO QUITOSANO-NEOMICINA PARA APPLICACIONES EN REGENERACIÓN CUTÁNEA. <https://ri-ng.uaq.mx/handle/123456789/2336>
- H, Y., M, A., & S, S. (2017). Anatomy, Skin (Integument), Epidermis. *StatPearls*. <http://europepmc.org/books/NBK470464>
- Haider, A., Haider, S., & Kang, I. K. (2018). A comprehensive review summarizing the effect of electrospinning parameters and potential applications of nanofibers in biomedical and biotechnology. *Arabian Journal of Chemistry*, 11(8), 1165–1188. <https://doi.org/10.1016/J.ARABJC.2015.11.015>
- Hamdan, N., Susanti, D., Khartini, W., & Khodir, W. A. (2021). *In Vitro Evaluation of Crosslinked Polyvinyl Alcohol/Chitosan-Gentamicin Sulfate Electrospun Nanofibers Determination and characterisation of vitamin B12 from edible green seaweed, Ulva lactuca View project Determination and characterisation of vitamin B12 from edible green seaweed, Ulva lactuca View project.* <https://www.researchgate.net/publication/354142188>
- Hezma, A. M., Rajeh, A., & Manna, M. A. (2019). An insight into the effect of zinc oxide nanoparticles on the structural, thermal, mechanical properties and antimicrobial activity of Cs/PVA composite. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 581, 123821. <https://doi.org/10.1016/J.COLSURFA.2019.123821>
- Hiwrale, A., Bharati, S., Pingale, P., & Rajput, A. (2023). Nanofibers: A current era in drug delivery system. *Helijon*, 9(9), e18917. <https://doi.org/10.1016/J.HELION.2023.E18917>
- Hossain, M. R., Mallik, A. K., & Rahman, M. M. (2020). Fundamentals of chitosan for biomedical applications. *Handbook of Chitin and Chitosan: Volume 3: Chitin- and Chitosan-Based Polymer Materials for Various Applications*, 199–230. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817966-6.00007-8>
- Ilyas, R. A., & Sapuan, S. M. (2020). Biopolymers and Biocomposites: Chemistry and Technology. *Current Analytical Chemistry*, 16(5), 500–503. <https://doi.org/10.2174/157341101605200603095311>
- Islam, M. S., Ang, B. C., Andriyana, A., & Afifi, A. M. (2019). A review on fabrication of nanofibers via electrospinning and their applications. *SN Applied Sciences*, 1(10), 1–16. <https://doi.org/10.1007/S42452-019-1288-4/TABLES/1>
- Kalantari, K., Afifi, A. M., Jahangirian, H., & Webster, T. J. (2019). Biomedical applications of chitosan electrospun nanofibers as a green polymer – Review.

Carbohydrate Polymers, 207, 588–600.
<https://doi.org/10.1016/J.CARBPOL.2018.12.011>

Kenry, & Lim, C. T. (2017). Nanofiber technology: current status and emerging developments. *Progress in Polymer Science*, 70, 1–17.
<https://doi.org/10.1016/J.PROGPOLYMSCI.2017.03.002>

Kishan, A. P., & Cosgriff-Hernandez, E. M. (2017). Recent advancements in electrospinning design for tissue engineering applications: A review. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 105(10), 2892–2905.
<https://doi.org/10.1002/JBM.A.36124>

Kuo, T. Y., Jhang, C. F., Lin, C. M., Hsien, T. Y., & Hsieh, H. J. (2017a). Fabrication and application of coaxial polyvinyl alcohol/chitosan nanofiber membranes. *Open Physics*, 15(1), 1004–1014. <https://doi.org/10.1515/PHYS-2017-0125/MACHINEREADABLECITATION/RIS>

Kuo, T. Y., Jhang, C. F., Lin, C. M., Hsien, T. Y., & Hsieh, H. J. (2017b). Fabrication and application of coaxial polyvinyl alcohol/chitosan nanofiber membranes. *Open Physics*, 15(1), 1004–1014. <https://doi.org/10.1515/PHYS-2017-0125/MACHINEREADABLECITATION/RIS>

Kus, K. J. B., & Ruiz, E. S. (2020). Wound Dressings – A Practical Review. *Current Dermatology Reports*, 9(4), 298–308. <https://doi.org/10.1007/S13671-020-00319-W/METRICS>

Laurano, R., Boffito, M., Ciardelli, G., & Chiono, V. (2022). Wound dressing products: A translational investigation from the bench to the market. *Engineered Regeneration*, 3(2), 182–200.
<https://doi.org/10.1016/J.ENGREG.2022.04.002>

Limmathurotsakul, D., Dunachie, S., Fukuda, K., Feasey, N. A., Okeke, I. N., Holmes, A. H., Moore, C. E., Dolecek, C., van Doorn, H. R., Shetty, N., Lopez, A. D., & Peacock, S. J. (2019). Improving the estimation of the global burden of antimicrobial resistant infections. *The Lancet Infectious Diseases*, 19(11), e392–e398. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30276-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30276-2)

Lucero, S., & Dryden, M. (2019). Antisepsis, asepsis and skin preparation. *Surgery (United Kingdom)*, 37(1), 45–50. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2018.11.008>

Manu, T., Nazmi, A. R., Shahri, B., Emerson, N., & Huber, T. (2022). Biocomposites: A review of materials and perception. *Materials Today Communications*, 31, 103308.
<https://doi.org/10.1016/J.MTCOMM.2022.103308>

Martínez-Correa, E., Osorio-Delgado, M. A., Henao-Tamayo, L. J., Castro-Herazo, C. I., Martínez-Correa, E., Osorio-Delgado, M. A., Henao-Tamayo, L. J., & Castro-Herazo, C. I. (2020). Clasificación Sistemática de Apósitos: Una Revisión Bibliográfica. *Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica*, 41(1), 5–

28. <https://doi.org/10.17488/RMIB.41.1.1>

Mata, G. C. da, Morais, M. S., Oliveira, W. P. de, & Aguiar, M. L. (2022a). Composition Effects on the Morphology of PVA/Chitosan Electrospun Nanofibers. *Polymers*, 14(22), 4856. <https://doi.org/10.3390/POLYM14224856/S1>

Mata, G. C. da, Morais, M. S., Oliveira, W. P. de, & Aguiar, M. L. (2022b). Composition Effects on the Morphology of PVA/Chitosan Electrospun Nanofibers. *Polymers*, 14(22), 4856. <https://doi.org/10.3390/POLYM14224856/S1>

Memic, A., Abudula, T., Mohammed, H. S., Joshi Navare, K., Colombani, T., & Bencherif, S. A. (2019). Latest Progress in Electrospun Nanofibers for Wound Healing Applications. *ACS Applied Bio Materials*, 2(3), 952–969. https://doi.org/10.1021/ACSABM.8B00637/ASSET/IMAGES/MEDIUM/MT-2018-006373_0011.GIF

Merlusca, I. P., Doina, •, Matiut, S., Lisa, G., Silion, M., Luiza Gradinaru, •, Oprea, S., Ionel, •, & Popa, M. (2018). Preparation and characterization of chitosan–poly(vinyl alcohol)–neomycin sulfate films. *Polymer Bulletin*, 75, 3971–3986. <https://doi.org/10.1007/s00289-017-2246-1>

Merlusca, I. P., Ibanescu, C., Tuchilus, C., Danu, M., Ionut Atanase, L., & Popa, I. M. (2019). CHARACTERIZATION OF NEOMYCIN-LOADED XANTHAN-CHITOSAN HYDROGELS FOR TOPICAL APPLICATIONS. *CELLULOSE CHEMISTRY AND TECHNOLOGY Cellulose Chem. Technol.*, 53(8), 709–719.

Merlusca, I. P., Matiut, D. S., Lisa, G., Silion, M., Gradinaru, L., Oprea, S., & Popa, I. M. (2018). Preparation and characterization of chitosan–poly(vinyl alcohol)–neomycin sulfate films. *Polymer Bulletin*, 75(9), 3971–3986. <https://doi.org/10.1007/S00289-017-2246-1/METRICS>

Miranda Altamirano, A., & Miranda Altamirano, A. (2020). Uso de apósitos en quemaduras. *Cirugía Plástica Ibero-Latinoamericana*, 46, 31–38. <https://doi.org/10.4321/S0376-78922020000200008>

Mohammadzadehmoghadam, S., Dong, Y., Barbhuiya, S., Guo, L., Liu, D., Umer, R., Qi, X., & Tang, Y. (2016). Electrospinning: Current status and future trends. *Nano-Size Polymers: Preparation, Properties, Applications*, 89–154. https://doi.org/10.1007/978-3-319-39715-3_4/COVER

Mohebbi, S., Nezhad, M. N., Zarrintaj, P., Jafari, S. H., Gholizadeh, S. S., Saeb, M. R., & Mozafari, M. (2018). Chitosan in Biomedical Engineering: A Critical Review. *Current Stem Cell Research & Therapy*, 14(2), 93–116. <https://doi.org/10.2174/1574888X13666180912142028>

Molina, A. B., & Flórez, C. J. M. (2020). Biopolímeros como sistemas de bioencapsulación. *Researchgate.Net, August*.

https://www.researchgate.net/profile/Jm_Florez-Castillo2/publication/343452469_Biopolimeros_como_sistemas_de_bioencapsulacion/links/5f31a0ca299bf13404b70e7d/Biopolimeros-como-sistemas-de-bioencapsulacion.pdf

Moreno, T. P., CONACyT, C. C., & 1002826. (2022). *Desarrollo y evaluación de una membrana de nanofibras de colágeno/quitosano para liberación de ácido tranexámico*. <https://ri-ng.uaq.mx/handle/123456789/3741>

Naeimi, A., Payandeh, M., Ghara, A. R., & Ghadi, F. E. (2020). In vivo evaluation of the wound healing properties of bio-nanofiber chitosan/ polyvinyl alcohol incorporating honey and Nepeta dschuparensis. *Carbohydrate Polymers*, 240, 116315. <https://doi.org/10.1016/J.CARBOL.2020.116315>

Nagarkar, R., & Patel, J. (2019). *Acta Scientific Pharmaceutical Sciences (ISSN: 2581-5423) Polyvinyl Alcohol: A Comprehensive Study*.

Ortega-Peña, S., Hernández-Zamora, E., Ortega-Peña, S., & Hernández-Zamora, E. (2018). Biopelículas microbianas y su impacto en áreas médicas: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *Boletín Médico Del Hospital Infantil de México*, 75(2), 79–88. <https://doi.org/10.24875/BMHIM.M18000012>

PAARAKH, M. P., JOSE, P. A., SETTY, C., & PETERCHRISTOPER, G. V. (2018). RELEASE KINETICS – CONCEPTS AND APPLICATIONS. *International Journal of Pharmacy Research & Technology (IJPRT)*, 8(1), 12–20. <https://doi.org/10.31838/IJPRT/08.01.02>

Pan, X., Ren, C., Hu, B., Li, F., Li, G., Zhou, H., & Jin, L. (2024). Nanofibers and hydrogel composite patch with sandwich structure for prevention post-operative abdominal adhesion. *Materials & Design*, 239, 112775. <https://doi.org/10.1016/J.MATDES.2024.112775>

Percival, S. L. (2017). Importance of biofilm formation in surgical infection. *British Journal of Surgery*, 104(2), e85–e94. <https://doi.org/10.1002/BJS.10433>

Punjataewakupt, A., Napavichayanun, S., & Aramwit, P. (2019). The downside of antimicrobial agents for wound healing. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 38(1), 39–54. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3393-5>

Raksa, A., Numpaisal, P. O., & Ruksakulpiwat, Y. (2021). The effect of humidity during electrospinning on morphology and mechanical properties of SF/PVA nanofibers. *Materials Today: Proceedings*, 47, 3458–3461. <https://doi.org/10.1016/J.MATPR.2021.03.459>

Ray, P., Singh, S., & Gupta, S. (2019). Topical Antimicrobial Therapy: Current Status and Challenges. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 37(3), 299–308. https://doi.org/10.4103/IJMM.IJMM_19_443

Reddy, M. S. B., Ponnamma, D., Choudhary, R., & Sadasivuni, K. K. (2021). A

Comparative Review of Natural and Synthetic Biopolymer Composite Scaffolds. *Polymers* 2021, Vol. 13, Page 1105, 13(7), 1105.
<https://doi.org/10.3390/POLYM13071105>

Rezvani Ghomi, E., Khalili, S., Nouri Khorasani, S., Esmaeely Neisiany, R., & Ramakrishna, S. (2019a). Wound dressings: Current advances and future directions. *Journal of Applied Polymer Science*, 136(27).
<https://doi.org/10.1002/APP.47738>

Rezvani Ghomi, E., Khalili, S., Nouri Khorasani, S., Esmaeely Neisiany, R., & Ramakrishna, S. (2019b). Wound dressings: Current advances and future directions. *Journal of Applied Polymer Science*, 136(27), 47738.
<https://doi.org/10.1002/APP.47738>

Rodríguez-Tobías, H., Morales, G., & Grande, D. (2019). Comprehensive review on electrospinning techniques as versatile approaches toward antimicrobial biopolymeric composite fibers. *Materials Science and Engineering: C*, 101, 306–322. <https://doi.org/10.1016/J.MSEC.2019.03.099>

Rubio-Valle, J. F., Pérez-Puyana, V., Jiménez-Rosado, M., & Romero, A. (2020). Influencia de la composición y el procesado en andamios elaborados con gelatina y quitosano. *Afinidad. Journal of Chemical Engineering Theoretical and Applied Chemistry*, 77(590). <https://doi.org/10.1038/NATURE.2012.9872>

Rutala, W. A., & Weber, D. J. (2019). Disinfection, sterilization, and antisepsis: An overview. *American Journal of Infection Control*, 47, A3–A9.
<https://doi.org/10.1016/j.ajic.2019.01.018>

Sadeghi-Aghbash, M., Rahimnejad, M., Feizi, F., & Adeli, H. (2022). *Wound Healing: An Overview of Wound Dressings on Health Care Article in Current Pharmaceutical Biotechnology*.
<https://doi.org/10.2174/1389201023666220913153725>

Salazar, M. C., & Valderrama Negrón, A. (2013a). Preparación y caracterización de películas de quitosano despolimerizado y reticulado con tripolifosfato de sodio. *Revista de La Sociedad Química Del Perú*, 79(3), 195–208.
http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1810-634X2013000300002&lng=es&nrm=iso&tlng=es

Salazar, M. C., & Valderrama Negrón, A. (2013b). Preparación y caracterización de películas de quitosano despolimerizado y reticulado con tripolifosfato de sodio. *Revista de La Sociedad Química Del Perú*, 79(3), 195–208.
http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1810-634X2013000300002&lng=es&nrm=iso&tlng=es

SalehHudin, H. S., Mohamad, E. N., Mahadi, W. N. L., & Muhammad Afifi, A. (2018). Multiple-jet electrospinning methods for nanofiber processing: A review. *Materials and Manufacturing Processes*, 33(5), 479–498.
<https://doi.org/10.1080/10426914.2017.1388523>

- Sánchez-Machado, D. I., López-Cervantes, J., Vega-Cázarez, C. A., Hernández-Ruiz, K. L., Campas-Baypoli, O. N., Soto-Cota, A., & Madera-Santana, T. J. (2024). Functional and antibacterial characterization of electrospun nanofiber membranes made of chitosan and polyvinyl alcohol. *Results in Chemistry*, 7, 101314. <https://doi.org/10.1016/J.RECHEM.2024.101314>
- Santos, T. M. dos, Rosa, R. L. da, Lyra, A. M., & Rodrigues, L. B. (2019). OBTEÇÃO E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE MICROPARTÍCULAS DE NEOMICINA. *Revista Journal of Health - ISSN 2178-3594*, 1(0). <https://www.phantomstudio.com.br/index.php/JournalofHealth/article/view/952>
- Schoukens, G. (2019). Bioactive dressings to promote wound healing. *Advanced Textiles for Wound Care*, 135–167. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102192-7.00005-9>
- Secretaría de Salud, D. G. de epidemiología. (2023). Boletín Infecciones Asociadas a la Atención de la Salud (IAAS) Red Hospitalaria de Vigilancia Epidemiológica (RHOVE) 2022. In *PANORAMA EPIDEMIOLÓGICO DE LAS INFECCIONES ASOCIADAS A LA ATENCIÓN DE LA SALUD (IAAS)*, MÉXICO. www.gob.mx/salud
- Sivashankari, P. R., & Prabaharan, M. (2016). Prospects of chitosan-based scaffolds for growth factor release in tissue engineering. *International Journal of Biological Macromolecules*, 93, 1382–1389. <https://doi.org/10.1016/J.IJBIOMAC.2016.02.043>
- Sylvester, M. A., Amini, F., & Keat, T. C. (2020). Electrospun nanofibers in wound healing. *Materials Today: Proceedings*, 29, 1–6. <https://doi.org/10.1016/J.MATPR.2020.05.686>
- Teixeira-Costa, B. E., & Andrade, C. T. (2021). Chitosan as a valuable biomolecule from seafood industry waste in the design of green food packaging. *Biomolecules*, 11(11). <https://doi.org/10.3390/BIOM11111599>
- Tosi, M., Roat, E., Biasi, S. De, Munari, E., Venturelli, S., Coloretti, I., Biagioni, E., Cossarizza, A., & Girardis, M. (2018). Multidrug resistant bacteria in critically ill patients: a step further antibiotic therapy. *Journal of Emergency and Critical Care Medicine*, 2(0), 103–103. <https://doi.org/10.21037/JECCM.2018.11.08>
- Tottoli, E. M., Dorati, R., Genta, I., Chiesa, E., Pisani, S., & Conti, B. (2020). Skin Wound Healing Process and New Emerging Technologies for Skin Wound Care and Regeneration. *Pharmaceutics 2020, Vol. 12, Page 735*, 12(8), 735. <https://doi.org/10.3390/PHARMACEUTICS12080735>
- Treviño, N. P., & Molina, N. B. (2022). *Antibióticos: mecanismos de acción y resistencia bacteriana*. <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/136280>
- Vargas, D. A., & Peña, E. A. (2023). *Desarrollo de un apósito de PVA/Aloe*

Vera/Gelatin para posible aplicación en termo laceraciones. <https://ring.uaq.mx/handle/123456789/9007>

- Veirup, N., & Kyriakopoulos, C. (2023). Neomycin. *Kucers the Use of Antibiotics: A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal, Antiparasitic, and Antiviral Drugs, Seventh Edition*, 1046–1052. <https://doi.org/10.1201/9781315152110>
- Xue, J., Wu, T., Dai, Y., & Xia, Y. (2019). Electrospinning and electrospun nanofibers: Methods, materials, and applications. *Chemical Reviews*, 119(8), 5298–5415.
https://doi.org/10.1021/ACS.CHEMREV.8B00593/ASSET/IMAGES/MEDIUM/CR-2018-00593P_0068.GIF

- Yilmaz Atay, H. (2020). Antibacterial activity of chitosan-based systems. *Functional Chitosan: Drug Delivery and Biomedical Applications*, 457–489.
https://doi.org/10.1007/978-981-15-0263-7_15/TABLES/2