



PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS, NATURALES Y AMBIENTALES

CARRERA DE BIOINGENIERÍA

Título de monografía: Tecnologías de electrohilado para la administración de péptidos
antimicrobianos

Monografía previa a la obtención del título de: Bioingeniero

Nombre del estudiante: Nicolás Alejandro Caicedo Montenegro

Tutor: Dr. Patricio Javier Espinoza Montero

Quito, 2026

CERTIFICACIÓN

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a mis padres, por su amor incondicional, apoyo constante y sacrificio a lo largo de mi formación académica. Les agradezco infinitamente por brindarme la fortaleza y motivación necesarias para alcanzar esta meta. Asimismo, dedico este logro a mi familia, novia y amigos, quienes me acompañaron y alentaron durante este proceso y todos estos años.

TABLA DE CONTENIDOS

1. RESUMEN	5
2. ABSTRACT	6
3. INTRODUCCIÓN.....	7
4. OBJETIVOS	12
4.1. OBJETIVO GENERAL	12
4.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS	12
5. DESARROLLO TEÓRICO	14
5.2. RESISTENCIA ANTIMICROBIANA.....	16
5.3. PÉPTIDOS.....	18
5.4. PÉPTIDOS ANTIMICROBIANOS (AMPs).....	29
5.5. FUNDAMENTOS DE LA TECNOLOGÍA DE ELECTROHILADO	42
5.6. SISTEMAS ELECTROHILADOS PARA LA LIBERACIÓN DE PÉPTIDOS ANTIMICROBIANOS	49
5.7. PERSPECTIVAS FUTURAS Y DESAFÍOS	55
6. CONCLUSIONES	58
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	60

1. RESUMEN

El incremento sostenido de la resistencia antimicrobiana constituye una amenaza crítica para la salud pública mundial y ha impulsado la búsqueda de estrategias terapéuticas innovadoras y preventivas. En este contexto, los péptidos antimicrobianos (AMPs) han atraído considerable interés como alternativas o complementos a los antibióticos convencionales, debido a su diversidad estructural, amplio espectro de actividad y menor propensión a inducir resistencia microbiana. No obstante, su aplicación clínica y biomédica continúa limitada por desafíos asociados con su rápida eliminación, susceptibilidad a la degradación enzimática, baja estabilidad en ambientes fisiológicos y posible citotoxicidad dependiente de la dosis.

Las nanofibras obtenidas mediante electrohilado han emergido como plataformas versátiles para la incorporación y administración controlada de AMPs. Estas matrices permiten mejorar la estabilidad de los péptidos, modular su perfil de liberación, prolongar su actividad antimicrobiana y favorecer su aplicación localizada, reduciendo así los efectos sistémicos no deseados. La presente monografía analiza la integración de AMPs en nanofibras electrohiladas, con énfasis en los mecanismos de acción antimicrobiana, las estrategias de encapsulación e inmovilización, la eficacia *in vitro* y los enfoques de liberación controlada. Asimismo, se discuten las principales ventajas de estos sistemas, incluyendo el aumento de la biodisponibilidad local, la reducción de la toxicidad sistémica y la posibilidad de mantener concentraciones terapéuticas sostenidas en el sitio de acción.

En conjunto, esta revisión proporciona una visión general y actualizada sobre el potencial de las tecnologías de electrohilado como herramientas avanzadas para la administración de AMPs, destacando su relevancia en el desarrollo de nuevas terapias destinadas a enfrentar la resistencia a los antibióticos.

Palabras clave: péptidos antimicrobianos, administración controlada, electrohilado, resistencia antimicrobiana, nanofibras.

2. ABSTRACT

The sustained increase in antimicrobial resistance represents a critical threat to global public health and has driven the search for innovative and preventive therapeutic strategies. In this context, antimicrobial peptides (AMPs) have attracted considerable interest as alternatives or complements to conventional antibiotics owing to their structural diversity, broad-spectrum activity, and lower propensity to induce microbial resistance. Nevertheless, their clinical and biomedical application remains limited by challenges associated with rapid clearance, susceptibility to enzymatic degradation, low stability under physiological conditions, and potential dose-dependent cytotoxicity.

Nanofibers produced by electrospinning have emerged as versatile platforms for the incorporation and controlled delivery of AMPs. These matrices can enhance peptide stability, modulate release profiles, prolong antimicrobial activity, and support localized application, thereby reducing undesirable systemic effects. This monograph examines the integration of AMPs into electrospun nanofibers, with emphasis on antimicrobial mechanisms of action, encapsulation and immobilization strategies, in vitro efficacy, and controlled-release approaches. In addition, the main advantages of these systems are discussed, including improved local bioavailability, reduced systemic toxicity, and the ability to maintain sustained therapeutic concentrations at the target site.

Overall, this review provides an updated overview of the potential of electrospinning technologies as advanced tools for AMP delivery, highlighting their relevance in the development of new therapies aimed at addressing antibiotic resistance.

Keywords: antimicrobial peptides, controlled delivery, electrospinning, antimicrobial resistance, nanofibers.

3. INTRODUCCIÓN

Los péptidos son biomoléculas constituidas por secuencias cortas de aminoácidos, generalmente entre 2 y 50, que se caracterizan por una notable diversidad estructural y funcional. Estas moléculas varían en composición, tamaño, conformación y densidad de carga; además, muchas de ellas presentan naturaleza anfifílica y carga neta positiva, propiedades que contribuyen a su interacción con membranas biológicas y otros blancos celulares (Heinzelmann, 2016; Hellinger et al., 2023). En los sistemas biológicos, los péptidos se sintetizan principalmente en los ribosomas a partir de la información codificada en el ARN mensajero. Desde el punto de vista químico, la síntesis peptídica en fase sólida sigue siendo una de las metodologías más utilizadas para su producción; sin embargo, presenta limitaciones cuando se busca obtener cadenas largas, debido a la acumulación de reacciones secundarias, disminución del rendimiento y pérdida de fidelidad sintética. En este contexto, avances recientes como la síntesis automatizada en flujo rápido han incrementado de forma significativa la eficiencia del proceso, permitiendo obtener proteínas de más de 100 aminoácidos en pocas horas, con propiedades estructurales y funcionales comparables a las de proteínas recombinantes (Hartrampf et al., 2020).

Desde una perspectiva estructural, los péptidos pueden ser lineales o cíclicos, y pueden incorporar modificaciones postraduccionales o aminoácidos no convencionales que mejoran su estabilidad, especificidad y actividad biológica (Hellinger et al., 2023). Funcionalmente, participan en procesos celulares esenciales, incluyendo la respuesta inmune, el metabolismo, la señalización celular y la regulación neuroendocrina (Khavinson et al., 2021). Asimismo, actúan como hormonas, moléculas de señalización, transportadores, reguladores enzimáticos y agentes terapéuticos, lo que explica su creciente relevancia en el desarrollo farmacéutico (Goyal y Ramakrishnan, 2018). En la actualidad, más de 80 fármacos peptídicos han sido aprobados para el tratamiento de diversas enfermedades, entre ellas diabetes, trastornos cardiovasculares, enfermedades infecciosas y otras patologías crónicas (Wang et al., 2025). Su interés terapéutico se fundamenta en su elevada

especificidad, potente actividad biológica y, en muchos casos, baja toxicidad en comparación con otras clases de moléculas bioactivas (Rosson et al., 2025; Thakur et al., 2023).

Entre los ejemplos más representativos de péptidos terapéuticos se encuentra la insulina, primera hormona peptídica aislada y molécula esencial en el control de la homeostasis de la glucosa (Ryan y Pearce, 2010). Asimismo, diversos péptidos derivados de fuentes alimentarias, como la soya, se han asociado con efectos beneficiosos relacionados con la regulación de la presión arterial, la reducción del colesterol y la modulación del sistema inmunitario (Kim et al., 2021). En comparación con moléculas pequeñas, los péptidos pueden presentar ventajas como mayor selectividad, mejor interacción con superficies biológicas complejas y menor inmunogenicidad relativa, dependiendo de su estructura y vía de administración (Rosson et al., 2025; Thakur et al., 2023). Además, muchos péptidos poseen actividades multifuncionales, incluyendo propiedades antimicrobianas, regenerativas e inmunomoduladoras, lo que amplía su potencial en aplicaciones clínicas complejas como infecciones, cicatrización de heridas y regeneración tisular (Peng et al., 2025).

Dentro de este grupo, los péptidos antimicrobianos, conocidos como AMPs por sus siglas en inglés, han adquirido especial relevancia debido a su potencial como alternativas o complementos a los antibióticos convencionales. Estos péptidos participan en la defensa innata de numerosos organismos y pueden ejercer actividad antimicrobiana directa, modular la respuesta inmune del huésped y favorecer procesos de reparación tisular. En el contexto del tratamiento de heridas, los AMPs intervienen en distintas etapas de la cicatrización, incluyendo hemostasia, inflamación, proliferación y remodelación, además de contribuir a la regulación de la respuesta inmunitaria local (Sørensen, 2016). Péptidos como defensinas y catelicidinas han sido relacionados con procesos de neoangiogénesis, reclutamiento de leucocitos y estimulación de mecanismos celulares asociados con la reparación tisular (Körber et al., 2005). Estas propiedades son particularmente relevantes en heridas crónicas e infectadas, donde la persistencia de biopelículas bacterianas, la inflamación sostenida y la colonización por microorganismos multirresistentes dificultan la recuperación. En este sentido, algunos AMPs incorporados en sistemas como hidrogeles, por ej., KCR20-F127, han

mostrado capacidad para reducir biopelículas y ejercer actividad frente a bacterias multirresistentes (Yang et al., 2025).

El interés en los AMPs también se relaciona con la creciente amenaza de la resistencia antimicrobiana. Esta problemática constituye uno de los principales desafíos para la salud pública mundial, ya que en 2019 se asoció con cerca de cinco millones de muertes a nivel global (Yeon et al., 2025). Frente a este escenario, los AMPs representan una estrategia prometedora debido a su amplio espectro de actividad y a sus mecanismos de acción múltiples, los cuales pueden disminuir la probabilidad de aparición de resistencia en comparación con antibióticos convencionales de blanco único. Estos péptidos pueden actuar mediante la alteración de membranas microbianas, la interferencia con procesos intracelulares esenciales o la modulación de la inmunidad del huésped (Drayton et al., 2021). Además de su actividad antibacteriana, algunos péptidos se investigan como agentes antivirales, ya que pueden inhibir la unión viral a células huésped, la replicación viral o procesos intracelulares asociados con la infección. En este campo, se ha reportado actividad frente a diferentes virus, incluidos coronavirus como SARS-CoV-2 (Xu et al., 2025; Moroy y Tuffery, 2022). Paralelamente, el desarrollo de herramientas computacionales avanzadas, como el aprendizaje profundo y las redes generativas antagónicas, ha favorecido el diseño racional de AMPs con mayor eficacia, selectividad y estabilidad (Lin et al., 2022).

Los péptidos bioactivos se encuentran ampliamente distribuidos en organismos de todos los reinos biológicos. En particular, los AMPs pueden originarse mediante síntesis no ribosomal, proteólisis de proteínas precursoras o expresión de genes específicos, y su descubrimiento se ha beneficiado de los avances en bioinformática, transcriptómica, proteómica y otras aproximaciones ómicas (Santos-Júnior et al., 2024). Entre las fuentes naturales de interés se encuentran los anfibios, cuyas secreciones cutáneas contienen una gran diversidad de péptidos con actividad biológica. Un ejemplo relevante es la rana arborícola *Agalychnis spurrelli*, cuya secreción dérmica ha sido caracterizada como una biblioteca molecular rica en péptidos con potencial biomédico. Mediante técnicas de clonación molecular y espectrometría de masas en tándem, se han identificado péptidos

pertenecientes a familias como dermaseptinas, filoseptinas, medusinas y filocininas, muchos de ellos con actividad antimicrobiana (Proaño-Bolaños et al., 2019). De manera complementaria, los organismos marinos constituyen una fuente significativa de péptidos funcionales. El mejillón marino *Musculus senhousi*, por ejemplo, ha sido utilizado para la obtención de péptidos bioactivos mediante hidrólisis enzimática controlada. A partir de esta especie se han identificado péptidos con actividad inhibitoria sobre la dipeptidil peptidasa-IV, una diana terapéutica relevante en el tratamiento de la diabetes tipo 2, mediante estrategias que combinan purificación cromatográfica, análisis peptidómico, cribado *in silico* y validación experimental (Zhou et al., 2024).

A pesar de su elevado potencial terapéutico, los péptidos presentan limitaciones que restringen su aplicación clínica. Entre los principales desafíos se encuentran su alta susceptibilidad a la degradación enzimática por proteasas, vida media corta, rápida eliminación sistémica y baja biodisponibilidad, especialmente cuando se administran por vía oral (Moll et al., 2009; Liu et al., 2025). Estas limitaciones se relacionan con su inestabilidad metabólica, pobre absorción intestinal y limitada permeabilidad a través de membranas biológicas, lo que dificulta su acceso a dianas intracelulares. Como consecuencia, muchos tratamientos basados en péptidos requieren administraciones frecuentes, dosis elevadas o formulaciones especializadas, factores que pueden reducir su ventana terapéutica y limitar su eficacia clínica (Lee y Poh, 2023; Kong y Heinis, 2021).

En este contexto, el electrohilado ha emergido como una tecnología prometedora para superar algunas de estas barreras. Esta técnica permite producir fibras micro- y nanométricas a partir de soluciones poliméricas sometidas a un campo electrostático, generando matrices con elevada relación área superficial/volumen, alta porosidad y arquitectura similar a la matriz extracelular (Araujo et al., 2015; Meng et al., 2023). Estas características hacen de las nanofibras electrohiladas plataformas adecuadas para la incorporación, protección y liberación controlada de principios activos, incluidos péptidos terapéuticos y AMPs. Además, su versatilidad permite modular la composición polimérica, morfología, diámetro de fibra, degradabilidad y cinética de liberación, de acuerdo con la aplicación biomédica deseada.

Un ejemplo representativo de esta estrategia es la administración del péptido antimicrobiano catiónico LL-37, un péptido humano de 37 aminoácidos con propiedades antibacterianas, antiinflamatorias y promotoras de la cicatrización. En un sistema bilaminado de nanofibras de PCL/PVA con nanopartículas de quitosano, LL-37 fue encapsulado en nanopartículas de quitosano con el propósito de mejorar su estabilidad y biodisponibilidad. Posteriormente, estas nanopartículas fueron incorporadas en una capa de PVA junto con el factor de crecimiento endotelial vascular, con el objetivo de favorecer la angiogénesis y la proliferación celular, mientras que una capa base de PCL electrohilada proporcionó soporte estructural. Este diseño permitió una liberación controlada del péptido y mostró eficacia frente a cepas resistentes, como *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, además de promover la adhesión celular, biocompatibilidad y reducción de la inflamación. Estas propiedades biológicas, mecánicas y morfológicas posicionan a las nanofibras electrohiladas como apósitos avanzados para el tratamiento de heridas infectadas, la regeneración tisular y la prevención de infecciones en aplicaciones biomédicas (Fahimirad et al., 2024).

A partir de estos antecedentes, el presente trabajo busca responder las siguientes preguntas de investigación: ¿cuáles son las principales limitaciones que afectan la estabilidad, biodisponibilidad y eficacia clínica de los péptidos terapéuticos? ¿De qué manera las tecnologías de electrohilado pueden contribuir a superar estas limitaciones? ¿Qué avances recientes se han logrado en el diseño de membranas electrohiladas para la administración controlada de péptidos antimicrobianos?

En consecuencia, esta monografía analiza los avances recientes en el uso del electrohilado para la administración de péptidos terapéuticos, con énfasis en los AMPs. Se revisan las propiedades farmacológicas de estos péptidos, las metodologías emergentes para la identificación y diseño de nuevas secuencias, las estrategias de incorporación en matrices electrohiladas, la influencia de la composición polimérica y la morfología de las nanofibras, así como los desafíos actuales y las perspectivas futuras para su aplicación biomédica (Meng et al., 2023).

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL

Analizar el potencial de las tecnologías de electrohilado como plataformas avanzadas para la administración controlada de péptidos antimicrobianos con aplicaciones terapéuticas.

4.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 4.2.1. Describir los mecanismos de actividad biológica de los péptidos antimicrobianos y su relevancia en aplicaciones terapéuticas.

- 4.2.2. Analizar las tecnologías emergentes empleadas para la identificación, exploración y diseño de nuevos péptidos antimicrobianos.
- 4.2.3. Describir los fundamentos, principios operativos y variables críticas de las tecnologías de electrohilado aplicadas al desarrollo de nanofibras funcionales.
- 4.2.4. Examinar los hallazgos recientes sobre sistemas electrohilados cargados con péptidos antimicrobianos, considerando su composición, morfología, perfil de liberación y eficacia biológica.
- 4.2.5. Analizar los principales desafíos y perspectivas futuras de los sistemas electrohilados cargados con péptidos antimicrobianos para su aplicación biomédica y terapéutica.

5. DESARROLLO TEÓRICO

5.1. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA Y CRITERIOS DE SELECCIÓN

La presente monografía se desarrollará mediante una revisión bibliográfica de literatura científica relacionada con las tecnologías de electrohilado aplicadas a la administración controlada de péptidos antimicrobianos. Para ello, se realizará una búsqueda en bases de datos científicas, repositorios académicos y bibliotecas digitales, priorizando artículos originales, revisiones recientes y estudios experimentales enfocados en péptidos antimicrobianos, nanofibras electrohiladas, sistemas de liberación controlada y aplicaciones biomédicas.

La búsqueda se centrará en estudios que aborden la incorporación de péptidos antimicrobianos en matrices poliméricas electrohiladas, así como en investigaciones que permitan identificar las principales limitaciones asociadas con estos péptidos, incluyendo baja estabilidad, rápida degradación enzimática, limitada biodisponibilidad y posibles restricciones en su eficacia terapéutica. Asimismo, se considerarán publicaciones recientes sobre el diseño de nanofibras electrohiladas, con énfasis en su composición polimérica, estructura, morfología, mecanismos de liberación y desempeño biológico.

Los criterios de selección incluirán la pertinencia temática, actualidad de la información, calidad científica de la fuente y relación directa con el objetivo de la monografía. Se priorizarán estudios publicados en revistas indexadas y documentos académicos que aporten evidencia sobre el uso de sistemas electrohilados para mejorar la administración, protección y liberación sostenida de péptidos antimicrobianos.

5.1.1. TIPO DE ESTUDIO

El presente estudio corresponde a una revisión bibliográfica de tipo monográfico, enfocada en las tecnologías de administración de péptidos antimicrobianos, particularmente aquellas basadas en electrohilado. El análisis se orienta hacia sus fundamentos, aplicaciones biomédicas, ventajas tecnológicas y potencial terapéutico en el contexto de infecciones, cicatrización de heridas y resistencia antimicrobiana.

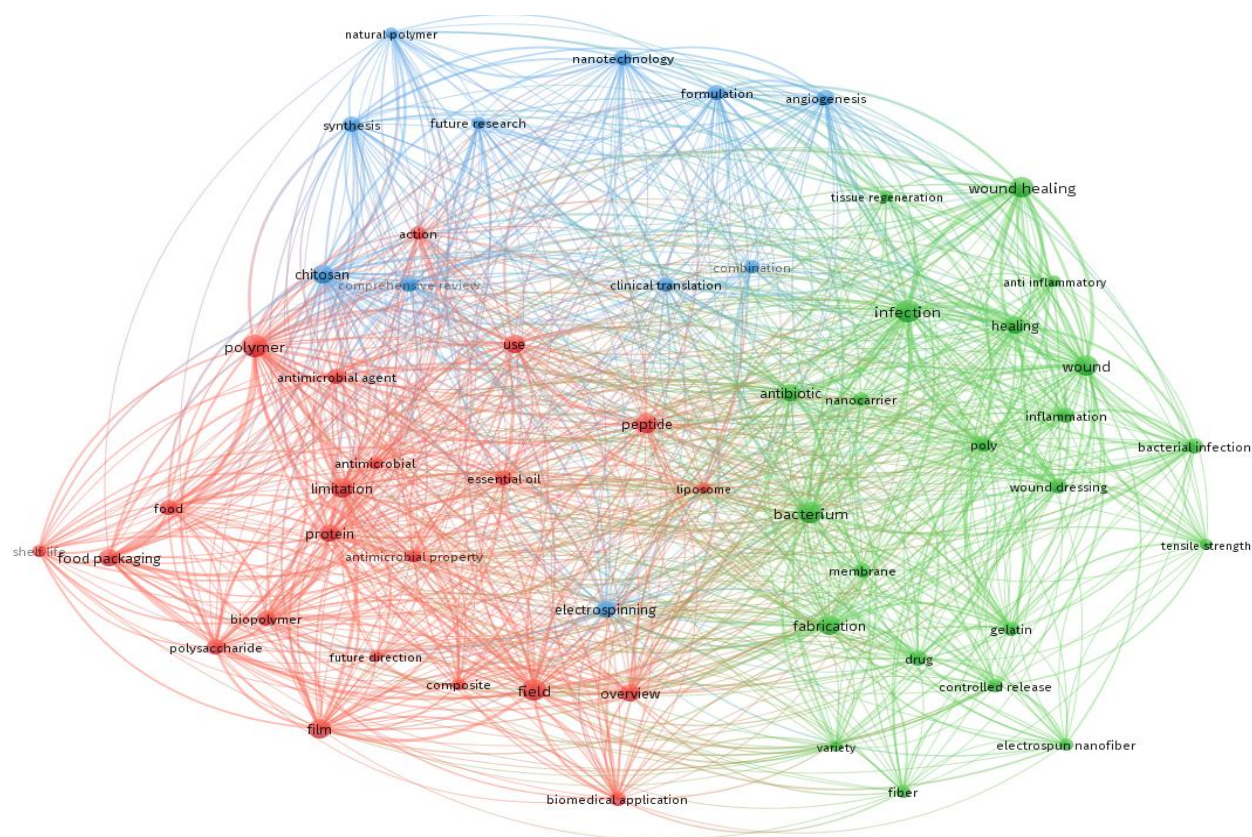


Figura 1. Mapa de co-ocurrencia de términos relacionados con la liberación de péptidos antimicrobianos mediante sistemas electrohilados en publicaciones de los últimos cinco años, generado con VOSviewer.

5.1.2. ANÁLISIS DE DATOS

Dado que este trabajo corresponde a una revisión del estado del arte, no se aplicarán métodos estadísticos inferenciales. En su lugar, se realizará un análisis cualitativo, descriptivo y comparativo de la información obtenida a partir de las fuentes seleccionadas. Los datos serán organizados de acuerdo con categorías temáticas, tales como mecanismos de acción de los péptidos antimicrobianos, limitaciones farmacológicas, fundamentos del electrohilado, características de las nanofibras, estrategias de incorporación de péptidos y aplicaciones biomédicas recientes.

Esta revisión busca contribuir a la comprensión de las tecnologías de electrohilado como plataformas para la administración controlada de péptidos antimicrobianos. Además, pretende identificar las principales limitaciones que afectan el uso terapéutico de estos péptidos, especialmente en términos de estabilidad, biodisponibilidad y eficacia clínica. Finalmente, a partir del análisis del estado del arte, se describirán los avances recientes en el diseño de nanofibras electrohiladas destinadas a la liberación sostenida de péptidos con potencial terapéutico.

5.2. RESISTENCIA ANTIMICROBIANA

La resistencia antimicrobiana, conocida como AMR por sus siglas en inglés, representa uno de los desafíos más importantes para la medicina moderna. Este fenómeno compromete la eficacia de antibióticos clínicamente relevantes y limita las opciones terapéuticas disponibles frente a infecciones bacterianas. Se ha estimado que, en 2019, la resistencia antimicrobiana estuvo directamente asociada con 1,27 millones de muertes y relacionada con aproximadamente 4,95 millones de fallecimientos a nivel mundial (Yeon et al., 2025). A pesar del incremento en el número de antibióticos en fase de desarrollo clínico,

los análisis recientes de la Organización Mundial de la Salud indican que la resistencia en patógenos prioritarios continúa superando el ritmo actual de innovación terapéutica.

Uno de los blancos intracelulares más importantes de los antibióticos es el ribosoma bacteriano. Diversas clases de antibióticos de relevancia clínica actúan mediante su interacción con el centro de peptidiltransferasa, conocido como PTC por sus siglas en inglés, o con el túnel de salida del péptido naciente, denominado NPET. Gracias a los avances en cristalografía de rayos X y microscopía crioelectrónica, se han descrito con mayor resolución los mecanismos moleculares de acción de estos antibióticos. Esta información estructural ha permitido orientar el diseño y optimización de nuevas moléculas, como macrólidos mejorados, estreptograminas y lincosamidas, con el propósito de conservar o ampliar su eficacia frente a bacterias resistentes (Yeon et al., 2025).

Las bacterias pueden presentar mecanismos de resistencia intrínseca frente a determinados antibióticos, así como desarrollar resistencia adaptativa en respuesta a condiciones de estrés ambiental. Los microorganismos patógenos también pueden adquirir resistencia mediante mutaciones cromosómicas o transferencia horizontal de genes. En el caso de los antibióticos que se unen al PTC, al NPET o a ambos sitios, las modificaciones del sitio de unión reducen la afinidad del fármaco por el ribosoma. Entre estos mecanismos se incluyen mutaciones o metilaciones de nucleótidos específicos, como A2503 en el PTC o A2058 en el NPET, lo que disminuye la eficacia de la interacción antibiótico-ribosoma (Yeon et al., 2025; Oliveira Júnior et al., 2025).

En este contexto, los péptidos antimicrobianos han surgido como alternativas prometedoras a los antibióticos convencionales debido a su diversidad estructural, biocompatibilidad y múltiples mecanismos de acción. A diferencia de muchos antibióticos tradicionales, que actúan sobre blancos moleculares específicos, los AMPs pueden alterar

membranas microbianas, interferir con procesos intracelulares esenciales o modular la respuesta inmune del huésped. Estas propiedades los convierten en candidatos atractivos para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas frente a infecciones asociadas con microorganismos resistentes (Malshikare et al., 2026).

5.3. PÉPTIDOS

Los péptidos son secuencias cortas de aminoácidos unidos mediante enlaces peptídicos y constituyen unidades estructurales y funcionales fundamentales en los sistemas biológicos. Generalmente, se diferencian de las proteínas por su menor longitud, ya que suelen estar formados por entre 2 y 50 aminoácidos. En el organismo humano, los péptidos se producen de manera natural y participan en múltiples procesos fisiológicos, incluyendo la digestión, regulación hormonal, señalización celular, movimiento celular y metabolismo energético (Wang et al., 2022).

Además de su origen endógeno, los péptidos también pueden encontrarse en alimentos ricos en proteínas, como pescado, carne, leguminosas y productos lácteos. Durante la digestión o mediante procesos tecnológicos como la hidrólisis enzimática, estas proteínas pueden liberar péptidos bioactivos con propiedades funcionales. Algunos de estos péptidos han sido asociados con efectos antioxidantes, antihipertensivos, inmunomoduladores, metabólicos y antimicrobianos, lo que ha incrementado el interés por su aplicación en nutrición, biotecnología y desarrollo farmacéutico (Wang et al., 2022). En la Figura 2 se resume sus funciones fisiológicas, propiedades bioactivas, diversidad estructural y funcional y aplicaciones.

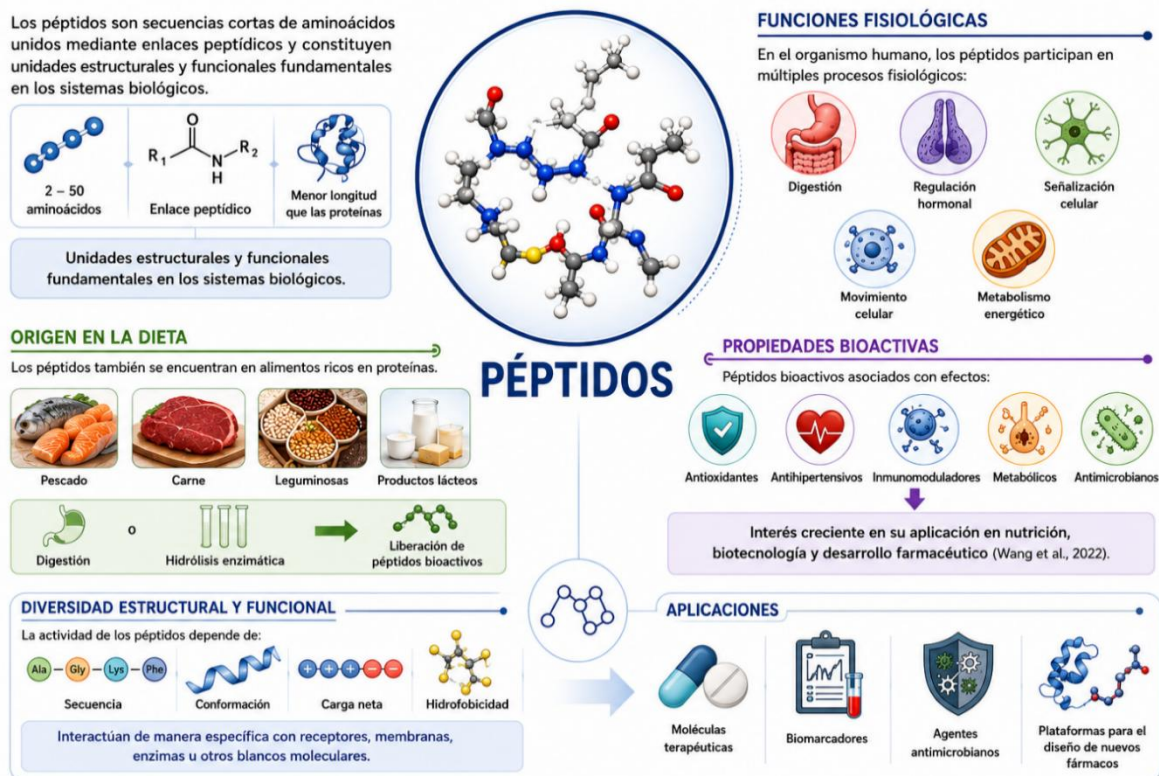


Figura 2. Esquema general de los péptidos destacando sus propiedades bioactivas, así como sus aplicaciones en diferentes campos (Adaptado de Wang et al., 2022).

La relevancia de los péptidos radica en su elevada diversidad estructural y funcional. Dependiendo de su secuencia, conformación, carga neta e hidrofobicidad, pueden interactuar de manera específica con receptores, membranas, enzimas u otros blancos moleculares. Esta versatilidad ha favorecido su estudio como moléculas terapéuticas, biomarcadores, agentes antimicrobianos y plataformas para el diseño de nuevos fármacos.

5.3.1. PÉPTIDOS TERAPÉUTICOS

Los péptidos terapéuticos son compuestos farmacéuticos constituidos por secuencias de aminoácidos, generalmente con pesos moleculares entre 500 y 5000 Da, diseñados, modificados o derivados de fuentes naturales con el propósito de tratar enfermedades específicas. Estos compuestos presentan ventajas importantes frente a algunas moléculas

terapéuticas convencionales, entre ellas alta especificidad, potente actividad biológica y menor toxicidad relativa. Además, su capacidad para interactuar de forma selectiva con receptores, enzimas o vías moleculares permite modular procesos fisiopatológicos con elevada precisión (Muttenthaler et al., 2021).

El interés clínico por los péptidos terapéuticos ha aumentado de manera significativa en las últimas décadas. Actualmente, más de 80 péptidos han sido aprobados por la FDA, y su mercado continúa en expansión debido a su aplicación en áreas como diabetes, trastornos metabólicos, enfermedades infecciosas y cáncer. Un ejemplo destacado son los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1, empleados en el tratamiento de la diabetes tipo 2 y otras alteraciones metabólicas (Wang et al., 2022).

Los péptidos terapéuticos pueden ser de origen natural, como aquellos derivados de venenos, secreciones animales, microorganismos o proteínas alimentarias, o pueden obtenerse mediante síntesis química y modificación estructural. Estas modificaciones buscan mejorar propiedades farmacológicas clave, como estabilidad frente a proteasas, biodisponibilidad, solubilidad, vida media y afinidad por el blanco terapéutico. Entre las estrategias más empleadas se incluyen la ciclación, conjugación con polímeros o lípidos, incorporación de aminoácidos no naturales, modificación terminal y desarrollo de sistemas avanzados de administración (Zheng et al., 2024).

A pesar de sus ventajas, los péptidos terapéuticos presentan desafíos relevantes para su aplicación clínica. Su susceptibilidad a la degradación enzimática, rápida eliminación del organismo y limitada permeabilidad a través de barreras biológicas pueden reducir su eficacia terapéutica. Por ello, el desarrollo de sistemas de administración controlada, como nanopartículas, hidrogeles y nanofibras electrohiladas, constituye una estrategia fundamental para mejorar su estabilidad, protegerlos frente a la degradación y favorecer una liberación sostenida en el sitio de acción.

5.3.2. MÉTODOS DE OBTENCIÓN DE PÉPTIDOS

Los péptidos pueden obtenerse mediante diversas estrategias, las cuales se agrupan principalmente en métodos químicos, biológicos, de extracción a partir de fuentes naturales y, más recientemente, enfoques computacionales orientados al diseño racional. La selección del método depende de factores como la longitud de la secuencia, el grado de pureza requerido, la escala de producción, el uso final del péptido y la sostenibilidad del proceso. En términos generales, los métodos químicos ofrecen un alto control sobre la secuencia y permiten generar péptidos personalizados o modificados estructuralmente. En contraste, los métodos biológicos suelen ser más económicos, se desarrollan bajo condiciones más suaves y son particularmente adecuados para la obtención de péptidos bioactivos destinados a aplicaciones alimentarias, farmacéuticas o biomédicas. En la Figura 3 se encuentra un resumen esquemático de las estrategias de obtención de los péptidos

La síntesis química, especialmente la síntesis peptídica en fase sólida, conocida como SPPS por sus siglas en inglés, constituye actualmente una de las estrategias más empleadas para la producción de péptidos terapéuticos. Esta metodología fue desarrollada por Merrifield en 1963 y posteriormente optimizada mediante estrategias de protección como Fmoc/tBu y Boc. La estrategia Fmoc/tBu es una de las más utilizadas debido a que emplea condiciones menos agresivas y ofrece mayor compatibilidad con una amplia variedad de secuencias. En la SPPS, el aminoácido C-terminal se fija inicialmente a una resina insoluble, y los aminoácidos protegidos se incorporan de forma secuencial mediante ciclos repetidos de desprotección, acoplamiento y lavado. Para favorecer la formación del enlace peptídico se emplean agentes activadores como HBTU o HATU. Una vez completada la cadena, el péptido se separa de la resina mediante tratamiento ácido, generalmente con ácido trifluoroacético, y posteriormente se purifica mediante cromatografía líquida de alta resolución en fase reversa.

Entre las principales ventajas de la SPPS se encuentran su compatibilidad con la automatización, la escalabilidad relativa y la posibilidad de obtener péptidos con alta pureza, que puede alcanzar valores cercanos al 95 % según la secuencia y las condiciones de síntesis (Wang et al., 2022; Muttenthaler et al., 2021). No obstante, esta técnica también presenta limitaciones importantes, entre ellas el elevado costo de los reactivos, la generación de residuos tóxicos y las dificultades asociadas con la síntesis de secuencias largas, hidrofóbicas o propensas a la agregación. Para superar estas restricciones, se han desarrollado estrategias complementarias como la ligación química nativa, que permite unir fragmentos peptídicos para obtener péptidos de mayor tamaño o proteínas completas; el uso de microondas para acelerar las reacciones de acoplamiento; y métodos más sostenibles que buscan reducir el empleo de solventes nocivos (Isidro-Llobet et al., 2023; Guzmán et al., 2023).

La síntesis peptídica en fase líquida o en solución constituye otra aproximación química, en la cual las reacciones se desarrollan en un medio homogéneo. Esta metodología puede ser adecuada para la obtención de péptidos cortos o fragmentos específicos a escala industrial; sin embargo, suele requerir etapas adicionales de aislamiento y purificación después de cada ciclo de reacción. Debido a ello, ha sido reemplazada en gran medida por la SPPS para la síntesis de secuencias largas, aunque continúa siendo útil en procesos híbridos o en la producción de determinados intermediarios peptídicos (Guzmán et al., 2023).

Los métodos biológicos aprovechan procesos naturales o semisintéticos para generar péptidos bioactivos, y se consideran alternativas más sostenibles y económicamente favorables en ciertos contextos. Estos métodos son especialmente relevantes para obtener péptidos con propiedades antimicrobianas, antihipertensivas, antioxidantes o inmunomoduladoras a partir de fuentes alimentarias, microbianas o subproductos agroindustriales. Entre ellos, la hidrólisis enzimática es una de las técnicas más utilizadas para liberar péptidos bioactivos a partir de proteínas precursoras. Este proceso se basa en la

acción de proteasas específicas, como pepsina, tripsina, alcalasa o termolisina, bajo condiciones controladas de temperatura y pH, generalmente entre 40 y 60 °C y en intervalos de pH cercanos a 6–9, dependiendo de la enzima empleada.

El proceso de hidrólisis enzimática suele incluir la extracción de la proteína, hidrólisis *in vitro*, inactivación enzimática, purificación, ultrafiltración y caracterización de los péptidos obtenidos. Sus principales ventajas incluyen condiciones de reacción suaves, elevada especificidad, compatibilidad con aplicaciones alimentarias y posibilidad de obtener péptidos con actividad biológica predecible. Sin embargo, también presenta limitaciones, como rendimientos variables, generación de péptidos con sabor amargo, especialmente cuando contienen residuos hidrofóbicos, y necesidad de optimizar cuidadosamente las condiciones de hidrólisis. Esta estrategia se ha aplicado a fuentes como huevo, leche, pescado, leguminosas y subproductos agroindustriales. Además, tecnologías emergentes como campos eléctricos pulsados, ultrasonido, alta presión y enzimas recombinantes se han empleado para mejorar la eficiencia del proceso y aumentar la liberación de péptidos funcionales (Ji et al., 2023).

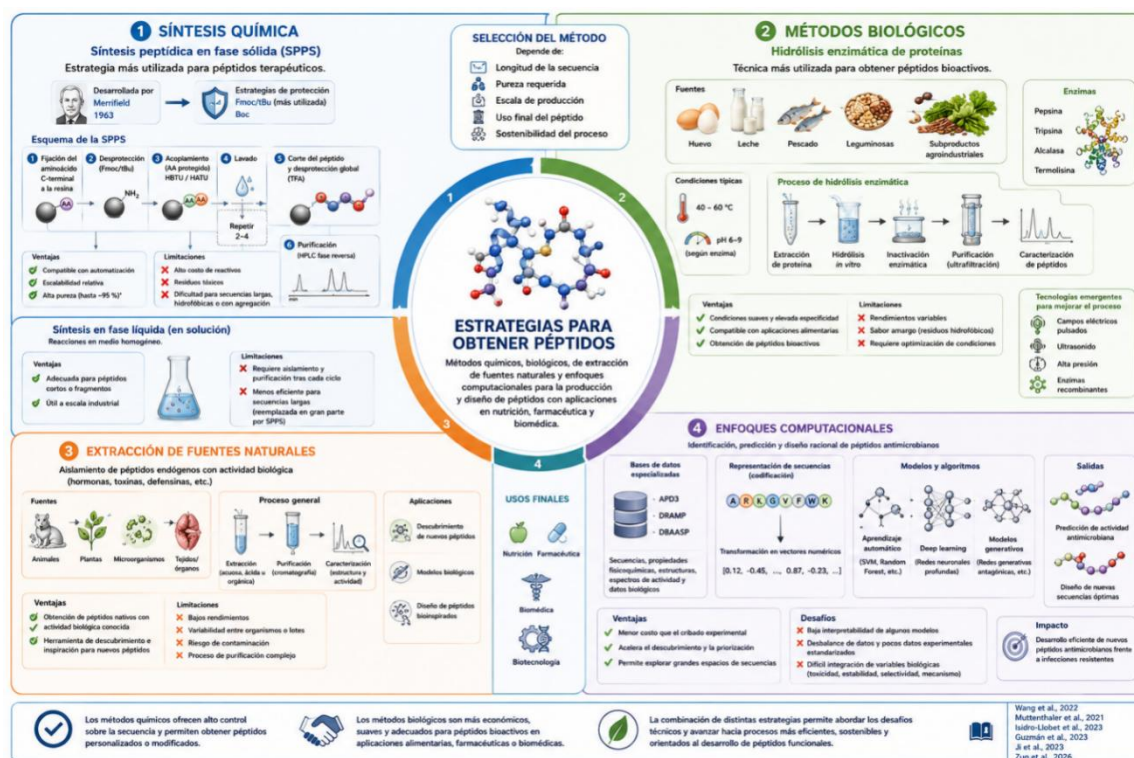


Figura 3. Estrategias para la obtención de péptidos bioactivos, incluyendo las principales etapas, ventajas, limitaciones y aplicaciones de cada metodología en diferentes campos (Adaptado de Wang et al., 2022; Muttenthaler et al., 2021; Isidro-Llobet et al., 2023; Guzmán et al., 2023; Ji et al., 2023; Zuo et al., 2026).

La extracción directa a partir de fuentes naturales constituye otra estrategia relevante para la obtención de péptidos. Este enfoque consiste en aislar péptidos endógenos, como hormonas, toxinas, defensas u otros compuestos bioactivos, directamente desde organismos o tejidos mediante extracción acuosa, ácida u orgánica, seguida de etapas de purificación y caracterización. Esta metodología permite obtener péptidos nativos con actividad biológica previamente establecida en su contexto natural. No obstante, su aplicación a gran escala se ve limitada por bajos rendimientos, variabilidad entre organismos o lotes, riesgo de contaminación y complejidad del proceso de purificación. Por esta razón, la extracción natural se emplea principalmente como una herramienta de descubrimiento e inspiración para el diseño de nuevos péptidos, más que como una estrategia de producción masiva (Wang et al., 2022).

Adicionalmente, la creciente crisis mundial asociada con la resistencia bacteriana ha impulsado el desarrollo de estrategias computacionales para la identificación, predicción y diseño racional de péptidos antimicrobianos. En este campo, la bioinformática y la inteligencia artificial han adquirido un papel central, ya que permiten analizar grandes volúmenes de información, identificar patrones estructurales y predecir la actividad antimicrobiana de nuevas secuencias. Bases de datos especializadas como APD3, DRAMP y DBAASP recopilan información sobre secuencias, propiedades fisicoquímicas, estructuras, espectros de actividad y datos biológicos de péptidos antimicrobianos, constituyendo recursos fundamentales para el entrenamiento y validación de modelos predictivos (Zuo et al., 2026).

Los enfoques computacionales recientes emplean diferentes estrategias de codificación para transformar las secuencias de aminoácidos en representaciones numéricas compatibles con algoritmos de predicción. Entre estas estrategias se incluyen descriptores basados en composición de aminoácidos, propiedades fisicoquímicas, estructura secundaria, carga, hidrofobicidad y patrones de distribución molecular. Estos datos pueden ser procesados mediante algoritmos clásicos de aprendizaje automático, redes neuronales profundas y modelos generativos avanzados. En particular, las técnicas de *deep learning* han mostrado mejoras significativas en precisión, capacidad predictiva y eficiencia para identificar candidatos con potencial antimicrobiano. Asimismo, los modelos generativos, incluidas las redes generativas antagónicas, permiten proponer nuevas secuencias con propiedades optimizadas.

A pesar de sus ventajas, estas herramientas presentan desafíos importantes, entre ellos la baja interpretabilidad de algunos modelos, el desbalance de datos, la limitada disponibilidad de información experimental estandarizada y la dificultad para integrar variables biológicas multidimensionales, como toxicidad, estabilidad, selectividad y mecanismo de acción. Sin embargo, los métodos computacionales representan una alternativa eficiente y de menor costo frente al cribado experimental tradicional, ya que

permiten acelerar el descubrimiento, priorización y diseño racional de nuevos péptidos antimicrobianos con potencial aplicación frente a infecciones resistentes (Zuo et al., 2026).

5.3.3. FUNCIONES BIOLÓGICAS Y RELEVANCIA CLÍNICA

Los péptidos desempeñan funciones biológicas esenciales en los organismos vivos y actúan como intermediarios funcionales entre los aminoácidos individuales y las proteínas completas. Debido a su tamaño reducido, diversidad estructural y capacidad de interacción específica con blancos moleculares, participan en procesos fisiológicos clave, como la regulación homeostática, la señalización celular, la respuesta inmune, el metabolismo y la comunicación intercelular. Entre sus funciones más relevantes se encuentra su acción como hormonas, factores de crecimiento, neurotransmisores, ligandos de canales iónicos, reguladores enzimáticos y agentes antiinfecciosos (Wang et al., 2022).

Un ejemplo ampliamente conocido es la insulina, hormona peptídica fundamental en la regulación del metabolismo de la glucosa. Otros péptidos actúan como mediadores de crecimiento, diferenciación celular, reparación tisular o modulación neuroendocrina. Asimismo, los péptidos bioactivos derivados de proteínas alimentarias pueden ejercer actividades antihipertensivas, antioxidantes, antimicrobianas, inmunomoduladoras, opiáceas y moduladoras del metabolismo. Estos péptidos pueden liberarse durante la digestión gastrointestinal, la fermentación o el procesamiento tecnológico de alimentos, y algunos ejercen su efecto mediante la inhibición de enzimas específicas, como la enzima convertidora de angiotensina, relacionada con la regulación de la presión arterial (Ji et al., 2023).

Los péptidos bioactivos desempeñan un papel fundamental en numerosos procesos fisiológicos debido a su alta especificidad molecular y capacidad de interacción con diferentes

receptores celulares. Como se observa en la Figura 4, estos compuestos participan en funciones hormonales, inmunológicas y reguladoras, además de presentar un amplio potencial terapéutico en diversas áreas biomédicas.

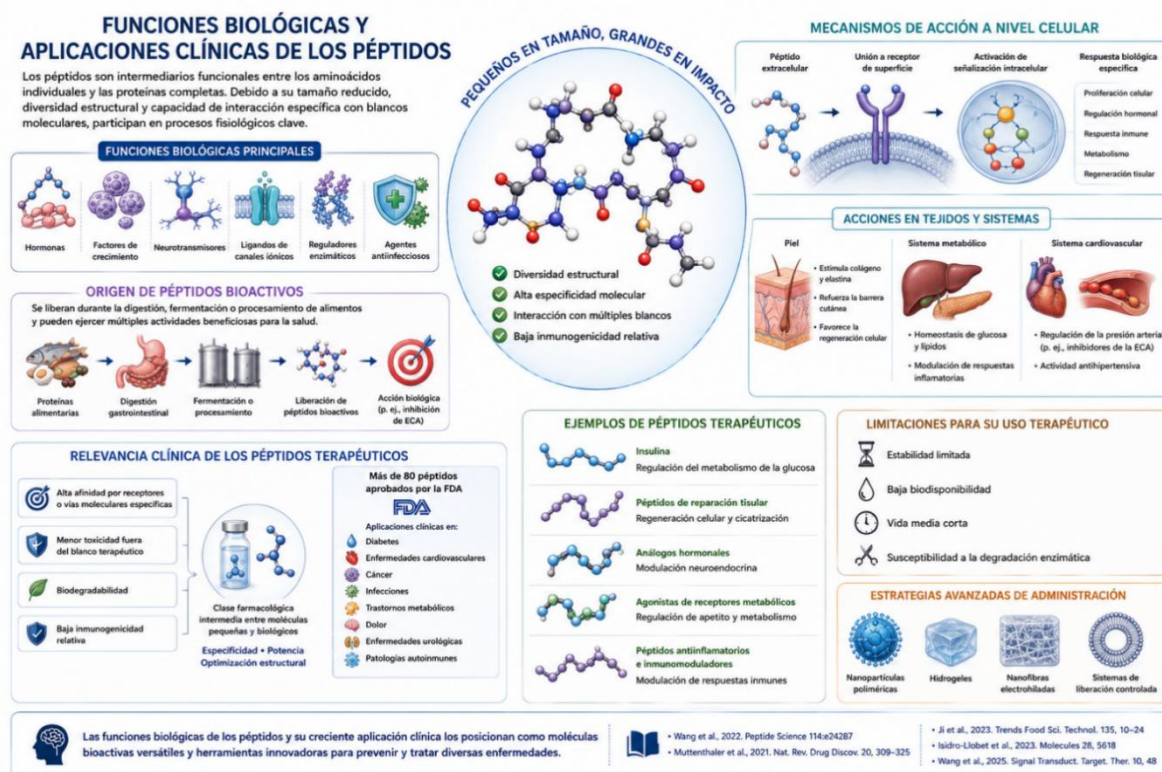


Figura 4. Funciones biológicas y clínicas de los péptidos bioactivos, destacando sus principales mecanismos de acción y estrategias avanzadas de administración para mejorar su estabilidad y eficacia (Adaptado de Wang et al., 2022; Muttenthaler et al., 2021; Isidro-Llobet et al., 2023; Ji et al., 2023; Wang et al., 2025).

A nivel celular, los péptidos pueden funcionar como mensajeros extracelulares capaces de unirse a receptores de superficie y activar rutas de señalización intracelular con elevada afinidad y especificidad. Esta propiedad los aproxima funcionalmente a las proteínas terapéuticas, aunque con ventajas asociadas a su menor tamaño, mayor facilidad de modificación estructural y versatilidad farmacológica (Muttenthaler et al., 2021). En tejidos como la piel, determinados péptidos pueden estimular la producción de colágeno y elastina,

reforzar la barrera cutánea y favorecer procesos de regeneración celular. En el contexto metabólico, otros péptidos participan en la regulación de la homeostasis de glucosa y lípidos, así como en la modulación de respuestas inflamatorias (Isidro-Llobet et al., 2023).

La relevancia clínica de los péptidos, particularmente de los péptidos terapéuticos, ha aumentado de forma significativa en las últimas décadas. Actualmente, se consideran una clase farmacológica intermedia entre las moléculas pequeñas y los biológicos de gran tamaño, ya que combinan especificidad molecular, actividad biológica potente y posibilidades de optimización estructural. Entre sus principales ventajas destacan la elevada afinidad por receptores o vías moleculares específicas, menor toxicidad fuera del blanco terapéutico, biodegradabilidad y baja inmunogenicidad relativa. Estas características los convierten en candidatos atractivos para tratamientos dirigidos, terapias crónicas y aplicaciones de medicina de precisión (Wang et al., 2025).

En la actualidad, más de 80 péptidos han sido aprobados por la FDA para diversas aplicaciones clínicas, incluyendo diabetes, enfermedades cardiovasculares, cáncer, infecciones, trastornos metabólicos, dolor, enfermedades urológicas y patologías autoinmunes (Wang et al., 2022; Muttenthaler et al., 2021). Entre los ejemplos de interés se encuentran péptidos relacionados con la reparación tisular, análogos hormonales, agonistas de receptores metabólicos y secuencias diseñadas para modular procesos inflamatorios o inmunológicos. Además, los avances recientes en el desarrollo de péptidos dirigidos a enfermedades metabólicas, cáncer, infecciones virales y procesos inflamatorios han ampliado su potencial terapéutico y han fortalecido su papel como herramientas innovadoras para prevenir o modificar la progresión de diversas patologías (Ji et al., 2023; Isidro-Llobet et al., 2023).

En conjunto, las funciones biológicas de los péptidos y su creciente aplicación clínica evidencian su importancia como moléculas bioactivas versátiles. No obstante, su uso

terapéutico aún enfrenta limitaciones relacionadas con estabilidad, biodisponibilidad, vida media y susceptibilidad a la degradación enzimática, lo que justifica el desarrollo de estrategias avanzadas de administración, como sistemas nanoparticulados, hidrogeles y nanofibras electrohiladas.

5.4. PÉPTIDOS ANTIMICROBIANOS (AMPs)

Los péptidos antimicrobianos, conocidos como AMPs por sus siglas en inglés, constituyen una familia diversa de moléculas bioactivas que desempeñan un papel fundamental en los sistemas de defensa de organismos procariotas, plantas, animales y seres humanos. A lo largo de la evolución, estos péptidos han actuado como componentes esenciales de la inmunidad innata, proporcionando una primera línea de defensa frente a microorganismos patógenos. En los últimos años, la necesidad de desarrollar alternativas frente a la resistencia antimicrobiana, junto con los avances en síntesis peptídica, modificación química, bioingeniería y diseño computacional, ha impulsado de manera significativa la investigación sobre nuevos AMPs con potencial terapéutico (Toledo et al., 2026).

Los AMPs representan una estrategia innovadora para combatir patógenos resistentes, debido a que presentan mecanismos de acción diferentes a los de muchos antibióticos convencionales. Estas moléculas pueden actuar mediante la alteración de membranas microbianas, la interferencia con procesos intracelulares esenciales o la modulación de la respuesta inmune del huésped. Esta diversidad de mecanismos puede reducir la probabilidad de aparición de resistencia, especialmente cuando se compara con antibióticos dirigidos a un único blanco molecular (Toledo et al., 2026).

Desde el punto de vista estructural, los AMPs suelen ser péptidos pequeños, generalmente con menos de 50 aminoácidos, y se caracterizan por presentar una elevada

proporción de residuos catiónicos, hidrofóbicos y anfipáticos. Su carga positiva, comúnmente en el rango de +2 a +9, favorece la interacción electrostática con las membranas microbianas, que suelen estar cargadas negativamente. Al mismo tiempo, sus regiones hidrofóbicas facilitan la inserción en la bicapa lipídica, lo que puede conducir a la desestabilización de la membrana, formación de poros o lisis celular. Esta combinación de carga catiónica y anfipaticidad constituye una de las bases moleculares de su actividad antimicrobiana (Oliveira Júnior et al., 2025; Luong et al., 2022).

Los AMPs presentan una actividad biológica de amplio espectro, que puede incluir acción frente a bacterias Gram positivas y Gram negativas, hongos, virus e incluso células cancerosas. En muchos casos, su actividad bactericida se manifiesta rápidamente, con efectos observables entre 15 minutos y 1 hora para una proporción significativa de estos péptidos. Además de su acción antimicrobiana directa, los AMPs pueden ejercer funciones inmunomoduladoras, como estimular la respuesta inmune para favorecer la eliminación de patógenos o atenuar procesos inflamatorios exacerbados. Esta doble función, antimicrobiana e inmunorreguladora, refuerza su interés como candidatos terapéuticos en infecciones, heridas crónicas y otras condiciones asociadas con inflamación e infección persistente (Oliveira Júnior et al., 2025; Luong et al., 2022).

5.4.1. DIVERSIDAD Y CLASIFICACIÓN DE LOS PÉPTIDOS ANTIMICROBIANOS

Los AMPs exhiben una notable diversidad en cuanto a origen, composición, estructura y función biológica. Miles de estos péptidos han sido identificados y catalogados en bases de datos bioinformáticas especializadas, lo que evidencia su amplia distribución en la naturaleza y su importancia como componentes de los sistemas de defensa innata en procariotas, plantas y animales (Luong et al., 2022).

Según su procedencia, los AMPs pueden clasificarse en péptidos de origen animal, vegetal, microbiano o sintético. Entre los AMPs de mamíferos, aves y peces destacan las

defensinas y catelicidinas. Las defensinas son péptidos ricos en cisteína, generalmente estabilizados por puentes disulfuro y con estructuras tipo lámina β . Las catelicidinas, por su parte, suelen presentar conformaciones lineales con tendencia a formar estructuras α -helicoidales; un ejemplo ampliamente estudiado es LL-37, el único miembro de la familia de catelicidinas identificado en humanos. Los anfibios constituyen una de las fuentes naturales más abundantes de AMPs, especialmente a partir de secreciones cutáneas, donde se han identificado familias como magaininas, brevininas y dermaseptinas. Muchos de estos péptidos adoptan conformaciones α -helicoidales anfipáticas al interactuar con membranas biológicas (Luong et al., 2022).

Asimismo, se han identificado AMPs en insectos, plantas y microorganismos. Entre los péptidos de insectos se encuentran cecropinas y melitina, mientras que en plantas predominan numerosos péptidos estabilizados por puentes disulfuro. En microorganismos se han descrito péptidos antimicrobianos como nisina y plectasina, con actividad relevante frente a bacterias Gram positivas. Además, el desarrollo de péptidos sintéticos y semisintéticos ha ampliado considerablemente la diversidad estructural de los AMPs, permitiendo modificar secuencias naturales o diseñar nuevas moléculas con mayor estabilidad, selectividad y potencia antimicrobiana (Luong et al., 2022).

Desde el punto de vista estructural, los AMPs ribosomales pueden agruparse principalmente en cuatro categorías: péptidos lineales extendidos, péptidos α -helicoidales, péptidos con estructuras β y péptidos mixtos α/β . Los péptidos lineales extendidos suelen ser ricos en aminoácidos como prolina, arginina, triptófano o glicina, y pueden actuar mediante mecanismos que no dependen exclusivamente de la disrupción de membranas. Los péptidos α -helicoidales son generalmente anfipáticos y adoptan esta conformación al interactuar con ambientes lipídicos. Los péptidos β -estructurados suelen estar estabilizados por puentes disulfuro, lo que les confiere mayor rigidez y resistencia frente a la degradación. Finalmente,

los péptidos mixtos α/β combinan elementos estructurales que pueden favorecer interacciones complejas con membranas o blancos intracelulares (Luong et al., 2022).

La diversidad funcional de los AMPs también es considerable. Además de su actividad frente a bacterias, hongos, virus y células cancerosas, muchos de ellos presentan propiedades inmunomoduladoras, antiinflamatorias, antioxidantes y promotoras de la cicatrización. Algunos AMPs también pueden interferir con la formación de biopelículas o secuestrar metales esenciales para el crecimiento microbiano, limitando así la supervivencia de los patógenos. Esta multifuncionalidad, junto con su acción rápida y su menor tendencia relativa a inducir resistencia, posiciona a los AMPs como candidatos prometedores para el desarrollo de nuevas terapias antimicrobianas y sistemas avanzados de administración, como las nanofibras electrohiladas (Luong et al., 2022).

5.4.2. MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS AMPS

Los péptidos antimicrobianos presentan una amplia diversidad de mecanismos de acción e interacción con diferentes dianas moleculares. Esta versatilidad contribuye a su potencial terapéutico y se asocia con una menor probabilidad de inducir resistencia microbiana, en comparación con antimicrobianos convencionales dirigidos a un único blanco celular. Aunque el mecanismo más reconocido es la alteración de la membrana bacteriana, diversos AMPs también pueden actuar sobre blancos intracelulares, procesos metabólicos, rutas de plegamiento proteico, enzimas bacterianas y mecanismos de división celular (Oliveira Júnior et al., 2025). Como se observa en la Figura 5, estos compuestos pueden actuar tanto sobre la membrana bacteriana como sobre diferentes procesos intracelulares esenciales para la supervivencia microbiana.

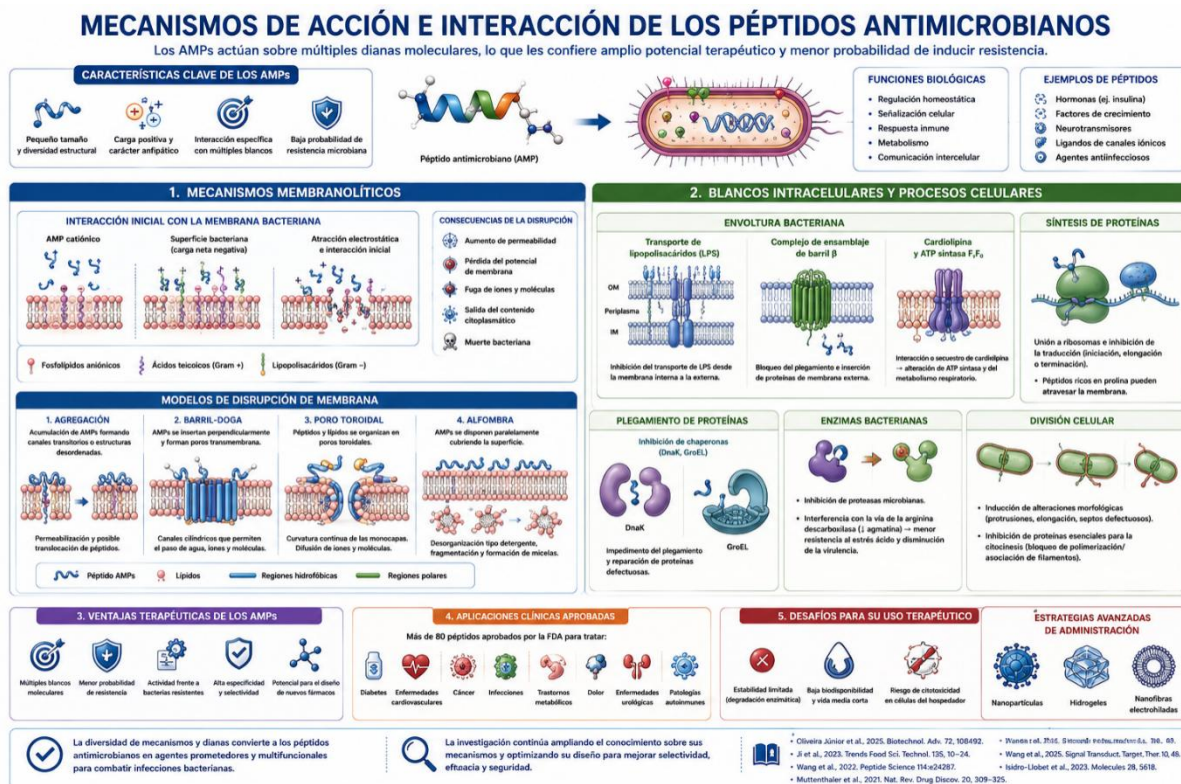


Figura 5. Mecanismos de acción e interacción de los péptidos antimicrobianos (AMPs), destacando sus características estructurales, interacción con la membrana bacteriana, alteración de procesos intracelulares, ventajas terapéuticas, aplicaciones clínicas emergentes, desafíos para su uso y estrategias avanzadas de administración para mejorar su estabilidad y eficacia terapéutica (Adaptado de Oliveira Júnior et al., 2025; Ji et al., 2023; Wang et al., 2022; Muttenthaler et al., 2021; Wang et al., 2025; Isidro-Llobet et al., 2023).

El mecanismo membranólítico depende principalmente de las diferencias fisicoquímicas entre las membranas bacterianas y las células del hospedador. Las superficies bacterianas suelen presentar carga neta negativa debido a la presencia de fosfolípidos aniónicos, ácidos teicoicos en bacterias Gram positivas y lipopolisacáridos en bacterias Gram negativas. En contraste, muchos AMPs poseen carga positiva y carácter anfipático, lo que favorece su interacción electrostática inicial con la superficie microbiana. Además, la curvatura espontánea de la membrana bacteriana, determinada por la composición y

geometría de los lípidos, influye en la inserción, orientación y capacidad disruptiva de estos péptidos sobre la bicapa lipídica (Oliveira Júnior et al., 2025).

La disrupción de la integridad de la membrana se inicia cuando los AMPs catiónicos interactúan con moléculas aniónicas presentes en la superficie bacteriana, especialmente con los lipopolisacáridos de bacterias Gram negativas. Estas interacciones desestabilizan la membrana y pueden provocar aumento de permeabilidad, pérdida del potencial de membrana, fuga de iones y salida del contenido citoplasmático. Para explicar este proceso se han propuesto varios modelos, entre los que destacan los modelos de agregación, barril-doga, poro toroidal y alfombra. En general, estos mecanismos se activan cuando la acumulación de péptidos sobre la membrana alcanza una concentración crítica, estrechamente relacionada con la actividad antimicrobiana observada (Oliveira Júnior et al., 2025).

En el modelo de agregación, los péptidos se acumulan en la membrana y forman canales transitorios o estructuras desordenadas de tamaño y duración variables. Estas organizaciones pueden facilitar tanto la permeabilización de la bicapa como la translocación de los péptidos hacia el interior celular. En este mecanismo, los AMPs pueden asociarse con lípidos y reorganizarse en complejos similares a micelas, lo que contribuye a la desestabilización de la membrana bacteriana.

El modelo barril-doga plantea que los AMPs se insertan perpendicularmente en la membrana y se organizan formando poros transmembrana. Inicialmente, los péptidos se acumulan sobre la superficie bacteriana hasta alcanzar una concentración umbral. Posteriormente, se insertan en el núcleo hidrofóbico de la bicapa, de modo que sus regiones hidrofóbicas interactúan con las colas lipídicas, mientras que sus regiones polares orientan el interior del poro. Esta disposición genera canales cilíndricos que permiten el paso de agua,

iones y otras moléculas, alterando la homeostasis celular y conduciendo finalmente a la muerte bacteriana (Oliveira Júnior et al., 2025).

En el modelo de poro toroidal, la interacción entre los AMPs y los lípidos induce una curvatura continua de las monocapas lipídicas, de manera que tanto los péptidos como los grupos polares de los fosfolípidos forman la pared del poro. Este mecanismo depende de la composición de lipopolisacáridos y fosfolípidos presentes en la membrana bacteriana. A medida que aumenta la concentración de péptidos, puede ocurrir la translocación desde la monocapa externa hacia la interna, ya sea mediante poros transitorios o por mecanismos que no requieren poros permanentes. La formación de estas estructuras facilita la difusión de iones y moléculas, altera la homeostasis celular y favorece la muerte microbiana (Oliveira Júnior et al., 2025).

El modelo alfombra es uno de los mecanismos más citados para explicar la ruptura de membranas inducida por AMPs. En este caso, los péptidos se disponen paralelamente sobre la superficie bacteriana, cubriéndola de manera similar a una alfombra. Cuando la concentración superficial alcanza un umbral crítico, se producen cambios en la fluidez y permeabilidad de la membrana. Las regiones hidrofóbicas de los AMPs interactúan con las colas lipídicas, mientras que sus regiones polares se asocian con los grupos polares de los fosfolípidos. Finalmente, la membrana se desorganiza mediante un proceso similar al efecto detergente, que puede culminar en fragmentación de la bicapa y formación de micelas (Oliveira Júnior et al., 2025).

Aunque la alteración de membranas constituye el mecanismo de acción más estudiado, esta actividad también puede asociarse con citotoxicidad hacia células del hospedador, debido a la naturaleza anfipática de los AMPs y su posible interacción con membranas de mamíferos. Por ello, la investigación reciente ha explorado otros blancos celulares que podrían permitir mecanismos más selectivos. Entre estas dianas se encuentran

proteínas y ácidos nucleicos implicados en procesos esenciales como la biogénesis de membranas, replicación del ADN, transcripción, traducción, metabolismo energético, plegamiento proteico y división celular (Oliveira Júnior et al., 2025).

Entre los blancos relacionados con la envoltura bacteriana destacan el sistema de transporte de lipopolisacáridos y el complejo de ensamblaje de proteínas de barril β . El sistema de transporte de lipopolisacáridos participa en el traslado de estas moléculas desde la membrana interna hacia la membrana externa de bacterias Gram negativas; su inhibición compromete la integridad de la envoltura celular y puede conducir a la muerte bacteriana. De forma similar, el complejo de ensamblaje de barril β interviene en el plegamiento e inserción de proteínas de la membrana externa, por lo que su bloqueo altera la biogénesis de esta estructura. Otro blanco de interés es la cardiolipina, un fosfolípido bacteriano asociado con proteínas clave como la ATP sintasa F_1F_0 . La captación o alteración de cardiolipina por ciertos péptidos puede modificar la actividad de esta enzima y afectar el metabolismo respiratorio bacteriano (Oliveira Júnior et al., 2025).

La exploración de blancos intracelulares también ha ampliado el conocimiento sobre los mecanismos de acción de los AMPs. Algunos péptidos ricos en prolina pueden atravesar la membrana bacteriana e inhibir la síntesis proteica mediante su unión a los ribosomas, bloqueando diferentes etapas de la traducción. Además, se ha propuesto el diseño de péptidos capaces de interferir con la organización de ácidos nucleicos y con procesos asociados a la transcripción y traducción. Estas interacciones sugieren que ciertos AMPs pueden actuar más allá de la membrana, afectando funciones celulares esenciales para la supervivencia bacteriana (Oliveira Júnior et al., 2025).

El plegamiento de proteínas constituye otro blanco intracelular relevante. Diversos AMPs derivados de insectos pueden interferir con rutas de plegamiento proteico mediante la inhibición de chaperonas bacterianas como DnaK y GroEL. Algunos de estos péptidos

inducen el cierre persistente de la cavidad de unión de DnaK, impidiendo la reparación y el plegamiento adecuado de proteínas defectuosas. Debido a que determinados péptidos no actúan sobre la proteína homóloga humana HSP70, este mecanismo puede ofrecer una mayor selectividad celular y contribuir a reducir la toxicidad hacia células del hospedador (Oliveira Júnior et al., 2025).

Los AMPs también pueden inhibir enzimas bacterianas esenciales. Algunos péptidos bloquean proteasas microbianas mediante la formación de complejos no covalentes, mientras que otros interfieren con la vía de la arginina descarboxilasa y con proteínas adicionales de *Escherichia coli*. La inhibición de esta ruta reduce la conversión de arginina en agmatina, un metabolito importante para la resistencia bacteriana frente al estrés ácido. Como resultado, disminuye la capacidad de supervivencia de las bacterias en ambientes hostiles y se limita su potencial patogénico (Oliveira Júnior et al., 2025).

Finalmente, algunos AMPs pueden afectar la división celular bacteriana. Se ha observado que ciertos péptidos inducen alteraciones morfológicas, como protrusiones en regiones críticas de división, elongación celular y formación de planos de división defectuosos. Otros AMPs inhiben proteínas esenciales para la citocinesis, bloqueando procesos como la polimerización o asociación de filamentos requeridos para la formación del aparato de división. En conjunto, la diversidad de dianas y mecanismos de acción de los AMPs evidencia su potencial como agentes antimicrobianos multifuncionales y como base para el diseño de nuevas moléculas capaces de actuar sobre múltiples objetivos bacterianos de manera simultánea (Oliveira Júnior et al., 2025).

5.4.3. PRODUCCIÓN DE PEPTIDOS ANTIMICROBIANOS COMERCIALES

La producción a gran escala de péptidos antimicrobianos constituye uno de los principales desafíos para su transferencia hacia aplicaciones clínicas, veterinarias, agrícolas e industriales. Aunque los AMPs presentan un elevado potencial terapéutico, su desarrollo comercial depende de la disponibilidad de métodos de producción eficientes, reproducibles, económicamente viables y compatibles con los estándares de calidad requeridos para cada aplicación. En la actualidad, las principales estrategias de obtención incluyen la síntesis química y la producción recombinante o microbiana (Luong et al., 2022).

La síntesis química, particularmente la síntesis peptídica en fase sólida, permite obtener AMPs con alto control sobre la secuencia, pureza y modificaciones estructurales. Esta estrategia ofrece ventajas importantes, como menor tiempo de desarrollo, facilidad relativa para introducir aminoácidos no canónicos, modificaciones terminales o ciclaciones, y procesos de purificación más directos en comparación con algunos sistemas biológicos. Estas características la convierten en una opción especialmente relevante para péptidos destinados a aplicaciones humanas, donde se requieren altos estándares de pureza, trazabilidad y control estructural (Luong et al., 2022).

Sin embargo, la síntesis química también presenta limitaciones significativas. Entre ellas se encuentran los altos costos de producción, especialmente para secuencias largas o complejas, la disminución del rendimiento conforme aumenta la longitud peptídica y el uso de solventes orgánicos que pueden generar impactos ambientales. Además, ciertos AMPs con elevada hidrofobicidad o tendencia a la agregación pueden ser difíciles de sintetizar y purificar, lo que restringe su escalamiento industrial (Luong et al., 2022).

Por otra parte, la producción recombinante o microbiana representa una alternativa atractiva para reducir costos y mejorar la sostenibilidad del proceso. Esta estrategia emplea microorganismos hospedadores, como bacterias o levaduras, para expresar péptidos de

interés mediante ingeniería genética. Su principal ventaja es la posibilidad de producir AMPs en sistemas biológicos de mayor rendimiento, con menor dependencia de reactivos químicos costosos y una reducción potencial del impacto ambiental. Por ello, se considera una opción relevante para aplicaciones en las que se requiere producción a gran escala y costos más bajos, como el uso veterinario, la protección de cultivos agrícolas o el desarrollo de promotores de crecimiento animal (Luong et al., 2022).

No obstante, la producción recombinante también presenta desafíos técnicos importantes. La expresión elevada de AMPs puede resultar tóxica para los microorganismos hospedadores debido a la propia actividad antimicrobiana de estos péptidos. Esta toxicidad puede reducir el crecimiento celular, disminuir el rendimiento final y dificultar la recuperación del producto. Además, los procesos de purificación suelen ser más complejos y pueden requerir estrategias adicionales, como expresión en forma de proteínas de fusión, cuerpos de inclusión o sistemas inducibles. En el caso de bacterias Gram negativas, también debe considerarse el riesgo de contaminación con endotoxinas, especialmente cuando el producto está destinado a aplicaciones biomédicas (Luong et al., 2022).

En conjunto, la selección del método de producción depende del tipo de AMP, la escala requerida, el costo permitido, el grado de pureza necesario y la aplicación final. De acuerdo con Luong et al. (2022), la síntesis química resulta más adecuada para aplicaciones humanas que demandan alta pureza y modificaciones específicas, mientras que la producción recombinante puede ser más apropiada para aplicaciones veterinarias, agrícolas o industriales, donde el equilibrio entre costo, rendimiento y eficacia es un factor determinante.

5.4.4. PEPTIDOS ANTIMICROBIANOS EN INNOVACIONES TERAPÉUTICAS

Aunque los péptidos antimicrobianos han demostrado una marcada actividad antimicrobiana en ensayos *in vitro*, su desempeño en condiciones *in vivo* puede verse limitado por diversos factores fisiológicos. Entre las principales restricciones se encuentran la elevada fuerza iónica de los fluidos biológicos, la susceptibilidad a la degradación por proteasas y las interacciones con proteínas séricas, como la albúmina. Estas condiciones pueden reducir la estabilidad, biodisponibilidad y actividad antimicrobiana de los AMPs, dificultando su traslación clínica. Además, algunos péptidos pueden presentar efectos citotóxicos o hemolíticos a concentraciones terapéuticas, lo que resalta la necesidad de desarrollar estrategias que mejoren su estabilidad, selectividad y perfil de seguridad sin comprometer su eficacia antimicrobiana (Oliveira Júnior et al., 2025).

A pesar de estas limitaciones, los AMPs continúan siendo considerados una de las alternativas más prometedoras frente al creciente problema de la resistencia antimicrobiana. Su potencial terapéutico se fundamenta en la diversidad de mecanismos de acción que presentan, los cuales incluyen la alteración de la integridad de la membrana bacteriana mediante formación de poros, así como la inhibición de procesos intracelulares esenciales, entre ellos la síntesis proteica, la replicación de ADN y ARN, la biosíntesis de la pared celular y el plegamiento de proteínas. Esta capacidad de actuar sobre múltiples blancos moleculares puede reducir la probabilidad de aparición de resistencia y ampliar su espectro de actividad frente a microorganismos patógenos (Oliveira Júnior et al., 2025).

Con el propósito de superar los desafíos asociados con la administración de AMPs, se han desarrollado diversas estrategias basadas en nanotecnología y biomateriales. Entre ellas, las nanopartículas lipídicas han emergido como plataformas prometedoras para la protección y liberación controlada de estos péptidos. La encapsulación de AMPs en sistemas lipídicos puede protegerlos frente a la degradación enzimática, mejorar su biodisponibilidad y favorecer una liberación sostenida y localizada del agente antimicrobiano. Asimismo, esta estrategia permite aumentar la permanencia del péptido en el sitio de acción, reducir la

exposición sistémica y disminuir la probabilidad de efectos adversos, lo que podría incrementar la eficacia terapéutica frente a infecciones causadas por patógenos multirresistentes (Toledo et al., 2026).

Las nanopartículas lipídicas también han mostrado potencial para mejorar la actividad de los AMPs frente a biopelículas bacterianas, una de las principales barreras en el tratamiento de infecciones crónicas. Algunos péptidos, como LL-37, no solo ejercen actividad antimicrobiana directa, sino que también presentan propiedades inmunomoduladoras y promotoras de la regeneración tisular. La combinación de estas funciones biológicas con sistemas nanotecnológicos de liberación permite potenciar su actividad y ampliar su utilidad clínica, especialmente en infecciones cutáneas, heridas crónicas y lesiones de difícil manejo (Toledo et al., 2026).

Otra innovación relevante en el campo de la medicina preventiva es el uso de AMPs como recubrimientos antimicrobianos en superficies biomédicas y dispositivos médicos. Estas estrategias buscan prevenir la adhesión bacteriana y la formación de biopelículas en implantes, catéteres, prótesis y otros materiales empleados en el ámbito sanitario. La incorporación de péptidos antimicrobianos en la superficie de estos dispositivos permite generar una barrera activa frente a microorganismos, reduciendo el riesgo de infecciones asociadas a la atención médica y contribuyendo a mejorar la seguridad del paciente (Wouters et al., 2025).

Los recubrimientos basados en AMPs representan una aproximación preventiva particularmente atractiva, ya que proporcionan protección localizada en la interfaz entre el biomaterial y el tejido huésped. Además, estas estrategias aprovechan los mecanismos naturales de defensa de los péptidos antimicrobianos para limitar la colonización microbiana desde las etapas iniciales de la infección. En consecuencia, los AMPs no solo destacan como agentes terapéuticos para el tratamiento de infecciones establecidas, sino también como

herramientas preventivas capaces de disminuir la incidencia de infecciones relacionadas con dispositivos médicos y procedimientos clínicos (Wouters et al., 2025).

En este contexto, los sistemas de liberación basados en biomateriales, como nanopartículas, liposomas, hidrogeles y nanofibras electrohiladas, constituyen plataformas prometedoras para mejorar la estabilidad, selectividad y eficacia de los AMPs. Particularmente, las nanofibras electrohiladas ofrecen ventajas relevantes para aplicaciones biomédicas, debido a su elevada área superficial, porosidad, capacidad de carga y similitud estructural con la matriz extracelular. Estas características permiten diseñar sistemas de administración localizada y liberación controlada, lo que resulta especialmente útil en el tratamiento de heridas infectadas, prevención de biopelículas y regeneración tisular.

5.5. FUNDAMENTOS DE LA TECNOLOGÍA DE ELECTROHILADO

El electrohilado es una técnica electrodinámica ampliamente utilizada para la producción de fibras poliméricas con diámetros en escala micro- y nanométrica. El proceso se basa en la aplicación de un campo eléctrico de alto voltaje, generalmente entre 10 y 30 kV, sobre una solución o fundido polimérico. Bajo estas condiciones, las fuerzas electrostáticas inducidas superan la tensión superficial del fluido, generando un chorro cargado que se estira progresivamente durante su trayectoria hacia un colector. A medida que el chorro avanza, el disolvente se evapora y se forman fibras sólidas, continuas y altamente porosas (Wang et al., 2025; Ji et al., 2024).

El proceso inicia con la formación del cono de Taylor en la punta de la aguja. Cuando la intensidad del campo eléctrico alcanza un valor crítico, el menisco de la solución se deforma y emite un chorro fino y cargado. Inicialmente, este chorro sigue una trayectoria relativamente recta; posteriormente, experimenta inestabilidades de flexión o whipping, que favorecen su elongación, adelgazamiento y solidificación. El resultado es una red de fibras con elevada

relación área superficial/volumen, alta porosidad y arquitectura tridimensional ajustable, características que dependen de variables como la concentración del polímero, viscosidad, conductividad, tensión superficial, voltaje aplicado, distancia aguja-colector, velocidad de flujo, humedad y temperatura ambiental.

Una de las principales ventajas del electrohilado en aplicaciones biomédicas es la capacidad de generar matrices fibrosas que imitan parcialmente la organización estructural de la matriz extracelular. Este mimetismo favorece procesos como adhesión, proliferación, migración y diferenciación celular, lo que convierte a las nanofibras electrohiladas en plataformas atractivas para ingeniería tisular, cicatrización de heridas, liberación de fármacos y administración de biomoléculas terapéuticas, incluidos péptidos y proteínas (Teng et al., 2025).

En el contexto de la administración de péptidos terapéuticos y péptidos antimicrobianos, el electrohilado ofrece ventajas particulares. Las nanofibras pueden actuar como reservorios capaces de proteger los péptidos frente a la degradación, mejorar su estabilidad local y modular su liberación en función de la composición polimérica y de la arquitectura de la fibra. Además, la posibilidad de emplear polímeros biodegradables y biocompatibles permite diseñar sistemas adecuados para aplicaciones tópicas, implantables o regenerativas.

Existen diferentes configuraciones de electrohilado que permiten optimizar la incorporación de compuestos bioactivos. El electrohilado convencional permite distribuir el péptido dentro de una matriz polimérica homogénea, mientras que el electrohilado coaxial genera fibras con estructura núcleo-cubierta, en las cuales el péptido puede localizarse en el núcleo para mejorar su protección y controlar su difusión. Por su parte, el electrohilado por emulsión permite encapsular moléculas hidrofílicas, como muchos péptidos, dentro de sistemas fibrosos a partir de emulsiones agua/aceite o aceite/agua. Estas estrategias son

útiles para reducir la liberación inicial rápida, prolongar la disponibilidad del agente terapéutico y preservar la actividad biológica de moléculas sensibles (Lian et al., 2024).

Asimismo, las nanofibras electrohiladas pueden diseñarse para responder a estímulos externos o fisiológicos, como pH, temperatura, humedad, enzimas o condiciones redox. Esta capacidad resulta especialmente relevante en el tratamiento de infecciones y heridas, donde el microambiente patológico puede presentar cambios de pH, aumento de enzimas bacterianas o inflamatorias y variaciones en la humedad local. En estos casos, los sistemas sensibles a estímulos permiten liberar el péptido antimicrobiano de manera más selectiva en el sitio afectado, aumentando la eficacia local y reduciendo la exposición sistémica (Lian et al., 2024).

En conjunto, el electrohilado constituye una tecnología versátil para el desarrollo de sistemas avanzados de administración de péptidos antimicrobianos. Su capacidad para generar matrices porosas, biomiméticas y funcionalizables permite mejorar la estabilidad, liberación controlada y actividad localizada de estos compuestos. Por ello, las nanofibras electrohiladas representan una plataforma prometedora para aplicaciones en heridas infectadas, recubrimientos biomédicos, regeneración tisular y prevención de infecciones asociadas a dispositivos médicos.

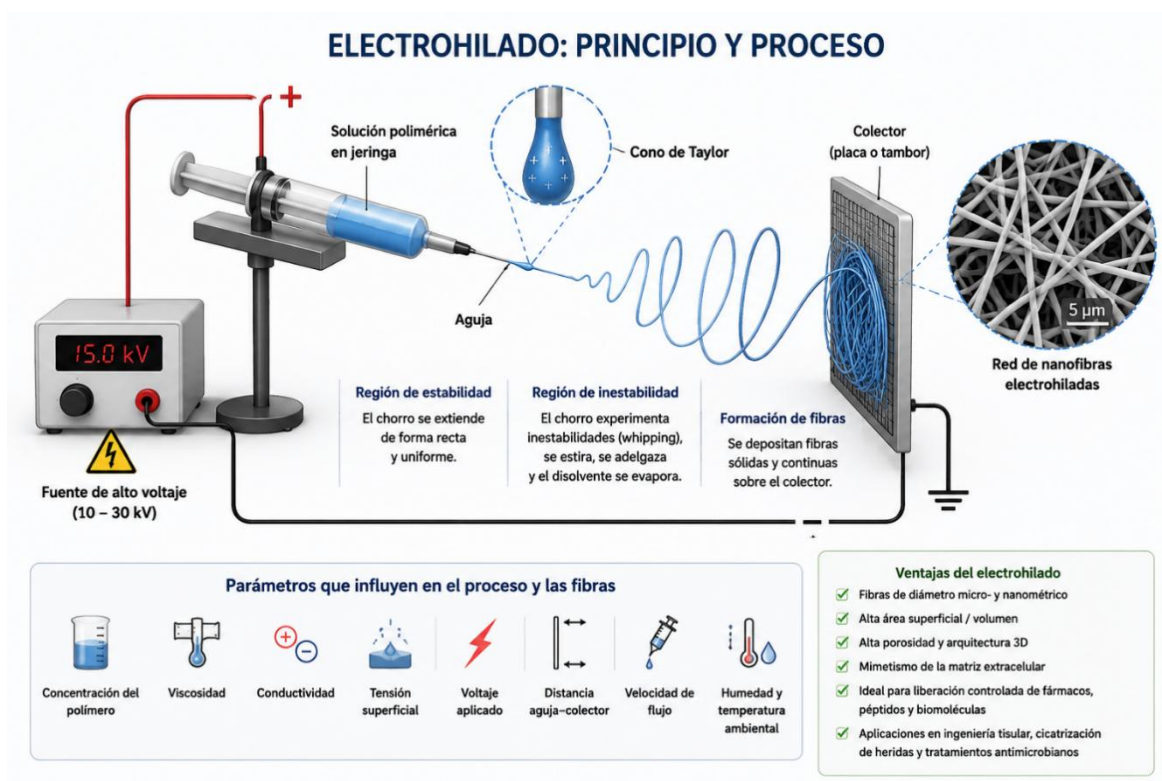


Figura 6. Ilustración esquemática del sistema de electrohilado convencional (Adaptado de Dai et al., 2025).

5.5.1. PARÁMETROS CLAVE PARA LA OPTIMIZACIÓN TERAPÉUTICA

La optimización del electrohilado para aplicaciones terapéuticas depende del control preciso de variables relacionadas con la solución polimérica, las condiciones operativas y los factores ambientales. Estos parámetros determinan propiedades críticas de las nanofibras, como diámetro, porosidad, uniformidad, morfología, capacidad de carga, biocompatibilidad, degradabilidad y perfil de liberación del agente terapéutico. En el caso de sistemas destinados a la administración de péptidos antimicrobianos, la optimización resulta especialmente relevante, ya que las condiciones de procesamiento deben preservar la actividad biológica del péptido y favorecer una liberación controlada en el sitio de acción.

Entre los factores más importantes se encuentra la composición de la solución polimérica. La concentración del polímero y la viscosidad de la solución influyen directamente en la formación del chorro y en la morfología final de las fibras. Cuando la concentración es demasiado baja, la solución no alcanza la viscoelasticidad necesaria para formar fibras continuas, lo que favorece la aparición de defectos como perlas o estructuras discontinuas. En contraste, concentraciones excesivamente altas aumentan la viscosidad, dificultan la elongación del chorro y generan fibras de mayor diámetro. Por ello, la concentración debe ajustarse de acuerdo con el peso molecular del polímero, el solvente empleado y el tipo de aplicación biomédica prevista (Ramezani et al., 2024).

La selección del polímero también es determinante para el desempeño terapéutico del sistema. Polímeros como el ácido poliláctico, la policaprolactona y el quitosano se emplean con frecuencia debido a su biocompatibilidad, capacidad de procesamiento y utilidad en aplicaciones de liberación controlada. Estos materiales pueden favorecer la adhesión celular, modular la degradación de la matriz y permitir la incorporación de antibióticos, factores de crecimiento o péptidos terapéuticos. En particular, la combinación de polímeros naturales y sintéticos permite ajustar simultáneamente propiedades mecánicas, biodegradabilidad e interacción biológica con el tejido huésped (Wang et al., 2025).

Los parámetros operativos del proceso incluyen el voltaje aplicado, la distancia entre la aguja y el colector, la velocidad de flujo y el calibre de la aguja. El voltaje aplicado genera el campo eléctrico responsable de superar la tensión superficial de la solución y formar el chorro electrohilado. En general, un aumento del voltaje puede favorecer la elongación del chorro y reducir el diámetro de las fibras; sin embargo, valores excesivos pueden generar inestabilidades, defectos morfológicos o distribución heterogénea del material. La distancia aguja-colector regula el tiempo disponible para la evaporación del solvente y la solidificación de la fibra. Si esta distancia es insuficiente, las fibras pueden depositarse húmedas o fusionarse; si es excesiva, el chorro puede perder estabilidad antes de alcanzar el colector.

La velocidad de flujo también debe controlarse cuidadosamente. Un flujo bajo favorece una evaporación adecuada del solvente y una elongación más estable del chorro, mientras que un flujo elevado puede producir fibras con defectos, mayor diámetro o liberación irregular del compuesto encapsulado. El calibre de la aguja influye en el diámetro inicial del chorro y en la estabilidad del proceso, por lo que su selección debe realizarse en función de la viscosidad de la solución, la concentración polimérica y la naturaleza del agente terapéutico incorporado.

Las condiciones ambientales, especialmente la humedad relativa y la temperatura, también modifican la morfología y funcionalidad de las nanofibras. La humedad puede inducir la formación de poros superficiales, alterar la evaporación del solvente y modificar la rugosidad de la fibra. En aplicaciones de liberación de fármacos, estas variaciones pueden emplearse estratégicamente para mejorar la permeabilidad, modular la cinética de liberación o favorecer la interacción con fluidos biológicos. La temperatura, por su parte, afecta la viscosidad de la solución, la velocidad de evaporación del solvente y la reproducibilidad del proceso. Estos factores son relevantes en el diseño de implantes, apósitos y sistemas de administración local, donde se requiere controlar tanto la morfología como la esterilidad y estabilidad del material (Tsareva et al., 2025).

Las configuraciones avanzadas de electrohilado amplían las posibilidades terapéuticas de las nanofibras. El electrohilado coaxial permite generar estructuras núcleo-cubierta, en las cuales biomoléculas sensibles, como ADN, proteínas, células madre o péptidos antimicrobianos, pueden ubicarse en el núcleo para mejorar su protección y liberación sostenida. Esta configuración es especialmente útil en terapia regenerativa y administración localizada, ya que reduce la exposición directa del agente bioactivo al ambiente externo y permite modular su difusión a través de la capa polimérica externa (Teng et al., 2025).

Un ejemplo de optimización de parámetros se observa en el electrohilado de poli(vinilpirrolidona) de bajo peso molecular. En el estudio de Zahra et al. (2024), se evaluaron soluciones de PVP de 10 000 y 55 000 g/mol con el objetivo de obtener nanofibras uniformes, libres de perlas y con morfología adecuada. Para PVP de 10 000 g/mol, las condiciones óptimas incluyeron una concentración polimérica de 80 % p/p en etanol, voltaje aplicado de 20 kV, distancia aguja-colector de 14 cm, flujo de 0,5 mL/h y aguja 25G. Para PVP de 55 000 g/mol, se identificó como óptima una concentración de 50 % p/p, manteniendo el mismo voltaje, distancia, flujo y calibre de aguja.

Estos resultados evidencian que las soluciones con menor peso molecular requieren concentraciones más altas para alcanzar la viscoelasticidad necesaria durante el electrohilado. Bajo las condiciones óptimas, se obtuvieron fibras con diámetros promedio entre 200 y 400 nm, buena uniformidad y ausencia de defectos tipo perla. Además, el uso de 20 kV y una distancia de 14 cm permitió establecer un equilibrio adecuado entre la elongación del chorro, la evaporación del solvente y la solidificación de las fibras. Este tipo de estudios demuestra la importancia de ajustar los parámetros de electrohilado de acuerdo con las propiedades fisicoquímicas del polímero y los requerimientos funcionales del sistema terapéutico (Zahra et al., 2024).

En conjunto, la optimización de los parámetros de electrohilado es esencial para diseñar nanofibras con propiedades terapéuticas reproducibles. En sistemas cargados con péptidos antimicrobianos, el control de estas variables permite mejorar la eficiencia de encapsulación, preservar la actividad biológica del péptido, modular la liberación y favorecer aplicaciones biomédicas como apósitos antimicrobianos, recubrimientos de dispositivos médicos e ingeniería de tejidos.

5.6. SISTEMAS ELECTROHILADOS PARA LA LIBERACIÓN DE PÉPTIDOS ANTIMICROBIANOS

Los sistemas electrohilados constituyen plataformas innovadoras para la liberación controlada de péptidos antimicrobianos, debido a su estructura jerárquica, elevada relación área superficial/volumen, alta porosidad, flexibilidad composicional y propiedades mecánicas ajustables. Estas características permiten diseñar matrices capaces de incorporar, proteger y liberar AMPs de manera localizada y sostenida. Además, se ha demostrado que la modificación de las características superficiales de las nanofibras puede influir significativamente en la actividad celular, incluyendo adhesión, proliferación y migración celular, aspectos fundamentales para aplicaciones en cicatrización de heridas y regeneración tisular (Dart et al., 2019).

Diversos AMPs, entre ellos LL-37, temporina L, derivados de catelicidinas y péptidos sintéticos como 17BIPHE2 y Cys-KR12, han sido incorporados en sistemas nanofibrosos electrohilados para el tratamiento de heridas crónicas, infecciones posquirúrgicas y prevención de biopelículas causadas por microorganismos multirresistentes (Feng et al., 2020; Wang et al., 2025). En estos sistemas, las nanofibras no solo actúan como vehículos de administración, sino también como matrices funcionales capaces de proporcionar soporte estructural, favorecer la interacción con el tejido y modular la liberación del agente antimicrobiano.

El uso de polímeros como quitosano y óxido de polietileno ha permitido desarrollar membranas electrohiladas con capacidad para encapsular y liberar AMPs de forma sostenida. Estas matrices han mostrado actividad antibacteriana prolongada frente a microorganismos como *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*, además de propiedades favorables de biocompatibilidad y baja citotoxicidad. Asimismo, pueden estimular procesos asociados con la cicatrización, como proliferación celular, angiogénesis y regeneración epitelial. La actividad

antimicrobiana de estos sistemas se relaciona tanto con la liberación controlada del péptido como con la naturaleza catiónica y anfipática de los AMPs, que facilita su interacción con membranas bacterianas, generando disrupción celular y muerte microbiana (Yu et al., 2021).

Un ejemplo relevante fue reportado por Gül et al., quienes desarrollaron nanofibras basadas en alcohol polivinílico funcionalizadas con los AMPs temporina 1Ta y temporina 1Tb, derivados de secreciones cutáneas de rana. Estas nanofibras fueron evaluadas frente a bacterias Gram negativas y Gram positivas, incluyendo *E. coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *S. aureus* ATCC 29213 y *Enterococcus faecalis* ATCC 29212. Los resultados mostraron que las nanofibras funcionalizadas con AMPs presentaron actividad antimicrobiana frente a los grupos bacterianos evaluados, lo que evidencia el potencial de estos sistemas como plataformas para aplicaciones antibacterianas localizadas (Gül et al., 2024).

En otro estudio, Metwally et al. sintetizaron un apósito nanofibroso de alginato de sodio/alcohol polivinílico mediante electrohilado, destinado al tratamiento de heridas infectadas. En este sistema, el péptido antimicrobiano sintético EM86 fue incorporado como alternativa terapéutica frente a cepas de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a colistina. Una vez obtenidas las nanofibras, el péptido fue añadido mediante adsorción física, estrategia que consiste en poner en contacto la matriz fibrosa con una solución del péptido para favorecer su fijación superficial sin alterar significativamente su estructura biológica. Esta aproximación, representada en la Figura 7A3, permite funcionalizar la superficie de las fibras y facilitar una liberación inicial del AMP desde la matriz nanofibrosa (Metwally et al., 2026).

Isaia et al. reportaron una matriz electrohilada compuesta por alcohol polivinílico y pectina, funcionalizada con lipopéptidos naturales producidos por *Bacillus velezensis* P34. Este sistema fue diseñado para actuar específicamente frente a *Staphylococcus aureus*. Los resultados mostraron halos de inhibición de 17 mm para el lipopéptido P34 libre y de 8 mm

para las nanofibras cargadas con P34. En este caso, la incorporación del péptido se realizó directamente en la solución polimérica antes del proceso de electrohilado, mediante una estrategia de mezcla o *blending*, representada en la Figura 7A1. Esta técnica permitió que los lipopéptidos quedaran encapsulados e integrados dentro de la matriz nanofibrosa durante la formación de las fibras. El electrohilado se llevó a cabo con un voltaje de 25 kV, una velocidad de alimentación de 0,08 mL/min y una distancia aguja-colector de 9 cm, obteniéndose nanofibras homogéneas, continuas y libres de defectos visibles (Isaia et al., 2026).

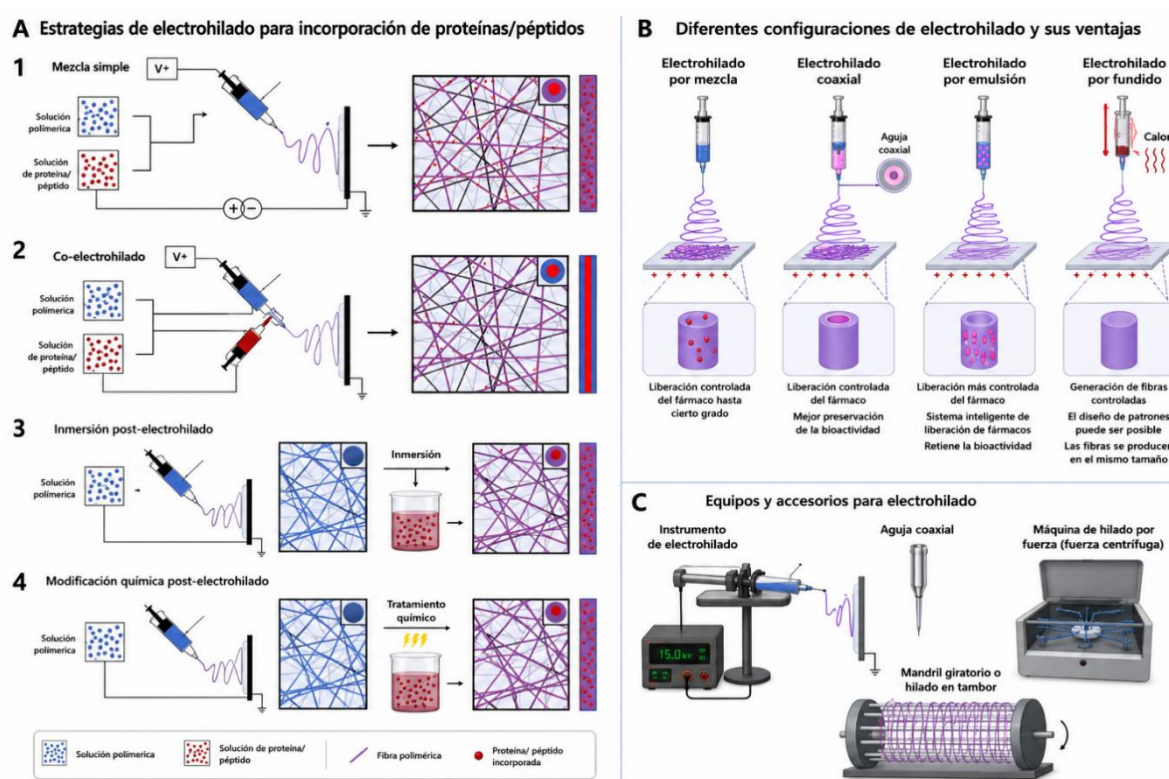


Figura 7. Estrategias y configuraciones de electrohilado para la incorporación de péptidos en nanofibras. A) Estrategias de incorporación de péptidos en nanofibras. (Adaptado de Dai et al. 2025). B) Tipos de electrohilado. (Adaptado de Tsareva et al. 2025). C) Equipos y configuraciones empleados en electrohilado. (Adaptado de Ramezani et al. 2024).

Existen diferentes estrategias para incorporar péptidos en nanofibras electrohiladas, y su elección depende del tipo de péptido, la aplicación biomédica prevista, el perfil de

liberación deseado y la estabilidad de la molécula bioactiva. Entre las estrategias más empleadas se encuentran la mezcla directa del péptido con la solución polimérica, la adsorción superficial posterior al electrohilado, la inmovilización química, el electrohilado coaxial, el electrohilado por emulsión y el uso de sistemas multicapa. Cada aproximación presenta ventajas y limitaciones particulares en términos de eficiencia de carga, estabilidad del péptido, liberación inicial, liberación sostenida, actividad antimicrobiana y complejidad del proceso.

En la Tabla 1 se presenta una comparación de las principales estrategias de incorporación de péptidos en nanofibras, considerando sus ventajas, limitaciones e implicaciones sobre el producto final. Esta comparación permite seleccionar la metodología más adecuada según los requerimientos del sistema terapéutico, especialmente en aplicaciones como apósitos antimicrobianos, recubrimientos de dispositivos médicos, prevención de biopelículas y tratamiento de heridas infectadas.

Además de las estrategias convencionales, existen modalidades emergentes de electrohilado con potencial biomédico. El electrohilado por fusión, o *melt electrospinning*, emplea polímeros fundidos en lugar de soluciones con solventes, lo que reduce el uso de compuestos orgánicos y lo convierte en una alternativa más sostenible. Sin embargo, su aplicación con péptidos puede verse limitada por la sensibilidad térmica de estas biomoléculas. Por otra parte, el electrohilado portátil o *handheld electrospinning* permite aplicar nanofibras directamente sobre la superficie afectada, favoreciendo la adaptación del material a heridas irregulares y facilitando la administración localizada en el sitio de lesión (Wang et al., 2025).

En conjunto, los sistemas electrohilados cargados con AMPs representan una estrategia prometedora para superar algunas de las principales limitaciones de estos péptidos, como su baja estabilidad, rápida degradación y limitada permanencia en el sitio de acción. La

posibilidad de modular la composición, arquitectura y funcionalización de las nanofibras permite diseñar plataformas con liberación controlada, actividad antimicrobiana sostenida y propiedades favorables para la regeneración tisular, lo que refuerza su potencial en el desarrollo de terapias avanzadas contra infecciones resistentes.

Tabla 1. Comparación entre las estrategias de incorporación de péptidos en nanofibras (Adaptado de Dai et al. (Dai et al., 2025)).

Método	Principio	Ventajas	Limitaciones	Implicación en liberación de péptidos	Referencia
Blending	Mezcla directa del péptido con el polímero	Fácil implementación	Liberación inicial rápida (<i>burst release</i>), riesgo de concentraciones supra-fisiológicas y citotoxicidad	Baja capacidad de control de liberación, posible reducción de eficacia terapéutica	(Dai et al., 2025)
Coaxial (core-shell)	Encapsulación del péptido en núcleo protegido	Liberación controlada y protección del bioactivo	Requiere optimización de parámetros y diseño complejo	Permite liberación sostenida y dirigida, ideal para terapias avanzadas	(Dai et al., 2025)
Adsorción física	Unión superficial post-fabricación	Evita exposición a condiciones agresivas	Liberación poco controlada y débil interacción	Útil para liberación rápida, pero limitada en duración	(Dai et al., 2025)
Inmovilización covalente	Unión química estable a la fibra	Alta estabilidad y fijación del péptido	Puede afectar la estructura o actividad biológica	Adecuado para actividad antimicrobiana prolongada sin liberación	(Dai et al., 2025)

Las ventajas terapéuticas del electrohilado incluyen mimetismo de la matriz extracelular (ECM) por la alta porosidad y área superficial de las nanofibras y también la

promoción de adhesión y proliferación celular, la reducción de inflamación y la erradicación de biofilms (Wang et al., 2025). En la curación de heridas diabéticas o crónicas, estos sistemas combinan las propiedades antimicrobianas con las regenerativas y así superan a los apósitos tradicionales al minimizar la toxicidad sistémica y la frecuencia de cambios (Feng et al., 2020). Ejemplos incluyen nanofibras de PLA con temporin L funcionalizado o silk fibroin con Cys-KR12 inmovilizado, que muestran sinergia antimicrobiana y aceleración de re-epitelización (Dart et al., 2019; Lian et al., 2024). En la Figura 8 se detallan más ejemplos destacados de la incorporación de AMPs en nanofibras.

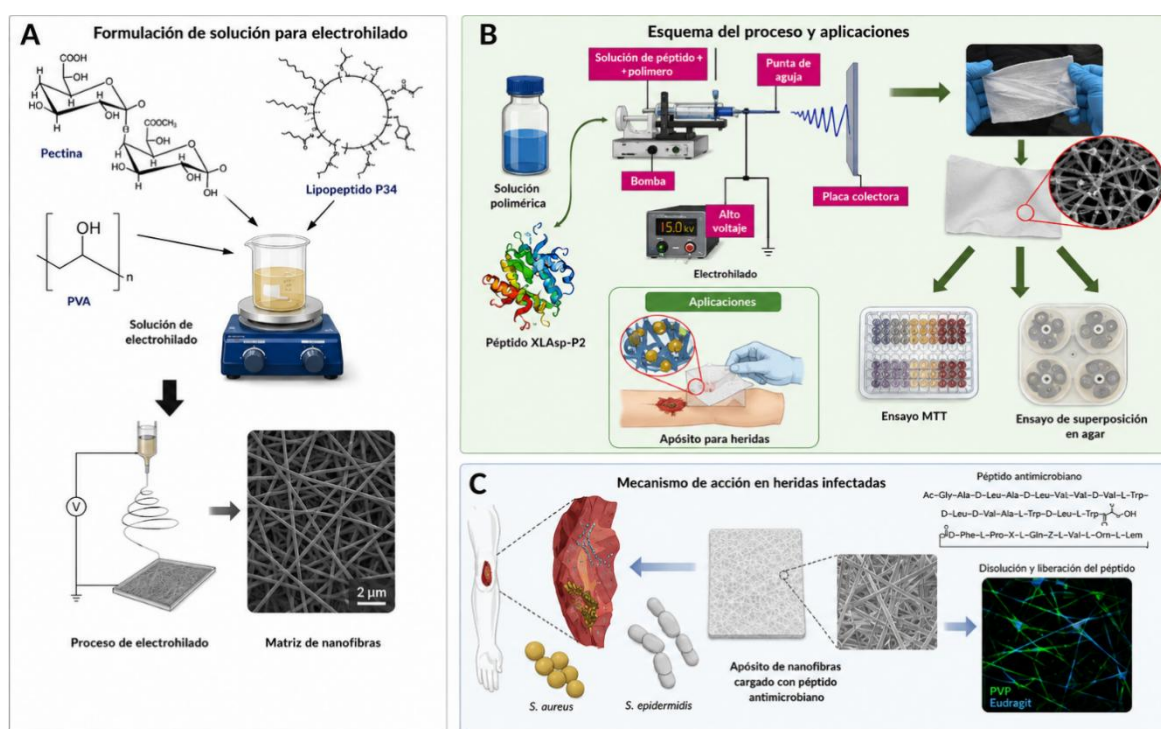


Figura 8. A) Nanofibras de PVA/pectina electrohiladas que incorporan lipopéptidos de *Bacillus velezensis* como andamios antimicrobianos sostenibles (Adaptado de Isaia et al., 2026). B) Nanofibras de acetato de celulosa cargadas con péptido XLAsp-P2 para la cicatrización de heridas (Adaptado de Selvaraja et al., 2025). C) Fibras electrohiladas cargadas con péptidos antimicrobianos para el tratamiento de infecciones de heridas (Adaptado de Kielholz et al., 2022).

5.7. PERSPECTIVAS FUTURAS Y DESAFÍOS

Los péptidos antimicrobianos constituyen una familia diversa de moléculas bioactivas con actividad frente a una amplia variedad de patógenos, incluidos bacterias, virus, hongos y parásitos. Su amplio espectro de acción, junto con su capacidad para modular la respuesta inmune y actuar sobre múltiples blancos celulares, los posiciona como candidatos prometedores para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. Sin embargo, su aplicación clínica aún enfrenta limitaciones relacionadas con estabilidad, toxicidad, biodisponibilidad, escalabilidad productiva y validación en modelos biológicos complejos.

En este contexto, las estrategias computacionales han adquirido un papel central en el descubrimiento y optimización de nuevos AMPs. Herramientas de bioinformática, aprendizaje automático y, particularmente, modelos basados en deep learning permiten analizar grandes bibliotecas de secuencias, predecir actividad antimicrobiana, estimar toxicidad, evaluar estabilidad y priorizar candidatos con mayor potencial terapéutico. Reportes recientes han mostrado que estos enfoques también pueden incorporar criterios de viabilidad sintética, lo que facilita la selección de péptidos no solo activos, sino también producibles y escalables. Además, las herramientas computacionales de clasificación y cribado masivo han contribuido a redefinir la bioactividad de los péptidos y acelerar el diseño racional de nuevas secuencias antimicrobianas (Trickett y López-Silva, 2026).

La integración de AMPs con nanofibras electrohiladas representa una estrategia prometedora para el tratamiento de infecciones microbianas, especialmente aquellas asociadas con heridas crónicas, biopelículas y microorganismos multirresistentes. Las nanofibras pueden proteger los péptidos frente a la degradación, mejorar su estabilidad local, modular su liberación y favorecer una acción antimicrobiana sostenida en el sitio de aplicación. No obstante, la traslación de estos sistemas desde resultados preclínicos prometedores hacia aplicaciones clínicas aún requiere superar desafíos importantes. Entre

ellos se incluyen la optimización de formulaciones, reproducibilidad del proceso, escalabilidad, esterilización, estabilidad durante el almacenamiento, evaluación de seguridad, regulación sanitaria y validación en modelos in vivo y ensayos clínicos.

Superar estas limitaciones demandará esfuerzos interdisciplinarios que integren ciencia de materiales, microbiología, farmacología, bioingeniería, nanotecnología y medicina traslacional. Una dirección especialmente relevante es el desarrollo de sistemas híbridos multifuncionales que combinen nanofibras electrohiladas, AMPs y antibióticos convencionales con efectos sinérgicos. Estas combinaciones podrían mejorar la eficacia antimicrobiana, reducir las dosis necesarias, limitar la toxicidad y contribuir a superar mecanismos de resistencia en patógenos clínicamente relevantes.

Otra perspectiva de alto interés es el diseño de nanofibras sensibles a estímulos, capaces de liberar su carga terapéutica en respuesta a señales específicas del microambiente patológico. En infecciones y heridas crónicas, factores como pH alterado, presencia de enzimas bacterianas, especies reactivas de oxígeno, humedad elevada o cambios inflamatorios pueden utilizarse como desencadenantes para modular la liberación de AMPs. De esta manera, las nanofibras sensibles al pH o a enzimas específicas podrían permitir una administración más dirigida, eficiente y segura, aumentando la concentración local del péptido únicamente cuando las condiciones del tejido lo requieran (Yessuf et al., 2024).

Asimismo, el desarrollo futuro de estos sistemas deberá considerar aspectos relacionados con la fabricación sostenible y la transferencia tecnológica. La reducción del uso de solventes tóxicos, la implementación de procesos escalables, el control de calidad de las nanofibras y la estandarización de parámetros de producción serán elementos clave para su eventual comercialización. En paralelo, será necesario profundizar en estudios de biocompatibilidad, degradación, inmunogenicidad y eficacia a largo plazo, especialmente en

aplicaciones como apósitos antimicrobianos, recubrimientos de dispositivos médicos e ingeniería de tejidos.

En conjunto, los sistemas electrohilados cargados con AMPs representan una plataforma avanzada con gran potencial terapéutico. Su desarrollo futuro dependerá de la capacidad para integrar diseño racional de péptidos, ingeniería de biomateriales y validación biológica rigurosa. Si estos desafíos se abordan de manera efectiva, las nanofibras electrohiladas funcionalizadas con AMPs podrían convertirse en herramientas relevantes para el manejo de infecciones resistentes, la prevención de biopelículas y la regeneración de tejidos infectados.

6. CONCLUSIONES

Los péptidos antimicrobianos representan una estrategia terapéutica y preventiva prometedora frente a infecciones microbianas, debido a su amplio espectro de actividad, diversidad estructural y menor tendencia relativa a inducir resistencia en comparación con algunos antibióticos convencionales. No obstante, su aplicación clínica continúa limitada por factores como potencial citotoxicidad, rápida eliminación, baja estabilidad en condiciones fisiológicas y susceptibilidad a la degradación enzimática.

Las nanofibras producidas mediante electrohilado han emergido como plataformas avanzadas para superar algunas de estas limitaciones. Estos sistemas permiten proteger los AMPs, modular su liberación, prolongar su actividad antimicrobiana y favorecer una administración localizada en el sitio de acción. Además, pueden mejorar la estabilidad y biodisponibilidad de los péptidos, reducir la exposición sistémica y disminuir el riesgo de efectos adversos. La versatilidad del electrohilado también permite ajustar la composición polimérica, morfología, arquitectura y funcionalización de las nanofibras, lo que facilita su adaptación a diferentes aplicaciones biomédicas, especialmente en heridas infectadas, recubrimientos antimicrobianos y prevención de biopelículas.

A pesar de los avances recientes, la traslación clínica de los sistemas electrohilados cargados con AMPs aún requiere superar desafíos importantes. Entre ellos se incluyen la optimización de formulaciones, reproducibilidad del proceso, escalabilidad, estabilidad durante el almacenamiento, esterilización, evaluación de biocompatibilidad y cumplimiento de requisitos regulatorios. Asimismo, es necesario fortalecer la evidencia preclínica e impulsar estudios clínicos rigurosamente diseñados que permitan validar su seguridad y eficacia en humanos.

En perspectiva, las investigaciones futuras deberían centrarse en el desarrollo de sistemas sensibles a estímulos, plataformas híbridas que combinen AMPs con antibióticos u otros agentes terapéuticos, y procesos de fabricación escalables y sostenibles. La integración de diseño racional de péptidos, ingeniería de biomateriales y validación biológica permitirá avanzar hacia sistemas electrohilados más eficaces, seguros y aplicables clínicamente para el manejo de infecciones resistentes y la regeneración de tejidos afectados.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Araujo, J. V., Carvalho, P. P. y Best, S. M. (2015). Electrospinning of bioinspired polymer scaffolds. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 881. https://doi.org/10.1007/978-3-319-22345-2_3
- Dai, X., Nie, W., Shen, H., Machens, H.-G., Böker, K., Taheri, S., Lehmann, W., Shen, Y. y Schilling, A. F. (2025). Electrospinning based biomaterials for biomimetic fabrication, bioactive protein delivery and wound regenerative repair. *Regenerative Biomaterials*, 12, rbae139. <https://doi.org/10.1093/rb/rbae139>
- Dart, A., Bhawe, M. y Kingshott, P. (2019). Antimicrobial peptide-based electrospun fibers for wound healing applications. *Macromolecular Bioscience*, 19(9), 1800488. <https://doi.org/10.1002/mabi.201800488>
- Drayton, M., Deisinger, J. P., Ludwig, K. C., Raheem, N., Müller, A., Schneider, T. y Straus, S. K. (2021). Host defense peptides: Dual antimicrobial and immunomodulatory action. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(20), 11172. <https://doi.org/10.3390/ijms222011172>
- Fahimirad, S., Khaki, M., Ghaznavi-Rad, E. y Abtahi, H. (2024). Investigation of a novel bilayered PCL/PVA electrospun nanofiber incorporated chitosan-LL37 and chitosan-VEGF nanoparticles as an advanced antibacterial cell growth-promoting wound dressing. *International Journal of Pharmaceutics*, 661, 124341. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.124341>
- Feng, Z., Su, Q., Zhang, C., Huang, P., Song, H., Dong, A., Kong, D. y Wang, W. (2020). Bioinspired nanofibrous glycopeptide hydrogel dressing for accelerating wound healing. *Advanced Functional Materials*, 30(52), 2006454. <https://doi.org/10.1002/adfm.202006454>

- Goyal, R. y Ramakrishnan, V. (2018). Peptide-based drug delivery systems. En Characterization and Biology of Nanomaterials for Drug Delivery. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814031-4.00002-7>
- Gül, S., Kara, Ş., Talhi, H., Bahar, A. A., Kalfa, O. M., y Akcan, M. (2024). Hybridization of honeybee and frog peptides: Antimicrobial peptides composed of apidaecins and temporins with enhanced activity and production of their electrospun nanofibers. *Peptide Science*, e24350. <https://doi.org/10.1002/pep2.24350>
- Guzmán, F., Aróstica, M., Román, T., Beltrán, D., Gauna, A., Albericio, F. y Cárdenas, C. (2023). Peptides, solid-phase synthesis and characterization: Tailor-made methodologies. *Electronic Journal of Biotechnology*, 64, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.ejbt.2023.01.005>
- Hartrampf, N., Saebi, A., Poskus, M., Gates, Z. P., Callahan, A. J., Cowfer, A. E., Hanna, S., Antilla, S., Schissel, C. K., Simon, M. D., Loas, A., Gomes, F. P. y Pentelute, B. L. (2020). Synthesis of proteins by automated flow chemistry. *Science*, 368(6494), 980–987. <https://doi.org/10.1126/science.abb2491>
- Heinzelmann, E. (2016). Innovation centre peptide and protein technologies HES-SO Sion. *Chimia*, 70(3), 209–212. <https://doi.org/10.2533/chimia.2016.209>
- Hellinger, R., Sigurdsson, A., Wu, W., Romanova, E. V., Li, L., Sweedler, J. V., Süssmuth, R. D. y Gruber, C. W. (2023). Peptidomics. *Nature Reviews Methods Primers*, 3(1), 1–23. <https://doi.org/10.1038/s43586-023-00205-2>
- Isaia, H. A., Clerici, N. J., Helm Júnior, R., Vencato, A. A., Hoffmann, J. F., Ritter, A. C. y Brandelli, A. (2026). Electrospun PVA/pectin nanofibers incorporating lipopeptides from *Bacillus velezensis* as sustainable antimicrobial scaffolds. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 122, 108448. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2026.108448>
- Isidro-Llobet, A., Alcaraz, M. y Albericio, F. (2023). Peptides as therapeutic agents. *Molecules*, 28(20), 7165. <https://doi.org/10.3390/molecules28207165>

- Ji, D., Lin, Y., Guo, X., Ramasubramanian, B., Wang, R., Radacsi, N., Jose, R., Qin, X. y Ramakrishna, S. (2024). Electrospinning of nanofibres. *Nature Reviews Methods Primers*, 4, 1. <https://doi.org/10.1038/s43586-023-00278-z>
- Ji, Y., Liu, Y., Gong, Y., Li, J. y Zhang, X. (2023). Recent advances in therapeutic peptides. *ACS Omega*, 8(45), 42012–42028. <https://doi.org/10.1021/acsomega.5c02077>
- Khavinson, V. K., Popovich, I. G., Linkova, N. S., Mironova, E. S. y Ilina, A. R. (2021). Peptide regulation of gene expression: A systematic review. *Molecules*, 26(22), 7053. <https://doi.org/10.3390/molecules26227053>
- Kielholz, T., Walther, M., Jung, N. y Windbergs, M. (2022). Electrospun fibers loaded with antimicrobial peptides for treatment of wound infections. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 179, 246–255. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2022.09.014>
- Kim, I.-S., Yang, W.-S. y Kim, C.-H. (2021). Beneficial effects of soybean-derived bioactive peptides. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(16), 8570. <https://doi.org/10.3390/ijms22168570>
- Kong, X.-D. y Heinis, C. (2021). Towards the development of orally available peptide therapeutics. *Chimia*, 75(6), 514–517. <https://doi.org/10.2533/chimia.2021.514>
- Körber, A., Grabbe, S. y Dissemond, J. (2005). Antimicrobial peptides. *Hautarzt*, 56(9), 860–865. <https://doi.org/10.1007/s00105-005-0915-8>
- Lee, M. F. y Poh, C. L. (2023). Strategies to improve the physicochemical properties of peptide-based drugs. *Pharmaceutical Research*, 40(3), 617–632. <https://doi.org/10.1007/s11095-023-03486-0>
- Lian, S., Lamprou, D. y Zhao, M. (2024). Electrospinning technologies for the delivery of biopharmaceuticals: Current status and future trends. *International Journal of Pharmaceutics*, 651, 123641. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.123641>
- Lin, T.-T., Sun, Y.-Y., Wang, C.-T., Cheng, W.-C., Lu, I.-H., Lin, C.-Y. y Chen, S.-H. (2022). AI4AVP: An antiviral peptides predictor using deep learning. *Bioinformatics Advances*, 2(1), vbac080. <https://doi.org/10.1093/bioadv/vbac080>

- Liu, M., Svirskis, D., Proft, T., Loh, J., Yin, N., Li, H., Li, D., Zhou, Y., Chen, S., Song, L., Brimble, M. A. y Wen, J. (2025). Progress in peptide and protein therapeutics: Challenges and strategies. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2025.10.026>
- Luong, H. X., Ngan, H. D., Phuong, H. B. T., Quoc, T. N., y Tung, T. T. (2022). Multiple roles of ribosomal antimicrobial peptides in tackling global antimicrobial resistance. *Royal Society Open Science*, 9(2), 211583. <https://doi.org/10.1098/rsos.211583>
- Malshikare, H., Priyakumar, U. D., Chatterjee, P. y Sengupta, D. (2026). Mechanistic principles of antimicrobial peptides uncovered by charge density-based machine learning. *Chemical Communications*, 62, 4067–4070. <https://doi.org/10.1039/D5CC06374D>
- Meng, Z., Zhu, L., Wang, X. y Zhu, M. (2023). Electrospun nanofibrous composite membranes for separations. *Accounts of Materials Research*, 4(2), 180–192. <https://doi.org/10.1021/accountsmr.2c00219>
- Metwally, S. E., Farrag, H. A. A., Abd El-Rehim, H. A., Shamma, R. N., Ali, A. E. y Helmy, O. M. (2026). The antimicrobial peptide EM86 loaded to gamma-irradiated sodium alginate/polyvinyl alcohol electrospun nanofibrous dressing treated multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* wound infections in BALB/c mice. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 14, 1776154. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2026.1776154>
- Moll, G. N., Kuipers, A., De Vries, L., Bosma, T. y Rink, R. (2009). A biological stabilization technology for peptide drugs: Enzymatic introduction of thioether-bridges. *Drug Discovery Today: Technologies*, 6(1–4), e13–e18. <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2009.03.001>
- Moroy, G. y Tuffery, P. (2022). Peptide-based strategies against SARS-CoV-2 attack: An updated in silico perspective. *Frontiers in Drug Discovery*, 2, 899477. <https://doi.org/10.3389/fddsv.2022.899477>

- Muttenthaler, M., King, G. F., Adams, D. J. y Alewood, P. F. (2021). Trends in peptide drug discovery. *Nature Reviews Drug Discovery*, 20(4), 309–325. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-00135-8>
- Oliveira Júnior, N. G., Souza, C. M., Buccini, D. F., Cardoso, M. H. y Franco, O. L. (2025). Antimicrobial peptides: Structure, functions and translational applications. *Nature Reviews Microbiology*, 23, 687–700. <https://doi.org/10.1038/s41579-025-01200-y>
- Peng, K.-L., Wu, Y.-H., Hsu, H.-C. y Cheng, J.-W. (2025). Sequence permutation generated lysine- and tryptophan-rich antimicrobial peptides with enhanced therapeutic index. *Antibiotics*, 14(11), 1077. <https://doi.org/10.3390/antibiotics14111077>
- Proaño-Bolaños, C., Blasco-Zúñiga, A., Almeida, J. R., Wang, L., Llumiquinga, M. A., Rivera, M., Zhou, M., Chen, T. y Shaw, C. (2019). Unravelling the skin secretion peptides of the gliding leaf frog *Agalychnis spurrelli* (Hylidae). *Biomolecules*, 9(11), 667. <https://doi.org/10.3390/biom9110667>
- Ramezani, H., Venmathi Maran, B. A., Jeyachandran, S. y Kimura, M. (2024). A review on the electrospinning of polymer nanofibers and its biomedical applications. *Journal of Composites Science*, 8(1), 32. <https://doi.org/10.3390/jcs8010032>
- Rosson, E., Lux, F., David, L., Godfrin, Y., Tillement, O. y Thomas, E. (2025). Focus on therapeutic peptides and their delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 675, 125555. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2025.125555>
- Ryan, C. A. y Pearce, G. (2010). Peptide hormones for defense, growth, development and reproduction. En *Plant Hormones: Biosynthesis, Signal Transduction, Action*. https://doi.org/10.1007/978-1-4020-2686-7_30
- Santos-Júnior, C. D., Der Torossian Torres, M., Duan, Y., Del Río, Á. R., Schmidt, T. S. B., Chong, H., Fullam, A., Kuhn, M., Zhu, C., Houseman, A., Somborski, J., Vines, A., Zhao, X.-M., Bork, P., Huerta-Cepas, J., de la Fuente-Nunez, C. y Coelho, L. P. (2024). Discovery of antimicrobial peptides in the global microbiome with machine learning. *Cell*, 187(14), 3761–3778.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.05.013>

- Selvaraja, S., Perera, M., Yapa, P., Munaweera, I., Perera, I. C., Senapathi, T. y Weerasinghe, L. (2025). In vitro analysis of XLAsp-P2 peptide loaded cellulose acetate nanofiber for wound healing. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 114(2), 911–922. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2024.10.050>
- Sørensen, O. E. (2016). Antimicrobial peptides in cutaneous wound healing. Birkhäuser *Advances in Infectious Diseases*. https://doi.org/10.1007/978-3-319-24199-9_1
- Teng, Y., Song, L., Shi, J., Lv, Q., Hou, S. y Ramakrishna, S. (2025). Advancing electrospinning towards the future of biomaterials in biomedical engineering. *Regenerative Biomaterials*, 12, rbaf034. <https://doi.org/10.1093/rb/rbaf034>
- Thakur, R., Suri, C. R., Kaur, I. P. y Rishi, P. (2023). Peptides as diagnostic, therapeutic, and theranostic tools: Progress and future challenges. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 40(1), 49–100. <https://doi.org/10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.2022040322>
- Toledo, L. A. S., Rosseto, H. C., Buccini, D. F. y Franco, O. L. (2026). Synergy between antimicrobial peptides and lipid nanoparticles for skin infection control. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 18(6), 7740–7754. <https://doi.org/10.1021/acsami.5c18033>
- Trickett, S. M. y López-Silva, T. L. (2026). Design strategies for advanced biomaterials functionalized with bioactive peptides. *Biochemistry*, 65(7), 882–895. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.6c00018>
- Tsareva, A. D., Shtol, V. S., Klinov, D. V. y Ivanov, D. A. (2025). Electrospinning for biomedical applications: An overview of material fabrication techniques. *Surfaces*, 8(1), 7. <https://doi.org/10.3390/surfaces8010007>
- Wang, L., Wang, N., Zhang, W., Cheng, X., Yan, Z., Shao, G., Wang, X., Wang, R. y Fu, C. (2022). Therapeutic peptides: Current applications and future directions. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7, 48. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00904-4>
- Wang, L., Wang, N., Zhang, W., Cheng, X., Yan, Z., Shao, G., Wang, X., Wang, R. y Fu, C. (2025). Advance in peptide-based drug development: Delivery platforms, therapeutics

- and vaccines. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 10, 89. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-02107-5>
- Wang, L., Wu, Z., Wang, X., Wang, X., Mao, J., Yan, Y., Zhang, L. y Zhang, Z. (2025). Overview of peptides and their potential roles in skin health and beauty. *Journal of Peptide Science*, 31(2). <https://doi.org/10.1002/psc.3668>
- Wang, Y., Li, X., Zhang, J., Wang, L. y Chen, H. (2025). Recent progress in the application of electrospinning technology in the biomedical field. *Journal of Functional Biomaterials*, 16(7), 266. <https://doi.org/10.3390/jfb16070266>
- Wouters, M., Van Moll, L., Derin, E., Van Looy, S., De Vooght, L., Delputte, P. y Cos, P. (2025). Antimicrobial peptides in preventive medicine: Current perspectives on coating strategies. *ACS Infectious Diseases*. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsinfecdis.5c01050>
- Xu, Q., Wang, F., Feng, H., Wei, Q., Sun, X., Xing, G. y Zhang, G. (2025). Utilization of antiviral peptides in treating coronavirus infection: An overview. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*, 31(1). <https://doi.org/10.1007/s10989-024-10636-4>
- Yang, C.-H., Hsu, H.-J., Liou, J.-W., Chen, G.-T., Lai, X.-Y., Chuang, C.-H. y Chang, C.-C. (2025). An in silico designed peptide-loaded hydrogel is able to accelerate the healing of bacteria-infected wounds in mice. *Materials Today Chemistry*, 43, 102478. <https://doi.org/10.1016/j.mtchem.2024.102478>
- Yeon, S. K., Pellegrino, J., Raskar, T., Tran, M. L. N., Dandan, M., Guérin, F., Einsiedler, M., Cattoir, V., Fraser, J. S. y Seiple, I. B. (2025). Hybrid antibiotics targeting the bacterial ribosome. *ACS Central Science*, 11, 2133–2142. <https://doi.org/10.1021/acscentsci.5c01046>
- Yessuf, A. M., Bahri, M., Kassa, T. S., Sharma, B. P., Salama, A. M., Xing, C., Zhang, Q. y Liu, Y. (2024). Electrospun polymeric nanofibers: Current trends in synthesis, surface modification, and biomedical applications. *ACS Applied Bio Materials*, 7(7), 4231–4253. <https://doi.org/10.1021/acsabm.4c00307>

- Yu, L., Dou, S., Ma, J., Gong, Q., Zhang, M., Zhang, X., Li, M. y Zhang, W. (2021). An antimicrobial peptide-loaded chitosan/polyethylene oxide nanofibrous membrane fabricated by electrospinning technology. *Frontiers in Materials*, 8, 650223. <https://doi.org/10.3389/fmats.2021.650223>
- Zahra, F. T., Zhang, Y., Ajayi, A. O., Quick, Q. y Mu, R. (2024). Optimization of electrospinning parameters for lower molecular weight polymers: A case study on polyvinylpyrrolidone. *Polymers*, 16(9), 1217. <https://doi.org/10.3390/polym16091217>
- Zheng, Z., Zong, Y. y Ma, Y. (2024). Glucagon-like peptide-1 receptor: Mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9, 234. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01931-z>
- Zhou, L., Xiao, C., Gao, J., Zhao, M., Li, X.-G., Mora, L. y Toldrá, F. (2024). Preparation and identification of novel DPP-IV inhibitory peptides from *Musculus senhousei*. *Food Bioscience*, 59, 103832. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2024.103832>
- Zuo, Y., Liu, X., Shao, X., Guo, Z., Zhu, S. y Dai, Z. (2026). Important progress in antimicrobial peptide prediction research in the past five years. *Analytical Biochemistry*, 716, 116141. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2026.116141>