



**Universidad de Valladolid**  
**Grado en Enfermería**  
**Facultad de Enfermería de Valladolid**

**UVa**

Curso 2023-2024

**Trabajo de Fin de Grado**

---

# APÓSITOS DE HIDROGEL PARA LA CURA DE HERIDAS CRÓNICAS REVISIÓN SISTEMÁTICA

---

PABLO HIDALGO SILVA  
TUTORA: IRENE ALBERTOS MUÑOZ  
COTUTOR: LUIS CARLOS RAMON CARREIRA

## RESUMEN

**Introducción:** Las heridas crónicas representan una problemática de salud pública, afectando a millones de personas y causando una considerable carga económica a los sistemas de salud. Los apósitos avanzados interactivos biológicos como los apósitos de hidrogel han surgido como una opción prometedora para su tratamiento.

**Material y métodos:** Se ha realizado una revisión sistemática para analizar los efectos de cicatrización de hidrogeles en las heridas crónicas de diferentes etiologías, utilizando diferentes bases de datos para encontrar y sintetizar los resultados de artículos experimentales de los últimos 5 años.

**Resultados:** Los estudios tanto in vivo como in vitro han demostrado que los apósitos de hidrogel presentan una serie de beneficios significativos para la cicatrización de heridas crónicas como el ambiente húmedo, esencial para promover la migración celular y la formación de tejido de granulación, reducen el dolor, tienen funciones antioxidantes, antibacterianas, etc. Estos estudios también han analizado las propiedades físicas y químicas de los apósitos de hidrogel, así como su interacción con diversos tipos de células. Los hallazgos más relevantes incluyen: biocompatibilidad, biodegradabilidad que les otorga capacidad para la liberación controlada de agentes bioactivos como fármacos, nanopartículas, vitaminas, etc. Estos agentes bioactivos a su vez otorgan más propiedades cicatrizantes novedosas.

**Discusión:** Los nuevos hidrogeles con agentes bioactivos todavía se enfrentan a diversos obstáculos en su transición a la aplicación clínica, como la falta de pruebas clínicas sólidas en humanos que respalden su eficacia y seguridad; que el coste de fabricación, el almacenamiento y el transporte sea efectivo y económicamente viable, así como, la autorización reglamentaria para su uso clínico.

**Conclusiones:** Aunque todos los estudios experimentales preclínicos con animales avalan sus grandes propiedades y apuntan a que serán unos apósitos muy prometedores en el futuro, se necesitan dar el paso a estudios clínicos en humanos para validar estos hallazgos y comprender mejor su impacto real. Por lo que los deben someterse a pruebas exhaustivas para garantizar su seguridad y eficacia.

**Palabras clave:** Hidrogel, heridas crónicas, biomateriales, bioactivo.

## ABSTRACT

**Introduction:** Chronic wounds represent a public health issue, affecting millions of people and causing a considerable economic burden on healthcare systems. Advanced interactive biological dressings, such as hydrogel dressings, have emerged as a promising option for their treatment.

**Material and methods:** A systematic review has been conducted to analyze the healing effects of hydrogels on chronic wounds of different etiologies, using various databases to find and synthesize the results of experimental articles from the past 5 years.

**Results:** Both in vivo and in vitro studies have demonstrated that hydrogel dressings offer a range of significant benefits for the healing of chronic wounds, such as providing a moist environment essential for promoting cell migration and granulation tissue formation, reducing pain, and possessing antioxidant and antibacterial functions, among others. These studies have also analyzed the physical and chemical properties of hydrogel dressings, as well as their interaction with various types of cells. The most relevant findings include biocompatibility and biodegradability, which grant them the ability for controlled release of bioactive agents such as drugs, nanoparticles, vitamins, etc. These bioactive agents, in turn, provide additional innovative healing properties.

**Discussion:** The new hydrogels with bioactive agents still face various obstacles in their transition to clinical application, such as the lack of solid clinical trials in humans to support their efficacy and safety; the need for cost-effective manufacturing, storage, and transportation; as well as regulatory approval for clinical use.

**Conclusions:** Although all preclinical experimental studies with animals support their great properties and suggest that they will be very promising dressings in the future, the transition to clinical trials in humans is necessary to validate these findings and better understand their real impact. Therefore, they must undergo thorough testing to ensure their safety and efficacy.

**Key words:** Hydrogel, chronic wounds, biomaterials, bioactive.

# ÍNDICE

ÍNDICE DE TABLAS .....	VI
ÍNDICE DE FIGURAS .....	VI
ABREVIATURAS .....	VII
<b>I. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>8</b>
<b>II. JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>15</b>
<b>III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>16</b>
ESTRATEGIAS DE BUSQUEDA: PICO .....	16
<b>IV. OBJETIVOS .....</b>	<b>16</b>
<b>V. METODOLOGIA DE LA REVISIÓN .....</b>	<b>17</b>
DISEÑO .....	17
ESTRATEGIA DE BUSQUEDA .....	17
<i>Fuentes bibliográficas usadas .....</i>	<i>17</i>
<i>Términos de búsqueda operadores booleanos y filtros .....</i>	<i>17</i>
ESTRATEGIA DE SELECCIÓN .....	18
<i>Criterios de elegibilidad y su justificación .....</i>	<i>18</i>
<i>Herramientas para la evaluación de la evidencia .....</i>	<i>18</i>
<b>VI. RESULTADOS .....</b>	<b>20</b>
1. CARACTERISTICAS DE UN APOSITO IDEAL .....	20
2. HIDROGELES .....	21
3. CLASIFICACIÓN DE LOS HIDROGELES SEGUN LOS POLIMEROS ESTRUCTURALES QUE FORMAN SU ESTRUCTURA .....	22
3.1. <i>Hidrogeles de polímeros naturales .....</i>	<i>22</i>
3.2. <i>Hidrogeles poliméricos sintéticos .....</i>	<i>24</i>
3.3. <i>Hidrogeles poliméricos híbridos .....</i>	<i>25</i>
4. APLICACIÓN DE LOS HIDROGELES EN LAS HERIDAS CRÓNICAS .....	26
4.1. <i>Hidrogeles biodegradables .....</i>	<i>26</i>
4.2. <i>Hidrogeles antibacterianos .....</i>	<i>26</i>
4.3. <i>Hemostasia rápida y adaptación de la adhesión .....</i>	<i>29</i>
4.4. <i>Hidrogeles antiinflamatorios, antioxidantes y reguladores de la inmunidad .....</i>	<i>30</i>
4.5. <i>Formación de tejido de granulación / epitelización .....</i>	<i>31</i>
4.6. <i>Hidrogeles liberadores de fármacos o agentes terapéuticos .....</i>	<i>32</i>
4.7. <i>Hidrogeles proangiogénicos .....</i>	<i>33</i>
<b>VII. DISCUSIÓN .....</b>	<b>34</b>

<b>VIII. CONCLUSIONES .....</b>	<b>37</b>
<b>IX. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>38</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>50</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Tipo de heridas crónicas.....	Anexo 1.
Tabla 2. Factores de crecimiento relacionados.....	Anexo 2.
con el proceso de cicatrización	
Tabla 3. Factores locales y sistémicos.....	Anexo 3.
que impiden la cicatrización de las heridas	
Tabla 4: Criterios de inclusión y exclusión para la selección de artículos.....	18 .
Tabla 5. Resultados sintetizados de los estudios .....	Anexo 4.
de hidrogeles de polímeros naturales	
Tabla 6. Resultados sintetizados de los estudios.....	Anexo 5.
de hidrogeles de polímeros sintéticos	
Tabla 7. Resultados sintetizados de los estudios.....	Anexo 6.
de hidrogeles de polímeros híbrido	
Tabla 8. Resultados de las revisiones sistemáticas revisadas.....	Anexo 7.
Tabla 9. Características principales de los hidrogeles.....	Anexo 8.
de polímeros naturales revisados	
Tabla 10. Características principales de los hidrogeles.....	Anexo 9.
de polímeros sintéticos revisados	
Tabla 11. Características principales de los hidrogeles.....	Anexo 10.
de polímeros híbrido revisados	

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Evolución del gasto mundial en el mercado.....	13.
de apósitos para el tratamiento de heridas	
Figura 2. Diagrama de flujo de artículos encontrados.....	19.
Figura 3. Características necesarias de los apósitos.....	20.

## Abreviaturas

MEC: Matriz Extracelular.

EGF: Factor de Crecimiento Epidermoide.

VEGF: Factor de Crecimiento Endotelial Vascular.

FGF-1: Factor de Crecimiento de Fibroblastos 1.

PDGF: Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas.

ERO: Especies Reactivas del Oxígeno.

MMP: Metaloproteinasas de Matriz.

HIF-1 $\alpha$ : Factor inducible por Hipoxia uno alfa.

TNF- $\alpha$ : Factor de Necrosis Tumoral alfa.

TGF- $\beta$ : Factor de Crecimiento Transformante Beta.

TGF-  $\alpha$ : Factor de Crecimiento Transformante Alfa.

IL: Interleucinas.

KGF: Factor de Crecimiento Queratinocitos.

## **I. INTRODUCCIÓN**

La piel es el órgano más extenso del cuerpo humano y se caracteriza porque es elástica, se regenera por sí misma y es casi totalmente permeable. Es un órgano con múltiples funciones fisiológicas y estructurales, entre ellas, la de barrera estructural contra la deshidratación, termorregulación, síntesis de vitamina D, percepción sensorial, secreción de sustancias y la de protección frente a factores externos. Debido al contacto directo con el entorno externo, la piel es muy susceptible de sufrir daños, resultando en una alteración de su integridad provocando una pérdida de la continuidad estructural, causando un déficit de funcionalidad en la zona afectada.

Las heridas se clasifican en agudas y crónicas en función de la naturaleza y duración del proceso de cicatrización. Las heridas agudas se caracterizan por una curación completa de a 2-3 meses sin presentar complicaciones (1). Una herida que no cicatriza durante más de 2 meses y no tiene tendencia a curarse se denomina herida crónica. Las heridas crónicas se pueden clasificar siguiendo los criterios de la tabla 1 (2).

La cicatrización de heridas es un proceso natural compuesto de cuatro fases superpuestas, reguladas por mecanismos celulares, humorales y moleculares que implican la interacción de muchos tipos diferentes de células y componentes de la matriz extracelular (MEC) y factores de crecimiento (expuestos en la tabla 2). La cicatrización completa de las heridas sólo es posible cuando todas las fases se producen en la secuencia correcta, en el momento específico, y los sistemas inmunológicos/biológicos participan de forma coordinada (3-5).

La primera fase es la hemostasia, esta comienza a partir de la lesión del lecho microvasculare incluye la formación de coágulos de fibrina, agregación de trombocitos y la posterior degranulación plaquetaria. En esta fase actúan factores como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). El coágulo formado actúa minimizando la pérdida de sangre y fluidos, protegiendo al organismo y proporcionando una matriz provisional (5).

Tras detenerse el sangrado se inicia la segunda fase, la fase inflamatoria, en la que se produce una vasodilatación que contribuye a la transferencia de leucocitos y exudados al lugar de la herida para prevenir la infección. Además, en el tejido circundante de la herida se liberan citocinas proinflamatorias y factores de crecimiento

como factor de crecimiento transformador beta (TGF- $\beta$ ), el PDGF, factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) y factor de crecimiento epidérmico (EGF) (3). Los neutrófilos son las primeras células que se infiltran en la lesión, seguidos de los monocitos, cuyo objetivo es defender el tejido de agentes patógenos. Los neutrófilos limpian los restos celulares de la zona de la herida y eliminan los microorganismos invasores produciendo especies reactivas del oxígeno (ERO). Las ERO son partículas que reaccionan con otras moléculas de la célula. Entre las funciones de las ERO encontramos la señalización celular regulando diversos procesos celulares como proliferación y diferenciación celular y la defensa contra patógenos, pero solo si se encuentran en bajas concentraciones. Si la producción de ERO supera la capacidad antioxidante del organismo, se produce estrés oxidativo, daño al ADN y a las proteínas de la MEC. Estas células inmunitarias también liberan metaloproteinasas de matriz (MMP). Las MMP son un grupo de proteasas que son capaces de degradar las proteínas y componentes de la MEC por lo tanto tienen un papel crucial en la remodelación de tejidos. Sin embargo, si la actividad de las MMP no está regulada adecuadamente por los factores de crecimiento, pueden degradar componentes de la MEC de forma incontrolada conduciendo al daño tisular continuo. Tras llegar al lugar lesionado, los monocitos se activan y se convierten en macrófagos. Estos son fundamentales para facilitar la regeneración y para la transición a la fase proliferativa porque desempeñan un papel fundamental en el desbridamiento final y la secreción de citocinas y factores de crecimiento para estimular la angiogénesis y la síntesis de MEC, así como la epitelización (3).

La tercera etapa, la proliferación, en esta fase, se forma tejido de granulación, se produce la síntesis de MEC y la angiogénesis en presencia de una cantidad adecuada de humedad y oxígeno. Este tejido se encarga de rellenar la herida por debajo de la costra (matriz formada en la fase de hemostasia), favoreciendo la protección contra las infecciones y ayudando a la epitelización de la herida (3). En ella se producen tres procesos: la granulación, la epitelización y la contracción de los bordes de la herida, cada proceso está mediado por unas células y factores específicos (tabla2).

La remodelación es la cuarta y última fase. En esta fase, la MEC del tejido herido se reconstituye para asemejarse al tejido sano. Para ello, el colágeno de tipo III se sustituye por colágeno de tipo I, que tiene fibras más gruesas, resistentes y

organizadas, lo que aumenta la resistencia a la tracción y la elasticidad de la lesión. (3).

Para crear apósitos adecuados para tratar las heridas crónicas necesitamos comprender las causas y factores porque éstas mismas se cronifican. Las heridas crónicas cicatrizan lentamente debido a determinados factores tanto locales como sistémicos (tabla 3) que interrumpen la cascada de cicatrización, estableciendo un ciclo de hipoxia, inflamación persistente, necrosis e infección en la herida (6-8). La característica principal de las heridas crónicas es el estancamiento en la fase inflamatoria temprana sin alcanzar la proliferación y posterior cicatrización, debido a una inflamación incontrolada y persistente por la presencia de numerosos factores (tabla 3) que conllevan al incremento constante de esta inflamación (8).

Uno de estos factores son las infecciones no tratadas y persistentes al igual que un exceso de exudado en el lecho de la herida y la presencia de biofilms. Un biofilm es una comunidad de microorganismos, principalmente bacterias, que se adhieren a una superficie y se rodean de una MEC compuesta de polímeros creados por ellas que le proporciona protección. La importancia de los biofilms en la cronificación de heridas reside en que estas bacterias dentro de un biofilm son mucho más resistentes a los antibióticos en comparación con bacterias libres. Esto se debe a la MEC que forman a su alrededor impide la penetración de los fármacos, células del sistema inmune del organismo, etc. La presencia de un biofilm puede mantener una inflamación crónica en la herida. Los biofilms suelen contener múltiples especies de bacterias y otros microorganismos, lo que complica aún más el tratamiento debido a la diversidad de resistencias farmacológicas (bacterias multirresistentes) (8). Como hemos dicho, estos factores promueven la inflamación, lo que activa aún más el sistema inmunitario, aumentando significativamente el estrés oxidativo produciendo un gran número de ERO. Muchos estudios recientes han demostrado que la producción y acumulación excesiva y anormal de ERO destruye el equilibrio entre oxidantes/antioxidantes endógenos, dañando los tejidos, afectando negativamente al riego sanguíneo, agravando la infección y retrasando la cicatrización de las heridas. Además, de las ERO en exceso, los niveles elevados de quimiocinas, interleucinas (IL), leucotrienos y factores del complemento causan un desequilibrio de citoquinas pro/antiinflamatorias que inducen a una producción aumentada de proteasas como las

MMP que degradan las proteínas de la MEC, disminuyen la síntesis de colágeno, dañan los factores de crecimiento, producen una disminución significativa de la proliferación, función y diferenciación de los fibroblastos en miofibroblastos, agravando la infección y retrasando cicatrización de las heridas (6-8).

Debido a esta fase de inflamación prolongada / crónica, los macrófagos y neutrófilos se acumulan en el entorno de la herida segregando continuamente citoquinas inflamatorias y promoviendo la producción de MMP. Los macrófagos y su fenotipo también desempeñan un papel importante en la transición entre la fase inflamatoria y la proliferativa. Se conoce firmemente que el fenotipo de los macrófagos M1 desempeña un papel activo en la secreción de citocinas proinflamatorias, mientras que el fenotipo M2 participaban en actividades antiinflamatorias durante la remodelación. La transición de los macrófagos del fenotipo M1 al M2 es muy importante. Si se bloquea esta transición, se impide el paso a la fase proliferativa (8).

Otro de los principales factores de cronificación de la herida es la lenta angiogénesis, esto disminuye el riego sanguíneo a la herida. Los mecanismos de este proceso patológico están correlacionados con una posible infección bacteriana, disfunción vascular del paciente y síntesis deficiente de factores angiogénicos como TGF- $\alpha$  y  $\beta$ , FGF-2, VEGF, EGF, HIF-1 $\alpha$ . Una lenta angiogénesis y un suministro sanguíneo deficiente, disminuye el aporte de oxígeno, provocando otro factor de cronificación que es un microentorno hipóxico. El oxígeno es muy importante para promover la proliferación de fibroblastos y estimular la angiogénesis promoviendo la síntesis de factores angiogénicos como el HIF-1 $\alpha$ . Este microentorno hipóxico a su vez conduce de nuevo a una reducción de la angiogénesis y el aporte sanguíneo deficiente reduce el suministro de oxígeno creando un bucle que provoca inflamación persistente aumentando también el estrés oxidativo y por consiguiente las ERO (8).

Otro factor importante es la presencia de un entorno hiperglucémico persistente sobre todo en personas diabéticas, este microentorno es ideal para el crecimiento bacteriano aumentando así el riesgo de infección al igual que eleva los niveles de los productos finales de glicación avanzada en sangre (AGE), los niveles elevados de estos compuestos resultantes de una reacción química entre azúcares y proteínas, lípidos o ácidos nucleicos se asocian con un mayor riesgo de complicaciones diabéticas, lo

que provoca directamente una acumulación excesiva de ERO (6).

Las heridas crónicas afectan a más de 20 millones de personas y representan una fuente significativa de morbilidad y una importante carga financiera para los sistemas sanitarios y la sociedad en general, que aumenta año tras año (1). Esto se debe principalmente al progresivo envejecimiento de la población (9) ya que las heridas crónicas son más frecuentes en personas mayores, pero también al estilo de vida moderno, que implica un mayor consumo de alimentos y falta de ejercicio, lo que se traduce en un aumento de patologías como la obesidad, diabetes y enfermedades cardiovasculares al igual que un aumento de los factores enumerados en la tabla 3. Por ejemplo, la creciente prevalencia mundial de la obesidad aumenta considerablemente el riesgo de diabetes y este, la de aparición de úlceras diabéticas (1,10).

Su tratamiento es un problema clínico importante y supone una carga económica creciente en todo el mundo. Se calcula que la prevalencia de heridas crónicas oscila entre 120 por cada 100.000 personas de 45 a 64 años y más de 800 por cada 100.000 personas de 75 años o más. La prevalencia de muchas de estas heridas aumenta con la edad, entre el 50% y el 70% de las úlceras por presión se producen en personas mayores de 70 años. Se calcula que las úlceras neuropáticas diabéticas se producen en el 15% de los aproximadamente 16.000.000 de personas con diabetes en los Estados Unidos. Además, la incidencia de recidiva de la úlcera tras la cicatrización completa se aproxima al 30% en un plazo de 12 meses (11).

Los costes médicos directos (por ejemplo, enfermeros, médicos,) e indirectos (por ejemplo, bajas por enfermedad, pérdida de productividad, jubilación anticipada, etc.) asociados al tratamiento de heridas crónicas, son cada vez más elevados (11). Aunque los costes que supone para la sociedad el cuidado de pacientes con heridas crónicas son difíciles de determinar, según el último informe de 2022 del Global Wound Care Market, el mercado de cuidado de heridas en ese año representó un valor de 21,2 billones de dólares y se prevé que este valor aumente el 5,9 % desde 2023 hasta 2032 alcanzando los 37,3 billones de dólares. Como se puede observar en la Figura 1, la mayor cantidad de gasto fue destinado a los apósitos avanzados, utilizados en la cura de las heridas crónicas, seguido de los apósitos quirúrgicos (12).



**Figura 1** Evolución del gasto mundial previsto en el mercado de apósitos para heridas (expresado en USD BILLON desde 2021-2032) (12).

Un estudio reciente demostró que las heridas crónicas representan un coste significativo para las personas autofinanciadas en Australia, los participantes en este estudio gastaron de media más de 2.000 dólares trimestrales sólo en apósitos para heridas (13). Aunque existen diversos tratamientos para las heridas crónicas (por ejemplo, desbridamiento quirúrgico, administración de células y/o factores de crecimiento, reconstrucción vascular, etc.), suelen tener un coste elevado y una eficacia limitada. En consecuencia, en la cura de las heridas crónicas se debe potenciar el proceso natural de cicatrización con la ayuda de apósitos avanzados, por lo que desarrollar nuevos apósitos que se ajusten a los retos que presenta la cura de heridas crónicas, se considera un importante reto clínico (1).

Los apósitos para heridas desempeñan un papel crucial en la creación de un entorno ideal para la cicatrización y la protección de las heridas frente a daños e infecciones. Los apósitos tradicionales, como gasas, tiritas y vendas, presentan ciertos inconvenientes, como su elevada capacidad de absorción de humedad, que puede provocar sequedad y adherencia a la superficie de la herida contribuyendo a la formación de costras, estas costras a su vez pueden actuar como barreras para la cicatrización. Los apósitos tradicionales a su vez carecen de componentes bioactivos esenciales que promuevan activamente la cicatrización (14). Con el desarrollo de nuevas técnicas de fabricación de apósitos, materiales bioactivos y microestructuras se han creado nuevos apósitos avanzados que incorporan agentes bioactivos. Entre estas nuevas técnicas destacamos la técnica de electro spinning o electro hilado y la

bio-impresión 3D. En la técnica de electro hilado a partir de una sustancia polimérica se consiguen producir fibras extremadamente finas, nano fibras. La técnica de bio-impresión 3D permite la fabricación de estructuras biológicas tridimensionales utilizando células vivas, biomateriales y factores de crecimiento. La aplicación de estas técnicas en la creación de nuevos hidrogeles ha recibido una atención considerable debido a su gran potencial para presentar propiedades multifuncionales (15).

Para satisfacer las distintas necesidades de la reparación de heridas, los hidrogeles pueden dotarse de diferentes funciones. Estas funciones pueden ser antibacterianas, antiinflamatorias, antioxidantes, angiogénicas, etc. Permitiendo a los hidrogeles funcionar como prometedores andamiajes para la adicción y administración dirigida de sustancias biológicamente activas como fármacos, nanopartículas metálicas, factores de crecimiento o péptidos reguladores entre otros, ya que la cantidad de sustancias bioactivas que pueden ser usadas son cada vez más abundantes. En los últimos años, la terapia de cicatrización de heridas basada en la creación de hidrogeles bioactivos ha proporcionado nuevos enfoques y beneficios en este campo. Gracias a sus propiedades particulares, estos pueden alterar el microentorno de la herida y hacer que pase de un estado de no cicatrización a otro de cicatrización. Los hidrogeles que incorporan materiales bioactivos ya se utilizan ampliamente en diversas aplicaciones, como andamios de ingeniería de tejidos, tecnología de impresión 3D, carga y liberación controlada de fármacos, etc. Estos nuevos hidrogeles tienen el fin de satisfacer las necesidades y funciones que la superficie de la herida necesita en cada fase del proceso de cicatrización. Actualmente en muchas investigaciones ya se han utilizado combinación de polímeros naturales y sintéticos, sustancias bioactivas como fármacos, factores de crecimiento, nanopartículas, mediante la modificación de la reticulación del hidrogel, modificando la estructura molecular del hidrogel y la modificación de los grupos funcionales haciendo que los nuevos hidrogeles puedan proporcionar múltiples funciones, como hidratación y transpirabilidad, drenaje de exudados, resistencia mecánica al estiramiento, prevención de infecciones, control de la inflamación, hemostasia, alivio del dolor, carga de sustancias bioactivas, vascularización de heridas y epitelización (16). Esta revisión pretende analizar de forma exhaustiva los últimos avances en la investigación y estrategias de diseño de hidrogeles para la cicatrización de heridas crónicas.

## II. JUSTIFICACIÓN

Según todos los datos precedentes tanto económicos, epidemiológicos, costes indirectos y directos para la sociedad y el sistema sanitario y dada la necesidad de una atención especializada y continua para su tratamiento y cuidado, es evidente que las heridas crónicas se erigen como una de las grandes problemáticas actuales y con vistas al futuro en el ámbito de la Enfermería. La elevada y ascendente prevalencia de estas lesiones, especialmente entre pacientes que sufren de condiciones crónicas como la diabetes, enfermedades vasculares, o en la progresivamente envejecida población, representa un desafío de gran envergadura para los profesionales de Enfermería.

Estas heridas crónicas constituyen la causa más frecuente de disminución en la calidad de vida y discapacidad de estos pacientes al igual que constituyen una carga económica insostenible y en constante crecimiento para la sociedad, los sistemas de salud y su economía, abarcando el empleo de recursos enfermeros, consultas clínicas frecuentes y el tiempo dedicado a los largos procesos de curación.

La búsqueda de tratamientos eficaces, efectivos, económicamente viables y seguros, orientados a fomentar una cicatrización óptima y natural de las heridas crónicas, se torna de suma importancia. En este sentido, se considera imperativo el desarrollo de una nueva generación de apósitos biológicamente interactivos, capaces de brindar tanto protección física, como de impulsar la regeneración del tejido en las heridas crónicas de forma activa.

Como consecuencia, surge el motivo de realizar esta revisión sistemática para explorar la continua investigación y experimentación clínica en la creación de nuevos hidrogeles con agentes bioactivos que se perfilan por delante de todos los apósitos modernos como un enfoque innovador y prometedor en el ámbito de la curación de heridas crónicas de diferentes etiologías.

### **III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

#### **ESTRATEGIAS DE BUSQUEDA: PICO**

Para llevar a cabo la búsqueda, se efectuó la siguiente pregunta de investigación siguiendo el esquema PICO: ¿Qué efecto tienen los apósitos de hidrogel de última generación en la cura de heridas crónicas de diferentes etiologías?

#### **- Esquema PICO**

P: Pacientes con heridas crónicas de distintas etiologías, en ellas se incluyen las heridas clasificadas en la tabla 1.

I: Evaluación de la eficacia de los nuevos apósitos de hidrogel especialmente aquellos combinados con agentes bioactivos o que ofrecen propiedades novedosas.

C: Evaluar la eficacia de estos nuevos hidrogeles comparándolos con apósitos comerciales, apósitos tradicionales o hidrogeles de generaciones anteriores que no incorporan agentes bioactivos.

O: Determinar si mediante el uso de los nuevos hidrogeles con agentes bioactivos se produce una mejor evolución y cicatrización de las heridas crónicas.

### **IV. OBJETIVOS**

#### **Objetivo General:**

Realizar una revisión sistemática de la evidencia más reciente sobre el uso de los hidrogeles creados para la cura de heridas crónicas, con el fin de proporcionar una evaluación de su efectividad y establecer recomendaciones para su uso clínico.

#### **Objetivos Específicos:**

Determinar las características de un apósito ideal.

Definir el concepto de hidrogel.

Conocer la composición polimérica de los hidrogeles.

Estudiar los agentes bioactivos que se incorporan en su estructura y los aspectos clave de la cicatrización de heridas como la proliferación, migración celular y angiogénesis.

Identificar las implicaciones clínicas de los resultados obtenidos y si las hubiese, proporcionar recomendaciones para la práctica enfermera o sugerir áreas para futuras investigaciones basadas en las conclusiones de la revisión sistemática.

## **V. METODOLOGIA DE LA REVISIÓN**

### **DISEÑO**

Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura y estudios experimentales de mayor actualidad siguiendo las directrices de la declaración de PRISMA.

### **ESTRATEGIA DE BUSQUEDA**

#### **Fuentes bibliográficas usadas**

Se realizaron búsquedas en las siguientes bases de datos electrónicas utilizadas como fuentes bibliográficas: SCOPUS, PUBMED.

#### **Términos de búsqueda operadores booleanos y filtros**

Como términos de búsqueda se utilizó la combinación de los siguientes descriptores DeCs (Descriptores en Ciencias de la Salud) y MeSH (Medical Subject Headings): HYDROGEL, DRESSING, BIOACTIVE, CHRONIC, WOUND, HEALING

Como operadores booleanos para conectar las palabras se utilizó AND.

Como filtros para ambas bases de datos:

- Se buscaron los artículos más recientes, por lo que se ha incluido publicaciones desde 2020 hasta 2024.
- Se restringió la búsqueda a fuentes publicadas en lengua inglesa o castellana.

Como filtro especial en la base de datos SCOPUS.

- Se limitó la búsqueda al área temática de MEDICINE y BIOCHEMISTRY, GENETICS AND MOLECULAR BIOLOGY.

Como filtro especial en la base de datos de PUBMED.

- Se limitó la búsqueda a texto de disposición libre.

## ESTRATEGIA DE SELECCIÓN

### Criterios de elegibilidad y su justificación

Los criterios de inclusión y exclusión utilizados se encuentran resumidos en la tabla 4.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Rango de publicación de 2020-2024, cuando la investigación y creación de nuevos hidrogeles en combinación con sustancias biológicamente activas han tenido más desarrollo.	Artículos que no estuvieran publicados en lengua inglesa o lengua castellana.
Artículos en los que el hidrogel sea el tratamiento de elección usado.	Aquellos artículos no disponibles de manera gratuita a texto completo.
Artículos disponibles en las bases de datos bibliográficas el día que se realizó la búsqueda. 1 de mayo del 2024.	Aquellos artículos que se centren en la cura de heridas sin hacer especial distinción entre heridas crónicas y heridas agudas.
Áreas temáticas que más se adecuan al tema como son la medicina, bioquímica, biotecnología, ingeniería genética y de tejidos y biología molecular.	Aquellos artículos que se centran en la cura de heridas crónicas, pero entre los métodos de tratamiento estudiados los hidrogeles no son la opción principal.

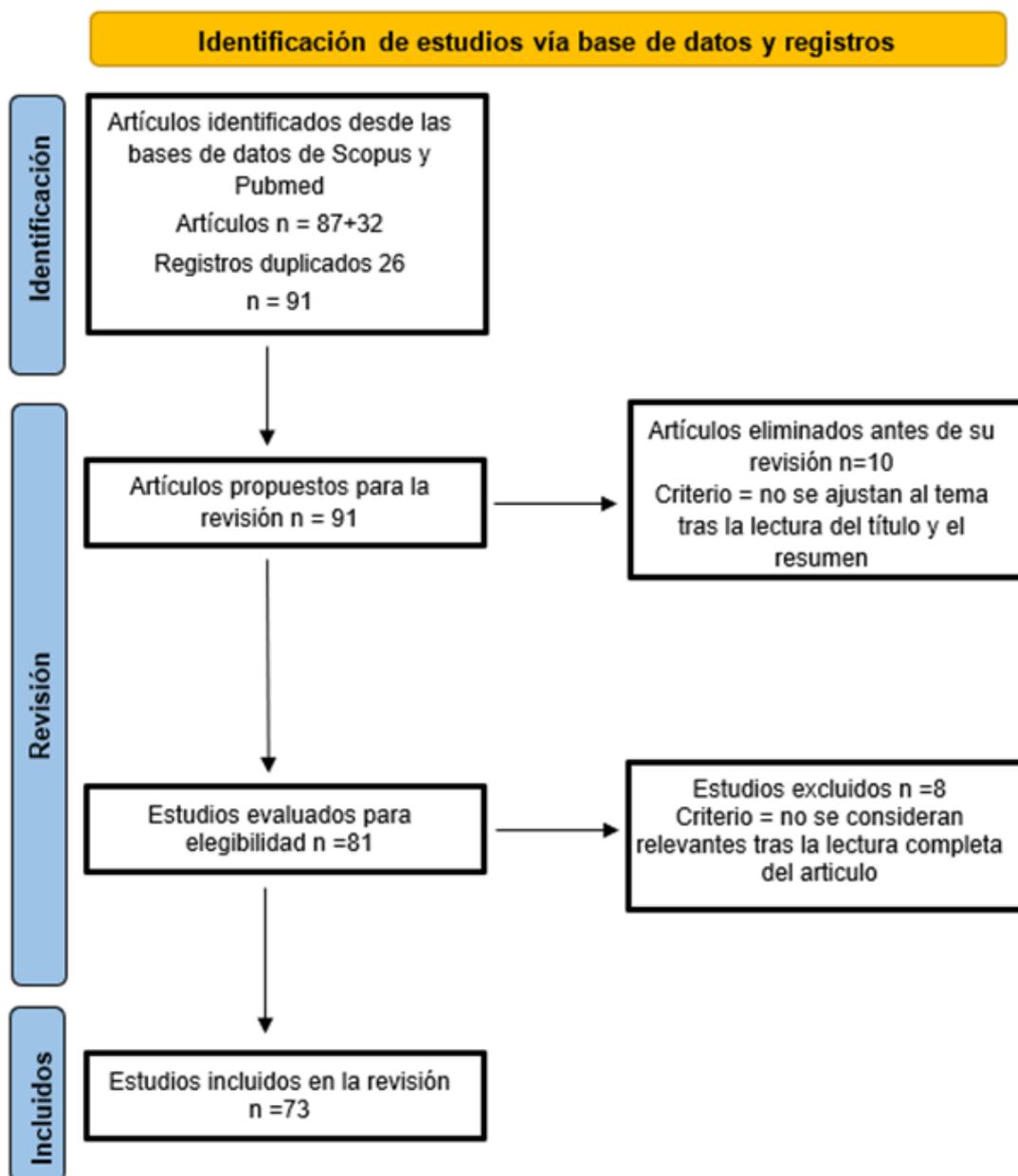
**Tabla 4:** Criterios de inclusión y exclusión para la selección de artículos

### Herramientas para la evaluación de la evidencia

Para evaluar la calidad de evidencia y riesgo de sesgo de los estudios seleccionados se utilizó el sistema GRADE, todos los artículos presentaban un nivel de calidad de evidencia alto.

Siguiendo la estrategia de búsqueda mencionada anteriormente y los criterios de inclusión y exclusión descritos en la tabla 4, se encontraron 91 artículos distintos ya que 26 eran artículos duplicados. De ellos, 10 artículos fueron excluidos inicialmente tras la lectura del título y la revisión del resumen. Tras la primera selección, se

procedió a la lectura completa de los 91 artículos restantes. De estos artículos, 8 fueron excluidos. Tras finalizar el proceso de revisión, el número de artículos seleccionados fueron 73, 23 de ellos revisiones sistemáticas y 50 ensayos clínicos experimentales tanto in vivo como in vitro, el proceso completo de selección de artículos queda reflejado en figura 2. La síntesis de los principales resultados de los artículos experimentales seleccionados está clasificada por la composición polimérica de su estructura y se puede encontrar en las tablas 5 - 7 (anexos 5 - 7). La principal información obtenida de las revisiones sistemáticas seleccionadas se puede observar en la tabla 8 (anexo 8).



**FIGURA 2.** Diagrama de flujo de selección de todos los artículos.

## VI. RESULTADOS

### 1. CARACTERÍSTICAS DE UN APOSITO IDEAL

Aunque existen diversos tratamientos para las heridas crónicas como el desbridamiento quirúrgico, terapias celulares y con factores de crecimiento, reconstrucción vascular, injertos de piel, etc. Estos tratamientos suelen tener un coste enorme y una eficacia limitada. En consecuencia, en el tratamiento de las heridas crónicas se debe potenciar el proceso natural de cicatrización con la ayuda de apósitos. Para acelerar este proceso, la comunidad científica ha consensuado que las características deseadas de un apósito deben ser las enumeradas en la figura 3 (1).

#### Características necesarias de los apósitos para las heridas crónicas

Mantener la humedad al mismo tiempo que absorber o eliminar el exceso de exudado sin afectar al proceso de cicatrización.

Tener buena permeabilidad a los gases entre el entorno y el tejido.

Proteger la herida de contaminaciones como patógenos externos ; proteger mecánicamente la herida frente a traumatismos.

Reducir la necrosis tisular.

Estimular la formación y la migración de células epidérmicas y promover la angiogénesis.

Mantener la temperatura del tejido para mejorar el flujo sanguíneo.

Facil y cómodamente extraíble o tener propiedades biodegradables para que no se adhiera a la superficie de la herida y que su retirada sea atraumática.

No tóxico, no alérgico y biocompatible.

Capaz de reducir o aliviar el dolor alrededor de la herida.

No ser costoso, es decir, comercialmente viable.

**Figura 3.** Características necesarias de los apósitos para el tratamiento de las heridas crónicas

Entre los apósitos tradicionales más usados encontramos las gasas o las vendas estos se empleaban como apósitos pasivos primarios o secundarios con una única función, que es la de protección frente a factores externos. Estos tienen muchas limitaciones, no son capaces de mantener un entorno húmedo, apenas se adaptan a las heridas y no ejercen ningún efecto activo para acelerar la cicatrización. Además, estos deben

cambiarse con frecuencia o por el contrario su gran capacidad de absorber exudado seca la herida y hará que se adhiera al tejido de granulación recién formado, creando una segunda lesión y retrasando la cicatrización durante cada cambio de apósito. Estos apósitos son adecuados para heridas básicas, limpias y superficiales (1,16-19).

Por el contrario, los apósitos modernos, en especial los apósitos interactivos biológicos fabricados con biomateriales, se han desarrollado en las últimas décadas e integran múltiples funciones que se ajustan a las características de la figura 3, siendo capaces de interactuar con el entorno de la herida para proporcionar unas condiciones óptimas en cada estadio de cicatrización (1). Los biomateriales pueden ser naturales, sintéticos o formulaciones híbridas (polímeros naturales y sintéticos). Estos presentan una amplia variedad de características interesantes para el desarrollo de apósitos, como biocompatibilidad, biodegradabilidad, propiedades antiinflamatorias, antimicrobianas, antioxidantes, epitelizantes y propiedades mecánicas especiales. Al igual que la capacidad de incorporar agentes bioactivos en su estructura como nanopartículas, factores de crecimiento, fármacos, moléculas antioxidantes, antiinflamatorias, agentes antimicrobianos, células madre... (15,18).

Los apósitos interactivos biológicos creados con biomateriales pueden diseñarse en diferentes formas farmacéuticas, entre ellos destacan los hidrogeles. En los últimos años, gracias a los avances en el desarrollo e investigación de estos biomateriales han ganado popularidad como apósitos prometedores para heridas crónicas (16).

## **2. HIDROGELES**

Los hidrogeles son un sistema de redes porosas tridimensionales biocompatibles que se asemejan a la MEC en estructura y composición. Su estructura está formada por polímeros hidrofílicos con un alto contenido de agua (entre el 70 -90%), por lo tanto, pueden mantener un entorno húmedo alrededor de la herida, favoreciendo y facilitando el desbridamiento autolítico del tejido necrótico e infectado de forma indolora. Los hidrogeles pueden servir como sustituto transitorio de la piel, ofreciendo una barrera protectora, minimizando el riesgo de infección, al proteger la herida de patógenos externos y, al mismo tiempo, varios estudios han demostrado que las características estructurales de los apósitos de hidrogel facilitan una mayor liberación de interleucinas de los queratinocitos humanos, estimulando así la migración de

células epiteliales y fibroblastos, facilitando la cicatrización de la herida (1,18-19).

Sus propiedades mecánicas (elasticidad, suavidad, flexibilidad) proporcionan un efecto refrescante/calmante que alivia el dolor y facilita la aplicación y retirada del apósito con nulo traumatismo. Los apósitos de hidrogel no permiten fugas de exudado, pero el oxígeno y el vapor de agua si pueden pasar fácilmente a través de ellos. Los hidrogeles muestran un comportamiento de hinchamiento que les permite absorber grandes cantidades de exudado (1,20).

En contraste con los demás apósitos modernos como las películas, espumas o hidrocoloides, los hidrogeles a mayores de sus cualidades intrínsecas mencionadas anteriormente, presentan excelentes propiedades de biodegradación, lo que los convierte en candidatos con un gran potencial para actuar como andamiajes que incorporan en su estructura agentes bioactivos (por ejemplo, biomoléculas, factores de crecimiento, proteínas/péptidos, genes, células madre, exosomas, fármacos, etc.) y/o agentes no bioactivos (por ejemplo, oxígeno, iones metálicos, óxido nítrico, nanopartículas, etc.) (20). Gracias a esta biodegradabilidad, estos agentes encapsulados pueden ser liberados y administrados de forma controlada y sostenida en el lecho de la herida dotando de mayor funcionalidad a los hidrogeles (21-22).

### **3. CLASIFICACIÓN DE LOS HIDROGELES SEGUN LOS POLIMEROS ESTRUCTURALES QUE FORMAN SU ESTRUCTURA**

Según el origen de los biomateriales que componen su estructura, los hidrogeles pueden clasificarse en hidrogeles basados en polímeros naturales, hidrogeles basados en polímeros sintéticos e hidrogeles híbridos.

#### **3.1. Hidrogeles de polímeros naturales**

En los últimos años se ha mostrado un gran interés por el uso de los polímeros naturales debido a su indudable biocompatibilidad y biodegradabilidad, así como a sus características de no inmunogenicidad y afinidad por el agua. Además, mediante reacciones químicas específicas se pueden obtener múltiples formas y funcionalidades químicas de los polímeros como los grupos ácido, amina, aldehído e hidroxilo, para sintetizar una gran variedad de polímeros distintos. Los recursos naturales constituyen la principal fuente renovable de estos polímeros, incluidas las plantas, los microbios, las algas y los animales. Éstos son abundantes en la

naturaleza, son fáciles de obtener, baratos y sostenibles. Generalmente, muestran pobres propiedades mecánicas, por lo que necesitan ser modificados mediante diferentes técnicas o combinados con otros polímeros. Los hidrogeles naturales se fabrican principalmente a partir de quitosano, alginato, colágeno o gelatina. También se utilizan otras fuentes como el almidón, la fibrina, la celulosa, las proteínas de seda y el ácido hialurónico, pero no son tan frecuentes (20,23).

El quitosano, uno de los más usados, proceden de la quitina de los exoesqueletos de artrópodos y hongos. Estos hidrogeles presentan una biocompatibilidad excepcional, gran capacidad adhesiva que le otorga propiedades hemostáticas y también posee propiedades antibacterianas inherentes. Tiene carga positiva y puede mejorar la absorción de fármacos con nanopartículas metálicas. Gracias a las técnicas como electro spinning se pueden crear apósitos de nano fibras con este polímero (4,24).

El alginato es un polisacárido extraído de las algas pardas, posee biocompatibilidad, biodegradabilidad y su propiedad de alta absorción de agua elimina exudados, por tanto, controla el crecimiento bacteriano. También puede formar nano fibras (25).

El colágeno es el tipo de proteína más ampliamente distribuido en el cuerpo humano. Es biodegradable y biocompatible. El colágeno puede facilitar el proceso de hemostasia y tiene propiedades antibacterianas. También se ha demostrado que el colágeno puede mejorar la reparación de heridas estimulando la formación de tejido de granulación y activando la angiogénesis y la deposición de fibras de colágeno (4).

La gelatina es un derivado del colágeno, lo que hace que su estructura sea similar por lo que es una buena alternativa a éste. La gelatina se ha utilizado por si sola o en combinación con otros polímeros para fabricar andamiajes de nano fibras de alta porosidad y amplia superficie, que imitan la MEC, lo que los convierte en buenos candidatos para la ingeniería de tejidos y el tratamiento de heridas crónicas (23,25).

La celulosa, un derivado vegetal sostenible, barato, biocompatible y no tóxico, posee una resistencia mecánica impresionante. El desarrollo de la tecnología de bio-impresión 3D y electro spinning ha permitido la aparición de hidrogeles de nano fibras de celulosa para la administración de fármacos. Derivados de la celulosa, como el acetato de celulosa, permite crear nano fibras con mayor elasticidad que pueden retener mejor la humedad; o la carboximetilcelulosa (66), con gran potencial debido a

su biocompatibilidad y su capacidad para formar una matriz similar a la MEC (23,25).

El ácido hialurónico es un polisacárido que forma uno de los principales constituyentes de la MEC e influye significativamente en la migración y proliferación celular. Los apósitos a base de ácido hialurónico poseen buenas propiedades de absorción de agua, mejoran la deposición de colágeno en el lugar de la lesión y, en general, mejoran la migración epitelial y la angiogénesis, facilitando así el cierre de la herida (25).

Los principales resultados de los estudios experimentales revisados de polímeros naturales se encuentran en la tabla 5 y las características de estos mismos hidrogeles como los polímeros que conforman su estructura, los agentes bioactivos incorporados y las funciones que aportan al proceso de cicatrización se encuentran en la tabla 9.

### **3.2. Hidrogeles poliméricos sintéticos**

Los hidrogeles sintéticos se basan en la imitación de la estructura de los polímeros naturales mediante síntesis química. A través de la capacidad de modificar su diseño y estructura molecular se pueden variar las características fisicoquímicas y así, los hidrogeles sintéticos pueden conseguir propiedades mecánicas y espaciales novedosas. Las principales propiedades que tienen en común estos polímeros son su elevada biocompatibilidad e hidrofilia, que proporciona un entorno húmedo e inhibe la acumulación de un exceso de exudados en el lugar de la herida. La velocidad de degradación de los polímeros sintéticos puede modularse ajustando la composición del polímero y su peso molecular, pudiendo dotar de mayor durabilidad al hidrogel. Otra propiedad común es que los polímeros sintéticos son adhesivos, lo que les confiere una resistencia mecánica estable y les permite permanecer en el tejido sin desprenderse durante mucho tiempo (16,25).

La razón más importante por la que se eligen en el tratamiento de heridas es por su capacidad de mantener un entorno húmedo, asemejarse a las estructuras de los tejidos cutáneos y en especial su capacidad de controlar la liberación de diversas moléculas bioactivas como fármacos gracias a la posibilidad de modificar su velocidad de degradación (20). Sin embargo, los polímeros sintéticos en general carecen de actividad biológica por sí mismos y tienen una capacidad insuficiente para promover la cicatrización de heridas, por lo que presentan limitaciones para crear hidrogeles por sí solos. Sin embargo, mediante la reticulación (proceso mediante el cual se unen

cadenas de polímeros para formar un hidrogel de estructura tridimensional) de dos o más polímeros sintéticos y/o la incorporación, a estos, de biomateriales/agentes bioactivos adecuados, pueden mejorar la actividad biológica, propiedades fisicoquímicas, físico-mecánicas y terapéuticas (23). Los principales resultados de los estudios experimentales revisados de polímeros sintéticos se encuentran en la tabla 7 y las características de estos mismos hidrogeles como los polímeros que conforman su estructura, los agentes bioactivos incorporados y las funciones que aportan al proceso de cicatrización se encuentran en la tabla 11.

### **3.3. Hidrogeles poliméricos híbridos**

Dado que el rendimiento de los hidrogeles formados con un único polímero natural o sintético suele ser limitado, gran parte de la investigación en hidrogeles se ha centrado en el desarrollo de hidrogeles híbridos. Esta mezcla de polímeros puede aportar ventajas complementarias, aumentar la resistencia estructural del hidrogel y mejorar su funcionalidad en la cicatrización de heridas crónicas (1,16,20).

Además de esta combinación de dos o más tipos diferentes de polímeros naturales/sintéticos, los hidrogeles híbridos pueden incorporar en su composición estructuras nanométricas bioactivas (nanopartículas, nano fibras, nano moléculas, etc.) al igual que agentes bioactivos (fármacos, extractos vegetales, factores de crecimiento, etc.) que optimizan aún más las propiedades físico-químicas del hidrogel y sus funciones (24). En los últimos años, los hidrogeles híbridos se han desarrollado rápidamente para crear apósitos viables en la cura de heridas crónicas por los esperanzadores resultados experimentales obtenidos. La investigación actual en estos hidrogeles se centra en desarrollar hidrogeles híbridos multifuncionales que encapsulen varios tipos de agentes bioactivos mediante tecnologías avanzadas como electro spinning o la bio-impresión 3D, dotándolos de funciones antioxidantes, antimicrobianas, antiinflamatorios, capacidad de respuesta a estímulos del lecho de la herida, etc (1).

Los principales resultados de los estudios experimentales revisados de polímeros híbridos se encuentran en la tabla 6 y las características de estos mismos hidrogeles como los polímeros que conforman su estructura, los agentes bioactivos incorporados y las funciones que aportan al proceso de cicatrización se encuentran en la tabla 10.

## **4. APLICACIÓN DE LOS HIDROGELES EN LAS HERIDAS CRÓNICAS**

### **4.1. Hidrogeles biodegradables**

La biodegradabilidad es la capacidad de un material para descomponerse tras interactuar con un entorno biológico. Lo ideal sería que esta tasa de degradación coincidiera con la tasa de formación y remodelación de tejido nuevo para que el hidrogel pueda liberar de forma controlada y lenta los agentes bioactivos incorporados en su matriz a lo largo de todo el proceso de cicatrización. Los hidrogeles con esta propiedad son útiles ya que la biodegradación controlada proporcionando una plantilla temporal que libera agentes bioactivos durante todas las fases de la cicatrización de las heridas crónicas. Esta degradación controlada reduce los cambios frecuentes de apósito ya que, si la liberación es gradual, se podrá retrasar el cambio de apósito, este seguirá siendo funcional y liberará el agente bioactivo lentamente (17).

Kumar et al. (42) sintetizaron un nano hidrogel antioxidante y antimicrobiano basado en dos prometedores polímeros naturales, el quitosano y la hidroxietilcelulosa oxidada con ácido ferúlico y cargado con nanopartículas de selenio para promover la curación de las heridas diabéticas. La estructura y propiedades del hidrogel se evaluaron y los resultados demuestran que el nano hidrogel posee una serie de cualidades como un tiempo de gelificación óptimo, buenas características de hinchamiento, un índice de retención de agua adecuado y un buen índice de biodegradación que le permitía liberar de forma controlada las nanopartículas de selenio. Se demostró la excelente actividad antioxidante mediante la eliminación de ERO y se comprobó el potencial de cicatrización de heridas in vivo en ratas diabéticas en el que se muestra un proceso acelerado de cicatrización de heridas y regeneración del tejido cutáneo. La aplicación tópica del hidrogel dio lugar a una mejora de cicatrización en comparación con los grupos tratados con un apósito comercial de sulfadiazina de plata.

### **4.2. Hidrogeles antibacterianos**

Los hidrogeles con propiedades antibacterianas suelen desarrollarse incorporando sustancias antibacterianas como antibióticos, agentes antibacterianos inorgánicos, agentes antibacterianos sintéticos orgánicos, los propios polímeros del hidrogel o antibacterianos dinámicos (17). Los agentes antibacterianos como la gentamicina, la vancomicina, el ciprofloxacino son unos de los fármacos más usados. La función que

estos fármacos aportan a los hidrogeles consiste en una liberación lenta, controlada y sostenida en el tiempo del fármaco en el lecho de la herida causando una mayor inhibición de las bacterias, reduciendo la carga bacteriana y la frecuencia de cambio de apósito.

Evan Jarman et al. (40) evaluó la capacidad de un hidrogel de colágeno de origen humano para liberar antibióticos de forma sostenida con el fin de alterar los biofilms bacterianos y reducir la carga bacteriana en el lecho de la herida. El colágeno humano se combinó con concentraciones variables de gentamicina o clindamicina. El gel se utilizó para tratar tópicamente *Staphylococcus aureus resistente a la meticilina* y *Clostridium perfringens*. El hidrogel creado demostró una liberación sostenida de antibióticos durante 48 horas, inhibiendo con éxito los biofilms bacterianos y permaneciendo bioactivo hasta 72 horas. Además, produjo una muerte bacteriana significativa a las 6 horas del tratamiento y una erradicación bacteriana completa a las 12 horas en las zonas de contacto con el hidrogel.

#### **4.2.1. Antibacterianos inorgánicos**

Los agentes antibacterianos inorgánicos muestran una actividad antibacteriana contra un amplio espectro. Su actividad antibacteriana se debe al daño que provocan en las membranas celulares bacterianas o en las estructuras subcelulares. Los metales nobles, como los iones de plata (37), oro, o sus correspondientes nanopartículas (32), así como óxidos metálicos (28) como el dióxido de titanio y óxido de zinc se han utilizado para añadir propiedades antimicrobianas a los hidrogeles. Pueden cargarse directamente en ellos o estabilizarse en micro vesículas, como liposomas, antes de cargarse en los hidrogeles (17).

#### **4.2.2. Antibacterianos sintéticos orgánicos**

Los agentes antibacterianos sintéticos orgánicos incluyen sales de amonio cuaternario (60), furanos, pirroles, imidazoles, alcoholes (56), marcos órgano-metálicos (26), haluros orgánicos, fenoles, yoduros y polímeros catiónicos (17).

#### **4.2.3. Antibacterianos naturales**

Hay hidrogeles que poseen propiedades antibacterianas intrínsecas gracias a los polímeros que lo forman, el quitosano (29) o la curcumina (32), por ejemplo, son

conocidos por su actividad antibacteriana inherente. La interacción electrostática entre sus estructuras con la pared celular bacteriana cargada negativamente altera la permeabilidad de la membrana. Tras la destrucción de la pared celular bacteriana, la posterior interacción del quitosano con los componentes intracelulares bacterianos inhibe la replicación del ADN.

M.aldakheel et al. (32) creó un hidrogel de polímeros naturales, alginato sódico y goma arábica, que sirve de andamiaje para incorporar nanopartículas de plata sintetizadas a partir de un compuesto natural que se encuentra en la cúrcuma, la curcumina. Tras la evaluación de sus características fisicoquímicas, experimentos in vitro e in vivo, los resultados demuestran que el hidrogel de nanopartículas de plata mostró una acción eficaz contra ambos tipos de bacterias (Gram-negativas y Gram-positivas). También demostró tasas de cicatrización de heridas más rápidas en comparación con el uso de la muestra de hidrogel de control. Los nuevos apósitos de hidrogeles de alginato sódico y goma arábica incorporados con nanopartículas de plata mostraron una biocompatibilidad excepcional y tienen el potencial de servir como apósito para heridas con propiedades antibacterianas y reductoras de cicatrices.

#### **4.2.4. Antibacterianos dinámicos**

Los hidrogeles antiinfecciosos dinámicos se componen de materiales híbridos que incorporan materiales bidimensionales y materiales de tamaño nanométrico. El uso de estas partículas y estructuras de tamaño nanométrico permiten a los agentes antibacterianos penetrar eficazmente en biofilms y membranas bacterianas para liberar agentes que desactivan las bacterias. Estos hidrogeles están diseñados para responder a condiciones ambientales específicas en heridas infectadas liberando fármacos antibacterianos (33) o activando sus propiedades antimicrobianas. Los cambios en el pH (66,68), la temperatura (57) o la presencia de biomoléculas específicas pueden desencadenar la liberación de fármacos o activar enzimas dentro del hidrogel, favoreciendo la cicatrización de la herida y combatiendo las infecciones.

Yu et al. (48) desarrolló un hidrogel adhesivo basado en gelatina modificada con un tetrámero de anilina y quitosano para tratar heridas crónicas infectadas mediante un efecto fototérmico. La estructura del hidrogel le aportaba características como flexibilidad, autocuración, adhesividad tisular y se adaptaba bien a las heridas en

movimiento. Además, el hidrogel era bioactivo, con propiedades antioxidantes, efecto hemostático, antibacteriano y efecto fototérmico (el porcentaje de eliminación de una bacteria multirresistente fue superior al 99,8% tras 5 minutos de irradiación infrarroja cercana) y el apósito se podía retirar a demanda de forma indolora. En el experimento in vivo de cicatrización de heridas en zonas articulares de espesor total infectadas por *Staphylococcus aureus resistente a la meticilina*, el hidrogel mostró una eficacia de cicatrización de heridas significativamente mejor que los hidrogeles comerciales actuales, con un índice de cierre de heridas rápido (alrededor del 99,0% al cabo de 14 días), una respuesta inflamatoria leve, un alto nivel de deposición de colágeno y una epitelización mejorada mediante la inhibición de producción de IL-6 y promoviendo la síntesis de VEGF.

Bargayi et al. (28) creó un hidrogel que combina vidrios bioactivos nanoestructurados con óxido de titanio y alúmina en un compuesto con alginato. Tras su estudio con células in vitro se obtuvo una correcta citocompatibilidad, migración y proliferación celular al igual que un aumento tres veces superior en la expresión de colágeno y VEGF con respecto a un hidrogel de control. También proporcionó un suministro sostenido de nanopartículas bioactivas en veinticuatro horas y produjo una reducción eficaz del crecimiento de *Staphylococcus aureus* y la destrucción del desarrollo de biofilms de *E. coli* y *S. aureus* en veinticuatro horas. In vivo se produjo una rápida epitelización y el cierre completo de las heridas en 14 días tanto en modelos animales de pez cebra como en modelos animales de rata diabética. Demostrando así propiedades como biocompatibilidad, bioactividad, citocompatibilidad, eficacia hemostática y administración sostenida de fármacos junto con la prevención del desarrollo de biofilms en la superficie de heridas crónicas.

### **4.3. Hemostasia rápida y adaptación de la adhesión**

La adhesividad también desempeña un papel importante para la estabilidad a largo plazo de los apósitos de hidrogel alrededor de la zona de la herida, mejorando el efecto hemostático, manteniendo la herida húmeda y absorbiendo los exudados tisulares durante la cicatrización. Los hidrogeles hemostáticos suelen diseñarse basándose en mecanismos como la liberación de iones de calcio (50), la activación plaquetaria, la agregación eritrocitaria y la activación de la vía de la coagulación.

Wei et al. (54) desarrollo un apósito de hidrogel a base de quitosano capaz de regular la polarización del fenotipo de los macrófagos para promover la cicatrización de heridas crónicas al igual que reducir el estrés oxidativo y mitigar las respuestas inflamatorias. El hidrogel se creó a base de quitosano modificado químicamente para incorporar en su estructura grupos catecol, ácido acrílico, nanopartículas de plata y vainillina bioactiva. El hidrogel poseía suficiente resistencia mecánica para servir de protección a la herida y excelentes propiedades de adhesión, lo que ayudó a bloquear rápidamente la hemorragia de las heridas dotando al compuesto de gran capacidad hemostática. Gracias a la presencia de nanopartículas de plata y vainillina en el hidrogel, éste mostró una excelente capacidad antibacteriana en las heridas. La vainillina ayudó a eliminar el exceso de ERO y a regular los niveles de factores inflamatorios para facilitar la polarización de los macrófagos a su fenotipo M2. Un modelo de herida diabética por defecto cutáneo de espesor total en ratas mostró que las heridas tratadas con el hidrogel presentaban la menor superficie de herida, y se observó un tejido de granulación superior, una deposición de colágeno notable y angiogénesis en el tejido de la herida. Por lo tanto, el hidrogel podría tener un potencial prometedor como apósito para el tratamiento de heridas crónicas diabéticas.

#### **4.4. Hidrogeles antiinflamatorios, antioxidantes y reguladores de la inmunidad**

Como se indica en los apartados anteriores, la fase inflamatoria es la principal razón del retraso en la cicatrización y implica un equilibrio entre daño y la reparación tisular, el estrés oxidativo y la regulación inmunitaria. Es esencial conocer a fondo los mecanismos y factores que influyen en esta fase para desarrollar terapias eficaces que promuevan una cicatrización óptima. Los hidrogeles antiinflamatorios mejoran el reclutamiento de macrófagos en el lecho de la herida y reducen los niveles de ERO y MMP. Estas funciones contribuyen a la cicatrización de las heridas permitiendo la transición de la fase inflamatoria a la de proliferación, aumentando la velocidad de cicatrización y minimizando la duración del periodo de cicatrización (17).

Shang et al. (27) diseñó un hidrogel de una combinación de exosomas derivados de células madre mesenquimales, nanopartículas de quitosano, vidrio bioactivo y nanopartículas de dióxido de titanio. Estos exosomas derivados de células madre

mesenquimales son pequeñas vesículas extracelulares que se liberan por las células y contienen una variedad de moléculas, como proteínas, ARN y ADN. Se pueden incorporar en hidrogeles de diversas maneras, como la mezcla física, la encapsulación en nanopartículas o la inmovilización en la superficie del hidrogel. Se comprobó su eficacia en tres modelos distintos de heridas cutáneas: un modelo de lesión de espesor total, un modelo de ulcera diabética y un modelo de herida por quemadura. Los análisis *in vitro* demostraron que presenta una excelente compatibilidad celular, estimula la adhesión y proliferación de células endoteliales y presenta actividades antiinflamatorias, angiogénicas y antibacterianas. *In vivo*, el apósito de hidrogel compuesto aceleró el proceso de la cicatrización de heridas, estimuló la angiogénesis y aumentó la deposición de colágeno y la expresión de factores antiinflamatorios.

Cao et al. (29) desarrollo un hidrogel de quitosano como andamiaje para incorporar biosilíce de diatomeas como unidad bioactiva, con el fin de proponer una estrategia terapéutica para heridas crónicas basada en la replicación estructural de la MEC y la regulación inmunitaria. Gracias a su composición presenta una estructura porosa, tiene una excelente resistencia mecánica, manteniendo al mismo tiempo una temperatura favorable en el lecho de la herida que disminuye el dolor, tiene buen ajuste del material a la herida y facilidad de la aplicación en la herida para su uso clínico. El biosilíce liberado acelera la transición de inflamación a la proliferación y a la remodelación. *In vitro* en modelos celulares e *in vivo* en modelos de rata diabética, el hidrogel redujo la inflamación (gracias a la conversión de macrófagos de fenotipo M1 a M2), indujo la angiogénesis (1,96 veces más que el control), favoreció la proliferación de fibroblastos (180,36 % más que el control), la deposición de colágeno, la migración de queratinocitos (47,34 % más que el control) y la epitelización.

#### **4.5. Formación de tejido de granulación / epitelización**

Durante la fase proliferativa de la cicatrización de heridas, la formación de tejido de granulación y la epitelización son procesos clave en los que intervienen múltiples tipos de células y vías de señalización. Las vías de señalización implicadas en la fase proliferativa de la cicatrización de heridas incluyen el factor VEGF, el factor HIF-1 $\alpha$ , factor 1 alfa derivado de células estromales (SDF-1 $\alpha$ ), el factor FGF, el PDGF.

Xu et al. (53) crearon un hidrogel inyectable multifuncional de alginato con dopamina

y ácido hialuronato cargado de plasma rico en plaquetas con propiedades de respuesta a las ERO y a la glucosa para el tratamiento de heridas crónicas diabéticas. Tras analizar su estructura, el hidrogel mostro una buena inyectabilidad, moldeabilidad, adhesión tisular, biocompatibilidad, baja hemólisis y hemostasia. Su excelente propiedad antioxidante puede crear un microambiente de bajo estrés oxidativo en el lecho de la herida para combatir la inflamación. Gracias al plasma rico en plaquetas, bajo un estado de estrés oxidativo y/o hiperglucemia en la herida, el hidrogel puede degradarse completamente en tan sólo veinticuatro horas para liberar múltiples citoquinas (VEGF, PDGF- BB, TGF- $\beta$ 1, etc.) dotando al hidrogel de una excelente capacidad de cicatrización.

#### **4.6. Hidrogeles liberadores de fármacos o agentes terapéuticos**

Se pueden incorporar diversos tipos de fármacos y/o agentes terapéuticos a los hidrogeles para conseguir una cicatrización eficaz. Un aspecto importante de regular es su cinética de liberación para que esta se controlada y sostenida. Los hidrogeles híbridos sensibles a estímulos son útiles para la administración controlada de fármacos. Estos hidrogeles responden a cambios en las condiciones fisicoquímicas y biológicas, como el pH, la temperatura o los niveles de glucosa en la herida.

Souza et al. (68) creo un apósito de hidrogel bicapa nanocompuesto de polialcohol vinílico y ácido poliacrílico cargado con nanopartículas de vidrio bioactivas que contienen cerio y cobalto. Los ensayos in vitro mostraron que el apósito presentaba una correcta resistencia mecánica, una elevada hidrofiliidad, capacidad de respuesta al pH con una mayor absorción de exudado a pH alcalino, permeabilidad al vapor de agua y una capacidad de manejo de fluidos similar a la de los apósitos comerciales actuales. Además de ser biocompatible, los hidrogeles preparados mostraron actividad antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus*. Estos hidrogeles tienen potencial como apósitos interactivos debido a su comportamiento de respuesta al pH, que permite la liberación controlada de iones terapéuticos.

Jiang et al. (61) desarrollaron un apósito compuesto por hidrogeles de gelatina metacrilada cargada con citocinas SDF-1 $\alpha$  y factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF). Los resultados muestran que el hidrogel es altamente hidrófilo y completamente degradable, sin toxicidad celular in vitro e in vivo observada, presenta

una estructura tridimensional de red estable y crea un entorno adecuado para la adhesión, proliferación y migración celular. Su estructura interna puede liberar continuamente las citoquinas que se han cargado en el hidrogel. Los experimentos in vitro de hidrogeles aumentaron significativamente el reclutamiento de células madre mesenquimales, indujeron la diferenciación de fibroblastos, estimularon la expresión de marcadores fibroblásticos y aumentaron la síntesis de colágeno.

#### **4.7. Hidrogeles proangiogénicos**

El suministro limitado de oxígeno y nutrientes a la zona de la herida es otra de las razones de cronificación de heridas. Algunos hidrogeles pueden estimular la angiogénesis para acelerar así la cicatrización. Determinados polímeros, mediante sus propiedades fisicoquímicas, otorgan al hidrogel propiedades angiogénicas intrínsecas, aunque los hidrogeles también pueden volverse proangiogénicos mediante: la incorporación de agentes bioactivos como factores de crecimiento (33) ( VEGF, PDGF, FGF y sus derivados) o la incorporación de células madre, como las células madre mesenquimales derivadas del tejido adiposo o las derivadas de la médula ósea, que pueden diferenciarse en células epidérmicas y segregar diferentes citoquinas y factores de crecimiento. Además de utilizar moléculas, los hidrogeles también pueden promover la angiogénesis en el tratamiento de heridas mediante efectos físicos, como la electricidad, la luz y el calor (17). El óxido nítrico (58) también suele encapsularse en hidrogeles para mejorar su estabilidad y efecto debido a su papel en la vasodilatación y angiogénesis.

Zheng et al. (58) creó un hidrogel híbrido multifuncional que contiene gelatina tiolada, fibroína de seda metacrilada y nanopartículas de galato, cobre iónico y kappa carragenano. El hidrogel bioactivo creado presentaba propiedades mecánicas inyectables, biodegradables, biocompatibles y porosas. Además, las nanopartículas mejoraron sus propiedades mecánicas y dotó al apósito de propiedades antibacterianas, antioxidantes y de generación de óxido nítrico que favorecía la angiogénesis. Tras un experimento in vivo en un modelo de herida cutánea de espesor total en una rata infectada con *Staphylococcus aureus resistente a la meticilina* los hidrogeles híbridos se inyectaron y se auto ensamblaron rápidamente in situ para cubrir una herida irregular. Esta herida se curó casi por completo en 10 días.

## VII. DISCUSIÓN

Los hidrogeles mono funcionales más antiguos muestran un efecto terapéutico limitado en la cicatrización de heridas por lo que se han dedicado esfuerzos considerables a explorar hidrogeles compuestos con nuevos biomateriales y que incorporan agentes bioactivos. Estos nuevos hidrogeles utilizados en la cura de heridas crónicas presentan características que los convierten en una opción terapéutica prometedora. En cuanto a su composición, existe una gran diversidad de componentes que conforman su estructura, desde la combinación de polímeros naturales (20), combinación de polímeros sintéticos (25), hasta la combinación de ambos (16). Esta gran versatilidad de estructuras posibles les otorga gran capacidad de adaptabilidad para modificar sus componentes y ajustarse a las necesidades de cada tipo de herida crónica, paciente y fase de cicatrización. En cuanto a las distintas combinaciones de polímeros que conforman su estructura, las evidencias experimentales sugieren que esta hibridación dota de propiedades fisicoquímicas beneficiosas inherentes al propio apósito de hidrogel. Las propiedades físicas y químicas inherentes de los hidrogeles les otorgan una alta capacidad de absorción de exudado, permiten el paso de oxígeno a la herida, son biocompatibles, poseen propiedades mecánicas adecuadas, como resistencia a la tracción y elasticidad, que facilitan su aplicación y adaptación a la herida (1,18-20). En cuanto a la capacidad para favorecer la cicatrización, los hidrogeles favorecen la cicatrización por sí mismos. Aunque gracias a la adición de la gran variedad de agentes bioactivos de los que se disponen actualmente, se les puede dotar de funcionalidades más avanzadas. Todos estos aspectos quedan sintetizados en los principales resultados de los artículos de las tablas 5, 6 y 7.

Los estudios in vitro han proporcionado gran evidencia en cuanto a la interacción de estos apósitos con tejidos y células. Los apósitos de hidrogel que encapsulan agentes bioactivos son biocompatibles y no son citotóxicos. La gran mayoría de los apósitos de hidrogel promueven la adherencia celular (34), la colonización del lecho de la herida por células viables y la proliferación de células como fibroblastos y queratinocitos (57). Los apósitos de hidrogel, mediante los polímeros que conforman su estructura o mediante agentes bioactivos, pueden modular la respuesta inflamatoria (54), infecciosa (58), antioxidante (65), angiogénica (34), etc. Esta liberación de agentes

bioactivos los dota de múltiples funciones. Algunos apósitos de hidrogel están diseñados para liberar factores de crecimiento (62), otros agentes antimicrobianos, células madre (64), componentes derivados de la sangre, nanopartículas (42), enzimas, anticuerpos, fármacos (40), etc. Todas estas funciones pueden verse reflejadas en la síntesis de los principales resultados de los artículos en las tablas 5, 6 y 7.

Los estudios experimentales in vivo han proporcionado evidencia prometedora sobre los hidrogeles en cuanto a numerosos aspectos de la cicatrización entre los que se encuentran la velocidad de cicatrización (30), la reducción del dolor, la incidencia de infecciones (32), reducción de la inflamación (30), capacidad inmunomoduladora (29), antioxidante (28) o la mejora de la calidad del tejido cicatrizado (30) promoviendo la formación de un tejido cicatricial más resistente y menos propenso a la formación de queloides, hiperpigmentación o recidiva en la formación de la herida. En cuanto a estos aspectos de la cicatrización podemos resaltar que en la gran mayoría de estudios revisados han sido contrastadas experimentalmente in vivo en modelos de ratones y cabe destacar que los hidrogeles han tenido unos resultados superiores o similares, pero nunca resultados inferiores en relación a la cicatrización y cura de heridas crónicas en comparación a los resultados de cicatrización obtenidos de hidrogeles sin agentes bioactivos, o de otros apósitos comerciales, como apósitos tradicionales o tratamientos estándar de heridas crónicas como la terapia con oxígeno hiperbárico o la terapia con larvas, por lo que los apósitos de hidrogel pueden ser una alternativa viable. Todas estas funciones pueden verse reflejadas en la síntesis de los principales resultados de los artículos en las tablas 5, 6 y 7.

A continuación, se sintetizan los argumentos objetivados sobre los resultados, de esta manera podremos conocer la situación real del tema tratado y las implicaciones para la práctica presente y futura.

- Debilidades: A pesar de la gran cantidad de estudios clínicos in vitro e in vivo con animales sobre la nueva generación de hidrogeles que incorporan agentes bioactivos que afirman y demuestran empíricamente los grandes resultados en el proceso de cicatrización, aún faltan estudios clínicos en humanos que corroboren estos resultados en las heridas crónicas humanas. Estos materiales todavía se

enfrentan a diversos obstáculos en su transición a la aplicación clínica, como pruebas clínicas sólidas que respalden su eficacia y seguridad; que el coste, la fabricación, el almacenamiento y el transporte sea efectivo y económicamente viable; y la autorización reglamentaria para su uso clínico. Por lo que, los hidrogeles, deben someterse a pruebas exhaustivas para garantizar su seguridad y eficacia. Además, los modelos de heridas en ratones en los que se experimentan los hidrogeles in vivo no representan con exactitud la cicatrización de heridas crónicas en humanos.

- **Fortalezas:** Todos los estudios in vitro e in vivo revisados en animales avalan la eficacia de estos nuevos apósitos de hidrogel con agentes bioactivos y su prometedor futuro en la cura de heridas crónicas. En ninguno se encuentran resultados tóxicos o negativos en la cicatrización de heridas

- **Amenazas:** Debido a la falta de estudios clínicos en humanos de estos nuevos hidrogeles no se puede corroborar que no haya variabilidad entre los resultados de los estudios experimentales preclínicos revisados in vitro e in vivo con animales a los resultados en una herida crónica humana.

- **Oportunidades:** La continua evolución de los biomateriales, técnicas de biotecnología, ingeniería de tejidos y técnicas en la cura de heridas abre la posibilidad de otorgar nuevas, mejores y más eficaces funciones de los hidrogeles.

Aunque los hidrogeles tradicionales están ampliamente usados en la práctica clínica enfermera, actualmente es difícil realizar recomendaciones sobre el último avance en hidrogeles que incorporan agentes bioactivos revisados en este trabajo por la falta de estudios clínicos en humanos que avalen su seguridad y eficacia. En cuanto a la futura línea de investigación gracias a la gran variedad de estudios preclínicos se ha creado una base sólida de evidencia sobre la eficacia y seguridad de la nueva generación de apósitos de hidrogel en modelos animales, pero es crucial avanzar hacia la aplicación clínica. Esta transición de la investigación preclínica a los ensayos clínicos en humanos es un paso crítico en el desarrollo de estos hidrogeles y permitirá evaluar su eficacia real en la cicatrización de heridas crónicas, así como identificar posibles efectos secundarios o limitaciones que pueden no haber sido evidentes en modelos animales.

## VIII. CONCLUSIONES

Los hidrogeles son un sistema redes tridimensionales de polímeros hidrófilos (naturales o sintéticos) que se asemejan a la MEC. Gracias estructura y composición cumplen con la mayoría de los criterios de los apósitos ideales: capacidad de absorber el exudado; biocompatibilidad; biodegradabilidad; mantenimiento de un entorno húmedo; intercambio gaseoso; favorecen el desbridamiento autolítico; ayudan a la proliferación celular y epitelización; facilidad de retirada de la superficie de la herida con nulo traumatismo y dolor, etc.

Los polímeros naturales son los más usados debido a su biocompatibilidad, biodegradabilidad, hidrofobicidad y capacidad de modificación química. Además, al proceder de fuentes renovables son más baratos y sostenibles. Generalmente, muestran pobres propiedades mecánicas, por lo que necesitan ser modificados o combinados con otros polímeros. Los polímeros sintéticos al ser creados desde cero se puede modificar su estructura molecular variando así sus características y propiedades. Sus principales propiedades son la hidrofilia, biocompatibilidad, adhesividad y capacidad de modificar su velocidad de degradación y así controlar la liberación de moléculas bioactivas. Sin embargo, carecen de actividad biológica. Para solucionar las limitaciones de ambos polímeros, se crean hidrogeles de polímeros híbridos que combinan las propiedades de ambos materiales. A mayores de sus cualidades intrínsecas, la propiedad de biodegradación los convierte en candidatos con un gran potencial para actuar como andamiajes que incorporan en su estructura agentes bioactivos (biomoléculas, factores de crecimiento, etc.) y/o agentes no bioactivos (iones metálicos, óxido nítrico, nanopartículas, etc.) aportando nuevas funciones al hidrogel para favorecer activamente la cicatrización. Todos los estudios in vitro e in vivo revisados avalan la eficacia de estos nuevos apósitos de hidrogel que incorporan en su estructura agentes bioactivos y su prometedor futuro en la cura de heridas crónicas es innegable. Sin embargo, es importante destacar que la evidencia disponible aún es limitada y la mayoría de estos estudios se han realizado en modelos animales o con células in vitro, lo que destaca la necesidad de realizar más estudios clínicos en humanos para confirmar estos hallazgos. La experimentación en humanos permitirá evaluar la eficacia y seguridad de estos apósitos en pacientes reales, así como, identificar cualquier efecto secundario o limitación que pueda surgir.

## IX. **BIBLIOGRAFIA**

1. Kammona O, Tsanaktsidou E, Kiparissides C. Recent developments in 3D-(bio)printed hydrogels as wound dressings. *Gels* [Internet]. 2024;10(2):147. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/gels10020147>
2. Shen Y, Zhang Z, Chen X, He C. Tissue-adhesive, antibacterial, naturally-derived polymer hydrogels as wound dressings for infected and chronic wound healing. *J Polym Sci* [Internet]. 2024; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/pol.20230667>
3. Sari MHM, Cobre A de F, Pontarolo R, Ferreira LM. Status and future scope of soft nanoparticles-based hydrogel in wound healing. *Pharmaceutics* [Internet]. 2023;15(3):874. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics15030874>
4. Falbo F, Spizzirri UG, Restuccia D, Aiello F. Natural compounds and biopolymers-based hydrogels join forces to promote wound healing. *Pharmaceutics* [Internet]. 2023;15(1):271. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics15010271>
5. Sethuram L, Thomas J. Therapeutic applications of electrospun nanofibers impregnated with various biological macromolecules for effective wound healing strategy – A review. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2023;157(113996):113996. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113996>
6. Xu Z, Han S, Gu Z, Wu J. Advances and impact of antioxidant hydrogel in chronic wound healing. *Adv Healthc Mater* [Internet]. 2020;9(5). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/adhm.201901502>
7. Victor P, Sarada D, Ramkumar KM. Pharmacological activation of Nrf2 promotes wound healing. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2020;886(173395):173395. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173395>
8. Oprita EI, Iosageanu A, Craciunescu O. Natural polymeric hydrogels encapsulating small molecules for diabetic wound healing. *Gels* [Internet]. 2023;9(11):867. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/gels9110867>
9. Demography of Europe - An ageing population [Internet]. Demography of Europe. [citado el 9 de julio de 2024]. Disponible en: [https://www.ine.es/prodyser/demografia\\_UE/bloc-1c.html?lang=e](https://www.ine.es/prodyser/demografia_UE/bloc-1c.html?lang=e)

10. López Rey MJ, Docampo García M. Evolución de la prevalencia de la diabetes mellitus en España (1999-2014). *Endocrinol Diabetes Nutr* [Internet]. 2018;65(9):515–23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2018.06.006>
11. Nussbaum SR, Carter MJ, Fife CE, DaVanzo J, Haught R, Nusgart M, et al. An economic evaluation of the impact, cost, and medicare policy implications of chronic nonhealing wounds. *Value Health* [Internet]. 2018;21(1):27–32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2017.07.007>
12. Faizullabhoj M, Wani G. Wound care market - product (advanced wound dressing, surgical wound care, traditional wound care, wound therapy devices, wound care biologics), application (chronic, acute), end use – global forecast, 2023-2032. Global Market Insights Inc.; 1970 <https://www.gminsights.com/industry-analysis/wound-care-market>
13. *Wound J*. 2017, 14, 1108–1119. <https://doi.org/10.1111/iwj.12767>
14. Prasathkumar M, George A, Sadhasivam S. Influence of chitosan and hydroxyethyl cellulose modifications towards the design of cross-linked double networks hydrogel for diabetic wound healing. *Int J Biol Macromol* [Internet]. 2024;265(130851):130851. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.130851>
15. Ataide JA, Zanchetta B, Santos ÉM, Fava ALM, Alves TFR, Cefali LC, et al. Nanotechnology-based dressings for wound management. *Pharmaceuticals (Basel)* [Internet]. 2022 [citado el 24 de junio de 2024];15(10):1286. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1424-8247/15/10/1286>
16. Wang P, Cai F, Li Y, Yang X, Feng R, Lu H, et al. Emerging trends in the application of hydrogel-based biomaterials for enhanced wound healing: A literature review. *Int J Biol Macromol* [Internet]. 2024;261(129300):129300. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.129300>
17. Firlar I, Altunbek M, McCarthy C, Ramalingam M, Camci-Unal G. Functional hydrogels for treatment of chronic wounds. *Gels* [Internet]. 2022 [citado el 24 de junio de 2024];8(2):127. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35200508/>
18. Yu R, Zhang H, Guo B. Conductive biomaterials as bioactive wound dressing for

- wound healing and skin tissue engineering. *Nanomicro Lett* [Internet]. 2022;14(1).  
Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40820-021-00751-y>
19. Tabriz AG, Douroumis D. Recent advances in 3D printing for wound healing: A systematic review. *J Drug Deliv Sci Technol* [Internet]. 2022;74(103564):103564.  
Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jddst.2022.103564>
20. Nasra S, Patel M, Shukla H, Bhatt M, Kumar A. Functional hydrogel-based wound dressings: A review on biocompatibility and therapeutic efficacy. *Life Sci* [Internet]. 2023;334(122232):122232. Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2023.122232>
21. Nqoro X, Taziwa R. Polymer-based functional materials loaded with metal-based nanoparticles as potential scaffolds for the management of infected wounds. *Pharmaceutics* [Internet]. 2024;16(2):155. Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics16020155>
22. Chen Y, Hu M, Hu H, Ji S, Huang L, Wei W, et al. Fabrication of an adhesive small intestinal submucosa acellular matrix hydrogel for accelerating diabetic wound healing. *ACS Omega* [Internet]. 2023;8(49):46653–62. Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1021/acsomega.3c05682>
23. Yusuf Aliyu A, Adeleke OA. Nanofibrous scaffolds for diabetic wound healing. *Pharmaceutics* [Internet]. 2023;15(3):986. Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics15030986>
24. Qi L, Zhang C, Wang B, Yin J, Yan S. Progress in hydrogels for skin wound repair. *Macromol Biosci* [Internet]. 2022;22(7). Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1002/mabi.202100475>
25. Deng X, Gould M, Ali MA. A review of current advancements for wound healing: Biomaterial applications and medical devices. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* [Internet]. 2022;110(11):2542–73. Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1002/jbm.b.35086>
26. Lian C, Liu J, Wei W, Wu X, Goto T, Li H, et al. Mg-gallate metal-organic framework-based sprayable hydrogel for continuously regulating oxidative stress microenvironment and promoting neurovascular network reconstruction in diabetic

- wounds. *Bioact Mater* [Internet]. 2024; 38:181–94. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bioactmat.2024.04.028>
27. Shang S, Zhuang K, Chen J, Zhang M, Jiang S, Li W. A bioactive composite hydrogel dressing that promotes healing of both acute and chronic diabetic skin wounds. *Bioact Mater* [Internet]. 2024; 34:298–310. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bioactmat.2023.12.026>
28. Bargavi P, Balakumar S, Raghunandhakumar S. Multi-functional bandage - bioactive glass/metal oxides/alginate composites based regenerative membrane facilitating re-epithelialization in diabetic wounds with sustained drug delivery and anti-bactericidal efficacy. *Int J Biol Macromol* [Internet]. 2024;262(130054):130054. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.130054>
29. Cao Z, Wang X, Jiang C, Wang H, Mu Y, Sun X, et al. Thermo-sensitive hydroxybutyl chitosan/diatom biosilica hydrogel with immune microenvironment regulatory for chronic wound healing. *Int J Biol Macromol* [Internet]. 2024;262(130189):130189. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.130189>
30. Zhang W, Zhao S, Guan Q, Li P, Fan Y. Enhancing chronic wound healing through engineering mg<sup>2+</sup>-coordinated Asiatic acid/bacterial cellulose hybrid hydrogels. *ACS Appl Mater Interfaces* [Internet]. 2024;16(7):8238–49. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1021/acsami.3c14690>
31. Yang D, Zhao W, Zhang S, Liu Y, Teng J, Ma Y, et al. Dual self-assembly of puerarin and silk fibroin into supramolecular nanofibrillar hydrogel for infected wound treatment. *Adv Healthc Mater* [Internet]. 2024; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/adhm.202400071>
32. Aldakheel FM, Mohsen D, El Sayed MM, Fagir MH, El Dein DK. Employing of curcumin–silver nanoparticle-incorporated sodium alginate-co-acacia gum film hydrogels for wound dressing. *Gels* [Internet]. 2023;9(10):780. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/gels9100780>
33. Zhang J, Luo Q, Hu Q, Zhang T, Shi J, Kong L, et al. An injectable bioactive dressing based on platelet-rich plasma and nanoclay: Sustained release of

- deferroxamine to accelerate chronic wound healing. *Acta Pharm Sin B* [Internet]. 2023;13(10):4318–36. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apsb.2022.11.006>
34. Zhang Y, Li M, Wang Y, Han F, Shen K, Luo L, et al. Exosome/metformin-loaded self-healing conductive hydrogel rescues microvascular dysfunction and promotes chronic diabetic wound healing by inhibiting mitochondrial fission. *Bioact Mater* [Internet]. 2023;26:323–36. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bioactmat.2023.01.020>
35. Qin P, Tang J, Sun D, Yang Y, Liu N, Li Y, et al. Zn<sup>2+</sup> cross-linked alginate carrying hollow silica nanoparticles loaded with RL-QN15 peptides provides promising treatment for chronic skin wounds. *ACS Appl Mater Interfaces* [Internet]. 2022;14(26):29491–505. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1021/acsami.2c03583>
36. Lou P, Liu S, Wang Y, Pan C, Xu X, Zhao M, et al. Injectable self-assembling peptide nanofiber hydrogel as a bioactive 3D platform to promote chronic wound tissue regeneration. *Acta Biomater* [Internet]. 2021; 135:100–12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2021.08.008>
37. Pérez-Rafael S, Ivanova K, Stefanov I, Puiggali J, del Valle LJ, Todorova K, et al. Nanoparticle-driven self-assembling injectable hydrogels provide a multi-factorial approach for chronic wound treatment. *Acta Biomater* [Internet]. 2021; 134:131–43. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2021.07.020>
38. Caldera Villalobos M, Claudio-Rizo JA, Cabrera-Munguía DA. Modulation of the biocompatibility of collagen/polyelectrolyte semi-IPN hydrogels with Zn-bioMOFs. *ADMET DMPK* [Internet]. 2024 [citado el 24 de junio de 2024];12(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38720928/>
39. Rodrigues JP, da Costa Silva JR, Ferreira BA, Veloso LI, Quirino LS, Rosa RR, et al. Development of collagenous scaffolds for wound healing: characterization and in vivo analysis. *J Mater Sci Mater Med* [Internet]. 2024;35(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10856-023-06774-8>
40. Jarman E, Burgess J, Sharma A, Hayashigatani K, Singh A, Fox P. Human-Derived collagen hydrogel as an antibiotic vehicle for topical treatment of bacterial biofilms.

PLoS One [Internet]. 2024;19(5):e0303039. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0303039>

41. Park D-J, Kim S-C, Jang J-B, Lee B, Lee S, Ryu B, et al. Multifunctional hydrogel dressing based on fish gelatin/oxidized hyaluronate for promoting diabetic wound healing. *J Mater Chem B Mater Biol Med* [Internet]. 2024;12(18):4451–66. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1039/d3tb02932h>
42. Prasathkumar M, George A, Sadhasivam S. Influence of chitosan and hydroxyethyl cellulose modifications towards the design of cross-linked double networks hydrogel for diabetic wound healing. *Int J Biol Macromol* [Internet]. 2024;265(130851):130851. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.130851>
43. Wang X, Zhang Y, Song A, Wang H, Wu Y, Chang W, et al. A printable hydrogel loaded with medicinal plant extract for promoting wound healing. *Adv Healthc Mater* [Internet]. 2024;13(8). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/adhm.202303017>
44. Mndlovu H, du Toit LC, Kumar P, Choonara YE. Tannic acid-loaded chitosan-RGD-alginate scaffolds for wound healing and skin regeneration. *Biomed Mater* [Internet]. 2023;18(4):045009. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1088/1748-605x/acce88>
45. Nurzynska A, Klimek K, Michalak A, Dos Santos Szewczyk K, Arczewska M, Szalaj U, et al. Do curdlan hydrogels improved with bioactive compounds from hop exhibit beneficial properties for skin wound healing? *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023;24(12):10295. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms241210295>
46. Stenlund P, Enstedt L, Gilljam KM, Standoft S, Ahlinder A, Lundin Johnson M, et al. Development of an all-marine 3D printed bioactive hydrogel dressing for treatment of hard-to-heal wounds. *Polymers (Basel)* [Internet]. 2023;15(12):2627. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/polym15122627>
47. Karami F, Saber-Samandari S. Synthesis and characterization of a novel hydrogel based on carboxymethyl chitosan/sodium alginate with the ability to release simvastatin for chronic wound healing. *Biomed Mater* [Internet]. 2023;18(2):025001. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1088/1748-605x/acb0a3>

48. Yu R, Li Z, Pan G, Guo B. Antibacterial conductive self-healable supramolecular hydrogel dressing for infected motion wound healing. *Sci China Chem* [Internet]. 2022;65(11):2238–51. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11426-022-1322-5>
49. Nguyen HT, Ho T-L, Pratomo A, Ilsan NA, Huang T-W, Chen C-H, et al. Enzymatically triggered graphene oxide released from multifunctional carriers boosts anti-pathogenic properties for promising wound-healing applications. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* [Internet]. 2021;128(112265):112265. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2021.112265>
50. Nurzynska A, Klimek K, Palka K, Szajnecki Ł, Ginalska G. Curdlan-based hydrogels for potential application as dressings for promotion of skin wound healing—preliminary in vitro studies. *Materials (Basel)* [Internet]. 2021;14(9):2344. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ma14092344>
51. Ditta LA, Rao E, Provenzano F, Sánchez JL, Santonocito R, Passantino R, et al. Agarose/k-carrageenan-based hydrogel film enriched with natural plant extracts for the treatment of cutaneous wounds. *Int J Biol Macromol* [Internet]. 2020; 164:2818–30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.08.170>
52. Zanchetta FC, De Wever P, Morari J, Gaspar RC, Prado TP do, De Maeseneer T, et al. In vitro and in vivo evaluation of chitosan/HPMC/insulin hydrogel for wound healing applications. *Bioengineering (Basel)* [Internet]. 2024 [citado el 24 de junio de 2024];11(2):168. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38391653/>
53. Xu K, Deng S, Zhu Y, Yang W, Chen W, Huang L, et al. Platelet rich plasma loaded multifunctional hydrogel accelerates diabetic wound healing via regulating the continuously abnormal microenvironments. *Adv Healthc Mater* [Internet]. 2023;12(28). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/adhm.202301370>
54. Wei X, Liu C, Li Z, Gu Z, Yang J, Luo K. Chitosan-based hydrogel dressings for diabetic wound healing via promoting M2 macrophage-polarization. *Carbohydr Polym* [Internet]. 2024;331(121873):121873. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2024.121873>
55. Chen Y, Hu M, Hu H, Ji S, Huang L, Wei W, et al. Fabrication of an adhesive small

- intestinal submucosa acellular matrix hydrogel for accelerating diabetic wound healing. ACS Omega [Internet]. 2023;8(49):46653–62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1021/acsomega.3c05682>
56. Stan D, Codrici E, Enciu A-M, Olewnik-Kruszkowska E, Gavril G, Ruta LL, et al. Exploring the impact of alginate—PVA ratio and the addition of bioactive substances on the performance of hybrid hydrogel membranes as potential wound dressings. Gels [Internet]. 2023;9(6):476. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/gels9060476>
57. Kang Y, Liu K, Chen Z, Guo J, Xiang K, Wu X, et al. Healing with precision: A multi-functional hydrogel-bioactive glass dressing boosts infected wound recovery and enhances neurogenesis in the wound bed. J Control Release [Internet]. 2024; 370:210–29. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2024.04.034>
58. Zeng Z, Guo J, Shen G, Guo C, Pei D, Lu D, et al. Antibacterial–antioxidative thiolated gelatin/methacrylated silk fibroin hydrogels with nitric oxide release catalyzed by metal–polyphenol nanoparticles for MRSA-infected wound healing. Biomacromolecules [Internet]. 2023;24(11):5116–31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.biomac.3c00696>
59. Wei Q, Su J, Meng S, Wang Y, Ma K, Li B, et al. MiR-17-5p-engineered sEVs encapsulated in GelMA hydrogel facilitated diabetic wound healing by targeting PTEN and p21. Adv Sci (Weinh) [Internet]. 2024;11(13). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/advs.202307761>
60. Wang L, Luo Y, Song Y, He X, Xu T, Zhang X. Hydrogel-functionalized bandages with Janus wettability for efficient unidirectional drug delivery and wound care. ACS Nano [Internet]. 2024;18(4):3468–79. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1021/acsnano.3c10766>
61. Jiang B, Shi A, Xu Y, Zhang Y, Chen Y, Jiang X, et al. SDF-1 $\alpha$  and CTGF functionalized Gelatin methacryloyl (GelMA) hydrogels enhance fibroblast activation to promote wound healing. Mater Today Commun [Internet]. 2023;34(105152):105152. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mtcomm.2022.105152>

62. Hao Y, Zhao W, Zhang H, Zheng W, Zhou Q. Carboxymethyl chitosan-based hydrogels containing fibroblast growth factors for triggering diabetic wound healing. *Carbohydr Polym* [Internet]. 2022;287(119336):119336. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2022.119336>
63. Al-Arjan WS, Khan MUA, Almutairi HH, Alharbi SM, Razak SIA. PH-responsive PVA/BC-f-GO dressing materials for burn and chronic wound healing with curcumin release kinetics. *Polymers (Basel)* [Internet]. 2022 [citado el 24 de junio de 2024];14(10):1949. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35631834/>
64. Sears V, Danaoui Y, Ghosh G. Impact of mesenchymal stem cell-secretome-loaded hydrogel on proliferative and migratory activities of hyperglycemic fibroblasts. *Mater Today Commun* [Internet]. 2021;27(102285):102285. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mtcomm.2021.102285>
65. Yang Y, Zhao X, Yu J, Chen X, Wang R, Zhang M, et al. Bioactive skin-mimicking hydrogel band-aids for diabetic wound healing and infectious skin incision treatment. *Bioact Mater* [Internet]. 2021;6(11):3962–75. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bioactmat.2021.04.007>
66. Zhang K, Yang C, Cheng C, Shi C, Sun M, Hu H, et al. Bioactive injectable hydrogel dressings for bacteria-infected diabetic wound healing: A “pull–push” approach. *ACS Appl Mater Interfaces* [Internet]. 2022;14(23):26404–17. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1021/acsami.2c04300>
67. Wu S, Zhao W, Sun M, He P, Lv H, Wang Q, et al. Novel bi-layered dressing patches constructed with radially-oriented nanofibrous pattern and herbal compound-loaded hydrogel for accelerated diabetic wound healing. *Appl Mater Today* [Internet]. 2022;28(101542):101542. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apmt.2022.101542>
68. Pinto e Souza IE, Barrioni BR, Costa MCP, Miriceia NML, Sachs D, Ribeiro GC, et al. Development OF pH-sensitive wound dressings using PVA/PAA hydrogels and bioactive glass nanoparticles doped with cerium and cobalt. *Mater Today Commun* [Internet]. 2024;38(107981):107981. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mtcomm.2023.107981>

69. Dong, Y., Zhuang, H., Hao, Y., Zhang, L., Yang, Q., Liu, Y., Qi, C., & Wang, S. (2020). Poly(N-Isopropyl-Acrylamide)/Poly( $\gamma$ -Glutamic Acid) Thermo-Sensitive Hydrogels Loaded with Superoxide Dismutase for Wound Dressing Application. *International journal of nanomedicine*, 15, 1939–1950. <https://doi.org/10.2147/IJN.S235609>
70. Lan Z, Fletcher A, Bender EC, Huang W, Suggs LJ, Cosgriff-Hernandez E. Hydrogel foam dressings with angiogenic and immunomodulatory factors from mesenchymal stem cells. *J Biomed Mater Res A* [Internet]. 2024; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/jbm.a.37678>.
71. Liu K, Gong B, Li T, Lei H, Li J, Tang J, et al. Bioactive self-healing umbilical cord blood exosomes hydrogel for promoting chronic diabetic wound healing. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2024;690(149241):149241. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2023.149241>
72. Zhang J, Luo Q, Hu Q, Zhang T, Shi J, Kong L, et al. An injectable bioactive dressing based on platelet-rich plasma and nanoclay: Sustained release of deferoxamine to accelerate chronic wound healing. *Acta Pharm Sin B* [Internet]. 2023;13(10):4318–36. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.apsb.2022.11.006>
73. Yao Q, Shi Y, Xia X, Tang Y, Jiang X, Zheng Y-W, et al. Bioadhesive hydrogel comprising bilirubin/ $\beta$ -cyclodextrin inclusion complexes promote diabetic wound healing. *Pharm Biol* [Internet]. 2021;59(1):1137–47. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/13880209.2021.1964543>
74. De Serres-Bérard T, Becher TB, Braga CB, Ornelas C, Berthod F. Neuropeptide substance P released from a nonswellable laponite-based hydrogel enhances wound healing in a tissue-engineered skin in vitro. *ACS Appl Polym Mater* [Internet]. 2020;2(12):5790–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1021/acsapm.0c01034>
75. Jian K, Yang C, Li T, Wu X, Shen J, Wei J, et al. PDGF-BB-derived supramolecular hydrogel for promoting skin wound healing. *J Nanobiotechnology* [Internet]. 2022;20(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12951-022-01390-0>

76. Tabatabaei Hosseini BS, Meadows K, Gabriel V, Hu J, Kim K. Biofabrication of cellulose-based hydrogels for advanced wound healing: A special emphasis on 3D bioprinting. *Macromol Biosci* [Internet]. 2024;24(5). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/mabi.202300376>
77. Kumar M, Kumar D, Garg Y, Mahmood S, Chopra S, Bhatia A. Marine-derived polysaccharides and their therapeutic potential in wound healing application - A review. *Int J Biol Macromol* [Internet]. 2023;253(127331):127331. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.127331>
78. Oprita EI, Iosageanu A, Craciunescu O. Natural polymeric hydrogels encapsulating small molecules for diabetic wound healing. *Gels* [Internet]. 2023;9(11):867. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/gels9110867>
79. Li K, Zhu Z, Zhai Y, Chen S. Recent advances in electrospun nanofiber-based strategies for diabetic wound healing application. *Pharmaceutics* [Internet]. 2023;15(9):2285. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics15092285>
80. Zhang Y, Zhu Y, Ma P, Wu H, Xiao D, Zhang Y, et al. Functional carbohydrate-based hydrogels for diabetic wound therapy. *Carbohydr Polym* [Internet]. 2023;312(120823):120823. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2023.120823>
81. He T, Xiao Y, Guo Z, Shi Y, Tan Q, Huang Y, et al. Modulation of macrophage function by bioactive wound dressings with an emphasis on extracellular matrix-based scaffolds and nanofibrous composites. *Pharmaceutics* [Internet]. 2023;15(3):794. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics15030794>
82. Firoozbahr M, Kingshott P, Palombo EA, Zaferanloo B. Recent advances in using natural antibacterial additives in bioactive wound dressings. *Pharmaceutics* [Internet]. 2023;15(2):644. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics15020644>
83. Prasathkumar M, Sadhasivam S. Chitosan/Hyaluronic acid/Alginate and an assorted polymers loaded with honey, plant, and marine compounds for progressive wound healing—Know-how. *Int J Biol Macromol* [Internet]. 2021;

186:656–85. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.07.067>

## **ANEXOS**

**Tabla 1.** Tipos, etiología y factores característicos de las heridas crónicas

<b>Clasificación</b>	<b>Etiología</b>	<b>Factores Característicos</b>
<b>Úlceras por presión</b>	Presión prolongada sobre una zona.	Movilidad reducida / Presión constante / Fricción y cizallamiento / Humedad / Edad avanzada / Desnutrición
<b>Úlceras diabéticas</b>	Complicación de la diabetes.	Neuropatía periférica / Mala circulación (arteriopatía periférica) / Infección / Trauma repetitivo en áreas insensibles
<b>Úlceras venosas</b>	Insuficiencia venosa crónica.	Problemas en las válvulas venosas / Edema crónico / Historia de trombosis venosa profunda / Pigmentación marrón de la piel / Insuficiencia cardíaca
<b>Úlceras arteriales</b>	Aterosclerosis y mala circulación arterial.	Reducción del flujo sanguíneo / Dolor que aumenta con la elevación de la pierna / Piel fría y pálida / Ausencia de pulso en la extremidad afectada
<b>Úlceras por presión neurológicas</b>	Lesiones de la médula espinal, esclerosis múltiple, etc.	Movilidad reducida / Sensibilidad reducida / Presión constante sobre prominencias óseas / Higiene deficiente

**Tabla 2:** Factores de crecimiento relacionados con el proceso de cicatrización

Factores de crecimiento	Finalidad en la cicatrización de heridas	Producido por
<b>Factor de crecimiento de fibroblastos (FGF)</b>	Proliferación de células epiteliales y fibroblastos, contracción de heridas, deposición de matriz y potencial angiogénico. Aumenta el desarrollo del tejido de granulación.	Fibroblastos / Macrófagos / Células endoteliales
<b>Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)</b>	Mitogénico para fibroblastos y células endoteliales, quimioatrayente para fibroblastos y neutrófilos, proliferación de fibroblastos y el metabolismo del colágeno.	Plaquetas / Macrófagos / Fibroblastos / Células endoteliales
<b>Interleucina-1 (IL-1)</b>	Proliferación de fibroblastos y quimiotaxis de neutrófilos.	Linfocitos / Macrófagos / Monocitos.
<b>Crecimiento endotelial vascular (VEGF)</b>	Estimula la proliferación de células endoteliales y el potencial angiogénico en el tejido de granulación.	Células endoteliales / Queratinocitos / Macrófagos / fibroblastos
<b>Factor de crecimiento queratinocitos (KGF)</b>	Migración y proliferación de queratinocitos.	Fibroblastos
<b>Factor de crecimiento epidérmico (EGF)</b>	Diferenciación y migración de los queratinocitos y desarrollo del tejido de granulación.	Plaquetas / Macrófagos / Queratinocitos
<b>Factor de crecimiento Transformador <math>\beta</math> y <math>\alpha</math> (TGF-<math>\beta</math> y TGF-<math>\alpha</math>)</b>	Quimiotáctico y mitogénico para macrófagos y fibroblastos respectivamente y estimula la angiogénesis con el metabolismo del colágeno.	Plaquetas / Macrófagos / Queratinocitos / Linfocitos T

**Tabla 3.** Factores locales y sistémicos que favorecen las heridas crónicas

Factores locales	Factores sistémicos
Suministro y drenaje venoso deficiente.	Shock.
Infecciones e inflamación persistentes.	Insuficiencia renal y hepática crónicas.
Insuficiente perfusión sanguínea local o la falta de oxígeno (hipoxia).	Arteriopatía periférica e insuficiencia venosa crónica.
Exposición prolongada a la humedad.	Edad fisiológica avanzada.
Aumento de la tensión y presión cutánea.	Obesidad.
Neoplasias.	Quimioterapia y radioterapia.
Cuerpo extraño, edema excesivo, tejido necrótico.	Consumo excesivo de alcohol y tabaco.
Dehiscencia de la herida.	Diabetes mellitus (lecho de herida hiperglucémico).
Drenaje venoso deficiente.	Déficit vitaminas, minerales y estado nutricional general.
Exceso de radicales libres (ERO).	Movilidad reducida.
Hematomas, daños tisulares repetitivos.	Patologías especiales e Inmunodeficiencia
La supresión inmunitaria causada por la administración de fármacos como los corticosteroides.	Los glucocorticoides regulan al alza las citocinas antiinflamatorias y reprimen la maduración, proliferación y diferenciación de las células inmunitarias.

**Tabla 5:** Resultados sintetizados de los estudios de hidrogeles de polímeros naturales

AUTORES, AÑO PAIS	DISEÑO Y EVIDENCIA	TÍTULO	RESULTADOS
<p><b>CHENXI LI ET AL.</b> <b>CHINA, 2024</b> <b>(26)</b></p>	<p>EXPERIMENTAL In vivo e in vitro ALTA</p>	<p><i>“Mg-gallate metal-organic framework-based sprayable hydrogel for continuously regulating oxidative stress microenvironment and promoting neurovascular network reconstruction in diabetic wounds”</i></p>	<p>En este estudio se desarrolló un apósito de hidrogel pulverizable con sales de amonio cuaternario de alginato sódico y quitosano añadiéndole un marco metal-orgánico de magnesio-galato que trata de regular de forma continua el microambiente de estrés oxidativo en heridas diabéticas crónicas.</p> <p>Gracias a sus componentes, dotaron al hidrogel con unas contrastadas propiedades antibacterianas, la liberación continua de ácido gálico redujo el estrés oxidativo acortando la transición entre la inflamación y la fase proliferativa. Además, los iones de magnesio promueven la regeneración vascular. Los apósitos de hidrogel pulverizables con regulación antibacteriana, antioxidante e inflamatoria reparan rápidamente las heridas diabéticas promoviendo la reconstrucción de la red vascular y acelerando la re-epitelización y la deposición de colágeno.</p>
<p><b>SHUNLAI SHANG ET AL.</b> <b>CHINA, 2024</b> <b>(27)</b></p>	<p>EXPERIMENTAL In vivo e in vitro ALTA</p>	<p><i>“A bioactive composite hydrogel dressing that promotes healing of both acute and chronic diabetic skin wounds”</i></p>	<p>En este estudio, se diseñó un hidrogel de una combinación de exosomas derivados de células madre mesenquimales, nanopartículas de quitosano, vidrio bioactivo, nanopartículas de dióxido de titanio y se comprobó su eficacia en tres modelos distintos de heridas cutáneas: un modelo de lesión de espesor total, un modelo de lesión diabética y un modelo de herida por quemadura.</p> <p>Los análisis in vitro indicaron que el hidrogel presenta una excelente compatibilidad celular, estimula la adhesión y proliferación de células endoteliales y presenta actividades antiinflamatorias, angiogénicas y antibacterianas. In vivo, el apósito de hidrogel compuesto aceleró el proceso de la cicatrización de heridas, estimuló la angiogénesis y aumentó la deposición de colágeno y la expresión de factores antiinflamatorios.</p> <p>Los resultados demostraron que es notablemente eficaz para mejorar el proceso de cicatrización de lesiones de espesor total, defectos cutáneos diabéticos y heridas por quemaduras.</p>

<p><b>P. BARGAYI ET AL.</b> <b>INDIA, 2024</b> <b>(28)</b></p>	<p>EXPERIMENTAL In vivo e in vitro ALTA</p>	<p><i>“Multi-functional bandage - bioactive glass/metal oxides/alginate composites based regenerative membrane facilitating re-epithelialization in diabetic wounds with sustained drug delivery and anti-bactericidal efficacy”</i></p>	<p>Este estudio combina vidrios bioactivos nanoestructurado con oxido de titanio y alúmina en un compuesto con alginato para formar una membrana bioactiva de hidrogel nanocompuesto.</p> <p>Tras su estudio con células in vitro se obtuvo una correcta citocompatibilidad, migración y proliferación celular significativas y un aumento de 3 a 4 veces en la expresión de colágeno y VEGF con respecto a un hidrogel de control. También proporciona un suministro sostenido de nanopartículas bioactivas en veinticuatro horas y produjo una reducción eficaz del crecimiento de <i>S. aureus</i> y la destrucción del desarrollo de biofilms de <i>E. coli</i> y <i>S. aureus</i> en veinticuatro horas.</p> <p>In vivo se produjo la regeneración anatómica de las aletas de pez cebra, una rápida epitelización y el cierre de las heridas en 14 días tanto en modelos animales de pez cebra como en modelos animales de rata diabética. Demostrando así propiedades como biocompatibilidad, bioactividad, citocompatibilidad, eficacia hemostática y administración sostenida de fármacos junto con la prevención del desarrollo de biofilms en la superficie de heridas crónicas.</p>
<p><b>ZHENG CAO ET AL.</b> <b>CHINA, 2024</b> <b>(29)</b></p>	<p>EXPERIMENTAL In vivo e in vitro ALTA</p>	<p><i>“Thermo-sensitive hydroxybutyl chitosan/diatom biosilica hydrogel with immune microenvironment regulatory for chronic wound healing”</i></p>	<p>Este estudio se desarrolla un hidrogel de quitosano como andamiaje para incorporar biosilice de diatomeas como unidad bioactiva, con el fin de proponer una estrategia terapéutica para heridas crónicas basada en la replicación estructural de la MEC y la regulación inmunitaria.</p> <p>Gracias a su composición, presenta una estructura porosa, tiene una excelente resistencia mecánica, manteniendo al mismo tiempo una temperatura favorable en el lecho de la herida que disminuye el dolor, tiene buen ajuste del material a la herida y comodidad en la aplicación en su uso clínico. El biosilice liberado acelera la transición de las heridas de la inflamación a la proliferación y a la remodelación. In vitro en modelos celulares e in vivo en modelos de rata diabética, el hidrogel redujo la inflamación (conversión de macrófagos de tipo M1 a M2), indujo la angiogénesis (1,96 veces más que el control), favoreció la proliferación de fibroblastos (180,36 % más que el control), la deposición de colágeno, la migración de queratinocitos (47,34 % más que el control) y la epitelización.</p>

<p><b>WENXIN ZHANG ET AL.</b> <b>CHINA, 2024</b> <b>(30)</b></p>	<p>EXPERIMENTAL In vivo e in vitro ALTA</p>	<p><i>“Enhancing Chronic Wound Healing through Engineering Mg<sup>2+</sup>-Coordinated Asiatic Acid/Bacterial Cellulose Hybrid Hydrogels.”</i></p>	<p>En este estudio se desarrolla un apósito de hidrogel híbrido formado por redes poliméricas compuestas por iones de magnesio con ácido asiático (una molécula derivada de un extracto herbal) y celulosa bacteriana para tratar heridas crónicas. Este hidrogel natural presenta buenas propiedades inyectables y de autocuración que podría mantener la liberación sostenida de ácido asiático y iones de magnesio durante un periodo prolongado de tiempo. En particular, la introducción de iones de magnesio potenció algunos efectos farmacológicos de los hidrogeles debido a sus excelentes propiedades antiinflamatorias y de angiogénesis. Los estudios in vitro confirmaron la excepcional biocompatibilidad, eficacia antibacteriana y potencial antiinflamatorio del hidrogel que también demostró una resistencia mecánica excelente para ser usado como protección de heridas. Además, los resultados biológicos in vivo mostraron que el hidrogel aceleraba significativamente el proceso de cicatrización de heridas al impulsar la deposición de colágeno denso y organizado, el tejido de granulación y beneficiar la revascularización dando lugar a una cicatrización de heridas muy parecida a la de la piel normal.</p>
<p><b>DAN YANG ET AL.</b> <b>CHINA, 2024</b> <b>(31)</b></p>	<p>EXPERIMENTAL In vivo e in vitro</p>	<p><i>“Dual Self-Assembly of Puerarin and Silk Fibroin into Supramolecular Nanofibrillar Hydrogel for Infected Wound Treatment”</i></p>	<p>En este trabajo se crea un apósito antibacteriano de hidrogel supramolecular creado a base de unas moléculas pequeñas, la puerarina, adheridas a una estructura de red nano fibrilar de fibroína de seda con iones de Galio. El hidrogel resultante presenta una resistencia mecánica adecuada para servir de protección en las heridas. Este tiene una buena biocompatibilidad y una inhibición bacteriana eficaz gracias a los iones de galio. También la liberación de iones de galio y puerarina dota al hidrogel de excelentes propiedades hemostáticas y antioxidantes (reducen el estrés oxidativo por el exceso de ERO y facilitan la transición de la fase inflamatoria a la fase proliferativa). In vivo, se evaluó su eficacia en un modelo de herida infectada en ratón, los resultados demuestran que su efecto cicatrizante supera al de un apósito para heridas con plata disponible en el mercado.</p>
<p><b>FAHAD M. ALDAKHEEL ET AL.</b></p>	<p>EXPERIMENTAL In vitro In vivo ALTA</p>	<p><i>“Employing of Curcumin–Silver Nanoparticle-Incorporated Sodium</i></p>	<p>Este estudio se muestra la creación de un hidrogel de polímeros naturales (alginato sódico y goma arábiga) que sirve de andamiaje para incorporar nanopartículas de plata sintetizadas mediante curcumina. Tras la evaluación de sus características fisicoquímicas y experimentos in vitro e in vivo, los resultados</p>

<p><b>SAUDI ARABIA, 2023</b> <b>(32)</b></p>		<p><i>Alginate-Co-Acacia Gum Film Hydrogels for Wound Dressing</i></p>	<p>demuestran que el hidrogel de nanopartículas de plata mostro una acción eficaz contra ambos tipos de bacterias (Gram-negativas y Gram-positivas). También demostró tasas de cicatrización de heridas más rápidas en comparación con el uso de la muestra de hidrogel de control. Los nuevos apósitos de hidrogeles de alginato sódico y goma arábiga incorporados con nanopartículas de plata mostraron una biocompatibilidad excepcional y tienen el potencial de servir como apósito para heridas con propiedades antibacterianas y reductoras de cicatrices.</p>
<p><b>JIAO ZHANG ET AL. CHINA, 2023</b> <b>(33)</b></p>	<p>EXPERIMENTAL In vitro In vivo ALTA</p>	<p><i>“An injectable bioactive dressing based on platelet-rich plasma and nanoclay: Sustained release of deferoxamine to accelerate chronic wound healing”</i></p>	<p>En este estudio se preparó un hidrogel inyectable basado en gel de plasma rico en plaquetas y un nano silicato, la laponita. Este nuevo hidrogel inyectable es capaz de rellenar lesiones irregulares y tras experimentos in vivo en un modelo de defecto cutáneo de espesor total en ratas diabéticas y ratas normales, se demostró que posiblemente sirva como reservorio local de fármacos, cargándolo de moléculas de fármacos y controlando su comportamiento de liberación al igual que para lograr la liberación sostenida de factores de crecimiento . La liberación sostenida de factores de crecimiento derivado de plaquetas podría modular el fenotipo de los macrófagos, promover el final de la fase inflamatoria e impulsar el proceso de cicatrización hacia la fase proliferativa. En este estudio los hidrogeles mejoraron la angiogénesis durante la fase proliferativa y en última instancia, se logró el objetivo de promover la epitelización, acelerar la cicatrización y reducir la inflamación.</p>
<p><b>PAN QIN YING ET AL. CHINA, 2022</b> <b>(35)</b></p>	<p>EXPERIMENTAL In vitro In vivo ALTA</p>	<p><i>Zn<sup>2+</sup> cross-linked alginate carrying hollow silica nanoparticles loaded with RL-QN15 peptides provides promising treatment for chronic skin wounds.</i></p>	<p>En este estudio, el péptido cicatrizante RL-QN15 se cargó en nanopartículas huecas de sílice y este nanocompuesto se combinó después con geles de alginato de zinc para obtener un hidrogel para tratar heridas crónicas infectadas. Tras evaluar las características y propiedades biológicas del hidrogel, los resultados mostraron que este tenía una alta porosidad, buena biocompatibilidad y actividad antimicrobiana de amplio espectro incluyendo bacterias multirresistentes.</p> <p>Análisis in vitro con cultivos celulares e in vivo en ratones indicaron que el hidrogel tenía la capacidad de liberación lenta y sostenida del péptido, fomentando la proliferación de células cutáneas, regulaba la angiogénesis, reducía la infamación y aceleraba la epitelización y la formación de tejido de granulación, lo que se traducía en la rápida cicatrización tanto de heridas cutáneas de espesor completo como de heridas crónicas</p>

			infectadas por biofilm de bacterias resistentes en ratones.
<b>PENG LOU ET AL.</b> <b>CHINA, 2021</b> <b>(36)</b>	EXPERIMENTAL  In vitro In vivo  ALTA	<i>“Injectable self-assembling peptide nanofiber hydrogel as a bioactive 3D platform to promote chronic wound tissue regeneration”</i>	<p>En este estudio se creó un hidrogel de nano fibras peptídicas autoensamblables para promover la cicatrización de heridas crónicas diabéticas. Se evaluó la eficacia de cicatrización del hidrogel en heridas crónicas diabéticas de ratones y en modelos celulares in vitro.</p> <p>In vivo, fue eficaz para acelerar la velocidad y tasas de cierre de heridas en comparación con los grupos de control y la mejora de la angiogénesis (mayor densidad de capilares creados), proliferación celular, formación de tejido de granulación y deposición/remodelación de la MEC (mayores niveles de expresión génica de las proteínas de la MEC (colágeno I).</p> <p>In vitro el hidrogel también creó un microambiente para las células de la piel, mantuvo el crecimiento celular y aumentó la secreción de proteínas del MEC y aumento la expresión de factores de crecimiento (PDGF, VEGF y TGF-β) en comparación con el cultivo convencional.</p>
<b>SILVIA PEREZ-RAFAEL ET AL.</b> <b>ESPAÑA, 2021</b> <b>(37)</b>	EXPERIMENTAL  In vitro In vivo  ALTA	<i>“Nanoparticle-driven self-assembling injectable hydrogels provide a multi-factorial approach for chronic wound treatment”</i>	<p>En este estudio se prepararon unos hidrogeles nanocompuestos multifuncionales, inyectables y auto ensamblables, basados en las interacciones entre el hidrogel de ácido hialurónico tiolado (biocompatible y biodegradable) y las nanopartículas bioactivas de plata-lignina (antimicrobianas, pero no citotóxicas).</p> <p>Los resultados del estudio demostraron que las interacciones dinámicas entre el polímero y las nanopartículas desempeñaron a la vez, un papel estructural, dotándolo de propiedades de cizallamiento y autocuración; y un papel funcional, dotando a los hidrogeles propiedades antioxidantes (inhiben las principales enzimas mieloperoxidasas y metaloproteinasa de matriz, responsables de la cronicidad de la herida) y una fuerte actividad antibacteriana. La remodelación completa del tejido y la restauración de la integridad de la piel se demuestran in vivo en un modelo de ratón diabético. El análisis hematológico revela la ausencia de inflamación de la herida debida a infección bacteriana o toxicidad, los hidrogeles fueron capaces de inhibir los principales factores implicados en la cronicidad de las heridas (MMP, producción de ERO y bacterias presentes en la herida).</p>

<p><b>MARTIN CALDERA-VILLALOBOS ET AL.</b> <b>MÉXICO, 2024</b> <b>(38)</b></p>	<p>EXPERIMENTAL In vitro In vivo ALTA</p>	<p><i>Modulation of the biocompatibility of collagen/polyelectrolyte semi-IPN hydrogels with Zn-bioMOFs</i></p>	<p>En este estudio, se sintetizó un hidrogel compuesto por una matriz de redes poliméricas de colágeno y polielectrolitos basados en L-tirosina con nano estructuras híbridas de un compuesto metal-orgánico basado en zinc. Los hidrogeles que contenían estos compuestos metal-orgánicos de zinc mostraron una mayor biocompatibilidad que la matriz de colágeno/polielectrolito sola. Además, los materiales evaluados no mostraron hemólisis. Se investigó la influencia de compuestos metal-orgánicos en la señalización celular midiendo los niveles de citoquinas cruciales implicadas en el proceso de cicatrización, como TGF-<math>\beta</math>, IL-10 y TNF-<math>\alpha</math> secretadas por monocitos humanos. El compuesto con zinc promovió la secreción de, TGF-<math>\beta</math> e IL-10, mientras que se observó una disminución de la secreción de TNF-<math>\alpha</math>. La presencia de compuesto metal-orgánico basado en zinc en los hidrogeles moduló la actividad metabólica de células importantes para la cicatrización y su señalización de citoquinas, lo que condujo a un mejor rendimiento biomédico.</p>
<p><b>JÉSSICA PEIXOTO RODRIGUES ET AL.</b> <b>BRASIL, 2024</b> <b>(39)</b></p>	<p>EXPERIMENTAL In vivo e in vitro ALTA</p>	<p><i>“Development of collagenous scaffolds for wound healing: characterization and in vivo analysis”</i></p>	<p>Este estudio se fabricó un hidrogel de colágeno conjugado con quitosano mediante reticulación y adición de N-acetilcisteína y <math>\epsilon</math>-poli-lisina buscando obtener una nueva fórmula de andamiaje con propiedades biomiméticas, antioxidantes, antibacterianas y porosas. En los ensayos con líneas celulares in vitro se observó un aumento de la viabilidad y proliferación celular en las soluciones tratadas con el hidrogel por lo que presentaba una buena biocompatibilidad. En la evaluación de la estructura del andamiaje, este presentaba una mayor porosidad y una estructura más homogénea que los hidrogeles de control, siendo esta estructura más adecuada para la reparación de tejidos. Las propiedades bactericidas del biomaterial mediante la adición de N-acetilcisteína y <math>\epsilon</math>-poli-lisina, se confirmaron mediante estudios in vitro contra bacterias multirresistentes.</p> <p>El potencial de cicatrización del biomaterial se evaluó in vivo, en un modelo de cicatrización de heridas por escisión en ratones. Se analizaron las heridas y la piel circundante para evaluar los parámetros bioquímicos e histológicos asociados al proceso inflamatorio. Los resultados mostraron una gran viabilidad celular, aumento de la porosidad, acción antimicrobiana, una reducción de las células inflamatorias, aumentó el tejido de granulación, la deposición de colágeno y la vascularización de la herida mejorando la cicatrización de las heridas y acelerando la epitelización.</p>

<p><b>EVAN JARMAN ET AL. EE. UU., 2024 (40)</b></p>	<p>EXPERIMENTAL In vivo e in vitro ALTA</p>	<p><i>“Human-Derived collagen hydrogel as an antibiotic vehicle for topical treatment of bacterial biofilms”</i></p>	<p>En este estudio se evalúa la capacidad de un hidrogel de colágeno de origen humano para liberar antibióticos de forma sostenida con el fin de alterar los biofilms bacterianos y reducir la carga bacteriana. El colágeno humano se procesó y, posteriormente, se combinó con concentraciones variables de gentamicina o clindamicina. El gel se utilizó para tratar tópicamente <i>Staphylococcus aureus resistente a la meticilina</i> y <i>Clostridium perfringens</i>. El hidrogel creado demostró una liberación sostenida de antibióticos durante 48 horas, inhibiendo con éxito las biopelículas bacterianas y permaneciendo bioactivo hasta 72 horas. La administración con concentraciones antibióticas de hasta 100 veces la concentración inhibitoria mínima no resultó tóxica y facilitó la migración de células de mamíferos en un modelo de rascado in vitro. Además, produjo una muerte bacteriana significativa a las 6 horas del tratamiento y una erradicación bacteriana completa a las 12 horas en las zonas de contacto con el hidrogel.</p>
<p><b>DONG-JOO PARK ET AL. KOREA DEL SUR, 2024 (41)</b></p>	<p>EXPERIMENTAL In vivo e in vitro ALTA</p>	<p><i>“Multifunctional hydrogel dressing based on fish gelatin/oxidized hyaluronate for promoting diabetic wound healing”</i></p>	<p>En este estudio se crea un hidrogel bioactivo con actividades antioxidantes y antiinflamatorias basado en gelatina de pescado y hialuronato oxidado para el tratamiento de heridas crónicas diabéticas. El hidrogel preparado mostró una alta hidrofilia pudiendo absorber gran cantidad de fluidos, excelentes propiedades mecánicas y de autocuración para utilizarse como apósito. Los estudios in vitro demostraron que los hidrogeles fabricados presentaban citocompatibilidad y potenciaron el efecto antiinflamatorio reduciendo la expresión de citoquinas proinflamatorias como IL-1 y TNF-<math>\alpha</math> en macrófagos estimulados con lipopolisacárido. Además, la producción de ERO también se redujo con los hidrogeles fabricados, protegiendo eficazmente el microentorno de la herida contra el estrés oxidativo. Los experimentos in vivo demostraron que el hidrogel podía promover el cierre de heridas, la epitelización, la deposición de colágeno, la angiogénesis para la reconstitución de la MEC durante un período de 14 días y la modulación de la inflamación en modelos de ratones diabéticos.</p>
<p><b>MURUGAN PRASATHKUMAR ET AL.</b></p>	<p>EXPERIMENTAL In vivo e in vitro ALTA</p>	<p><i>“Influence of chitosan and hydroxyethyl cellulose modifications towards the design of</i></p>	<p>En este estudio, se sintetiza un nano hidrogel antioxidante y antimicrobiano basado en dos prometedores polímeros de carbohidratos como el quitosano y la hidroxietilcelulosa oxidada con ácido ferúlico y cargado con nanopartículas de selenio para promover la curación de las heridas diabéticas. La estructura y propiedades del hidrogel se evaluaron y los resultados demuestran que el nano hidrogel posee</p>

<p><b>INDIA, 2024</b> <b>(42)</b></p>		<p><i>cross-linked double networks hydrogel for diabetic wound healing</i></p>	<p>una serie de cualidades como un tiempo de gelificación óptimo, buenas características de hinchamiento, un índice de retención de agua justo, un buen índice de degradación y una fuerte estabilidad mecánica que le otorga resistencia a soportar fuerzas externas para el tratamiento dinámico de heridas. Se demostró la excelente actividad antioxidante mediante la eliminación de ERO e importantes propiedades antimicrobianas contra patógenos. La biocompatibilidad del nano hidrogel se confirmó mediante pruebas de citocompatibilidad con células demostrando una buena proliferación/migración. Además, se comprobó el potencial de cicatrización de heridas in vivo en ratas diabéticas en el que se muestra un proceso acelerado de cicatrización de heridas y regeneración del tejido cutáneo. La aplicación tópica del hidrogel dio lugar a una mejora de cicatrización en comparación con los grupos tratados con un apósito comercial de sulfadiazina de plata.</p>
<p><b>XIAOYU WANG ET AL.</b> <b>CHINA, 2024</b> <b>(43)</b></p>	<p>EXPERIMENTAL In vivo e in vitro  ALTA</p>	<p><i>"A Printable Hydrogel Loaded with Medicinal Plant Extract for Promoting Wound Healing"</i></p>	<p>En este trabajo, se desarrolla un apósito de hidrogel de gelatina y alginato de sodio impreso en tres dimensiones cargado con extracto natural de Centella asiática con efecto inmunomodulador intrínseco para acelerar la cicatrización de heridas.</p> <p>El apósito presentaba buenas propiedades físicas (porosidad, capacidad de hinchamiento, permeabilidad al aire) para funcionar como apósito al igual que buena capacidad para ser impreso proporcionando tamaños personalizados para adaptarse a la forma de la herida. Se descubrió que el hidrogel no sólo puede regular la respuesta de los macrófagos, sino también promover la angiogénesis y la deposición de colágeno en el lugar de la herida. El hidrogel también es capaz de inhibir la activación de factores relacionados con las vías de señalización proinflamatorias, reduciendo así la expresión de diversos factores proinflamatorios y la respuesta inflamatoria de los macrófagos. Además, el hidrogel también mostró una gran capacidad para promover la cicatrización de heridas crónicas diabéticas. Debido a su facilidad de preparación, su bajo coste, su bioseguridad y sus resultados terapéuticos, esta tecnología puede tener un gran potencial de aplicación clínica.</p>
<p><b>HILLARY MNDLOVU ET AL.</b> <b>SUDÁFRICA,</b></p>	<p>EXPERIMENTAL In vivo e in vitro</p>	<p><i>"Tannic acid-loaded chitosan-RGD-alginate scaffolds for wound</i></p>	<p>En el presente estudio se utilizó alginato, quitosano y arginina-glicina-aspartato para fabricar un andamio de hidrogel compuesto con péptidos biocompatibles al cual se incorporó ácido tánico como reticulante y compuesto bioactivo para crear otro hidrogel. El uso de arginina-glicina-aspartato transformó las características</p>

<p><b>2023</b> <b>(44)</b></p>	<p>ALTA</p>	<p><i>healing and skin regeneration</i></p>	<p>fisicoquímicas y morfológicas de los polímeros y la reticulación de los polímeros con ácido tánico mejoró sus propiedades mecánicas, en concreto la resistencia a la tracción, el límite elástico y la resistencia la compresión. La incorporación de ácido tánico como compuesto bioactivo permitió una eficaz encapsulación del compuesto y una liberación en ráfagas del 57% de ácido tánico en 24 horas, acompañada de una liberación constante del 8,5% al día de hasta el 90% en 5 días. Esta liberación sostenida de ácido tánico podría contribuir de forma importante a la remodelación tisular regulando la reacción antiinflamatoria y antioxidante en las primeras fases de la cicatrización de heridas. Las evaluaciones de cierre de heridas y regeneración tisular en un modelo de herida de rata demostraron la superioridad de los hidrogeles creados sobre un apósito comercial. El rendimiento superior de los hidrogeles incluía una aceleración del remodelado tisular desde las fases iniciales hasta las finales de la cicatrización de la herida, indicada por la ausencia de defectos y cicatrices en los tejidos tratados con los hidrogeles creados.</p>
<p><b>ALEKSANDRA NURZYNSKA ET AL.</b> <b>POLONIA, 2023</b> <b>(45)</b></p>	<p>EXPERIMENTAL In vitro ALTA</p>	<p><i>“Do Curdlan Hydrogels Improved with Bioactive Compounds from Hop Exhibit Beneficial Properties for Skin Wound Healing?”</i></p>	<p>En este trabajo se evaluaron las propiedades estructurales, fisicoquímicas y biológicas de hidrogeles a base de curdlan (un biopolímero natural) modificados con compuestos bioactivos derivados del lúpulo (extracto de crudo o xantohumol). Los hidrogeles resultantes se sometieron a una evaluación de sus propiedades estructurales, fisicoquímicas y biológicas. Se comprobó que los biomateriales poseían una hidrofiliidad, humectabilidad, porosidad y capacidad de absorción satisfactorias (necesarias para un apósito óptimo).</p> <p>Las pruebas in vitro demostraron que no eran citotóxicos y tenían la capacidad de inhibir la producción de IL-6 proinflamatoria por macrófagos humanos estimulados con lipopolisacárido, lo que indica su actividad antiinflamatoria. Sin embargo, no poseía propiedades antibacterianas significativas. Los estudios in vivo en un modelo de larva demostraron que eran biocompatibles y podían favorecer el proceso de regeneración.</p>
<p><b>PATRIK STENLUND ET AL.</b> <b>SUECIA, 2023</b></p>	<p>EXPERIMENTAL In vivo e in vitro ALTA</p>	<p><i>“Development of an All-Marine 3D Printed Bioactive Hydrogel Dressing for Treatment</i></p>	<p>En este estudio se desarrolló un apósito en forma de disco de hidrogel impreso en 3D con componentes procedentes exclusivamente de fuentes marinas (ecológico y sostenible), creado con alginato de algas pardas, nano celulosa de tunicados y el extracto de huevas de salmón no fecundado tratadas térmicamente. El hidrogel impreso en 3D mostraba un perfil de liberación controlada de los biomateriales que potenciaba la producción</p>

(46)		<i>of Hard-to-Heal Wounds</i>	de procolágeno I en cultivos celulares, lo que podía favorecer el cierre de las heridas. El apósito se ha probado recientemente en heridas por quemadura en cerdos y muestra un cierre acelerado de la herida y una reducción de la inflamación. También se demostró que el hidrogel no era citotóxico y la evaluación del riesgo toxicológico reveló márgenes de seguridad que no indicaron ningún riesgo de toxicidad sistémica aguda, también se concluyó que era improbable que el hidrogel causara irritación cutánea o sensibilización en condiciones clínicas.
<b>FATEMEH KARAMI ET AL.</b>  <b>IRAN, 2023</b>  <b>(47)</b>	EXPERIMENTAL  In vitro  ALTA	<i>“Synthesis and characterization of a novel hydrogel based on carboxymethyl chitosan/sodium alginate with the ability to release simvastatin for chronic wound healing”</i>	En este estudio, se creó un apósito multifuncional basado en un hidrogel de carboximetil quitosano y alginato sódico que contenía un portador lipídico nanoestructurado en el que se había encapsulado simvastatina. El objetivo de este apósito era actuar como barrera frente a patógenos, eliminar el exceso de exudados, acelerar la cicatrización de las heridas crónicas y funcionar como un sistema de administración de fármacos en la piel. La estructura porosa y el elevado hinchamiento hacen que sea capaz de eliminar el exceso de exudados y mantener la humedad de la herida. Además, el hidrogel nanocompuesto mostró una excelente actividad antibacteriana frente a <i>Escherichia coli</i> y <i>Staphylococcus aureus</i> , así como una elevada biocompatibilidad en células. El hidrogel mostró una liberación lenta, gradual y durante un periodo de tiempo prolongado del fármaco. El comportamiento de liberación lenta puede mantener la concentración del fármaco por debajo de su dosis tóxica y puede reducir los efectos secundarios indeseables del fármaco.
<b>RUI YU ET AL.</b>  <b>CHINA, 2022</b>  <b>(48)</b>	EXPERIMENTAL  In vitro  ALTA	<i>“Antibacterial conductive self-healable supramolecular hydrogel dressing for infected motional wound healing”</i>	En este estudio, se desarrolló un hidrogel adhesivo basado en gelatina modificada con un tetrámero de anilina y quitosano para tratar heridas crónicas en zonas articulares del cuerpo.  La estructura del hidrogel le aportaba características como flexibilidad, autocuración, adhesividad tisular y se adaptaba bien a las heridas por movimiento. Además, el hidrogel era bioactivo, con propiedades antioxidantes, efecto hemostático, antibacteriano y efecto fototérmico (el porcentaje de eliminación de una bacteria multirresistente fue superior al 99,8% tras 5 minutos de irradiación infrarroja cercana) y se podía retirar a demanda de forma indolora. En el experimento in vivo de cicatrización de heridas móviles de espesor total infectadas por <i>Staphylococcus aureus resistente a la meticilina</i> , este nuevo hidrogel mostró una eficacia de cicatrización de heridas significativamente mejorada, con un índice de cierre de heridas rápido (alrededor del

			99,0% durante 14 días), respuesta inflamatoria leve, un alto nivel de deposición de colágeno y una epitelización mejorada mediante la regulación inhibiendo la producción de IL-6 y promoviendo la síntesis de VEGF.
<b>HIEU TRUNG NGUYEN ET AL. TAIWAN, 2021 (49)</b>	EXPERIMENTAL  In vitro  ALTA	<i>“Enzymatically triggered graphene oxide released from multifunctional carriers boosts anti-pathogenic properties for promising wound-healing applications”</i>	En este trabajo se desarrolló con éxito un método viable para impregnar óxido de grafeno en hidrogeles de gelatina reticulada con genipina para controlar enzimáticamente la liberación de óxido de grafeno. Los hidrogeles desarrollados se caracterizaron mediante análisis químicos, físicos, morfológicos y celulares. Los resultados en estudios con línea celulares demostraron una buena biocompatibilidad y promovieron la migración de fibroblastos humanos. Este hidrogel de gelatina al ser reforzado con óxido de grafeno mejoró significativamente la resistencia mecánica del hidrogel al igual que aumentó relativamente la capacidad de absorción de fluidos. El óxido de grafeno liberado, en estudios in vitro mostró una dispersión uniforme y retuvo sus actividades antibacterianas contra <i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .
<b>ALEKSANDRA NURZYNSKA ET AL. POLONIA, 2021 (50)</b>	EXPERIMENTAL  In vitro  ALTA	<i>“Curdlan-Based Hydrogels for Potential Application as Dressings for Promotion of Skin Wound Healing— Preliminary In Vitro Studies”</i>	Se fabricaron tres hidrogeles a base de curdlan con diferentes proporciones de este material enriquecidos con iones calcio. Se compararon las principales características de los hidrogeles obtenidos a base de curdlan con un apósito comercial de alginato sódico. Los resultados obtenidos mostraron que los biomateriales a base de curdlan no producían toxicidad celular, poseían una estructura porosa y mostraban una buena capacidad de absorción del fluido. En estado húmedo, permitían una tasa de transmisión de vapor de agua adecuada. Además, poseían la capacidad de liberar grandes cantidades de iones de calcio al entorno, que son esenciales durante la cicatrización de heridas. El hidrogel poseía propiedades absorbentes similares a las del apósito comercial, pero mantenía la viabilidad de los fibroblastos significativamente mejor que este apósito comercial. También se observó que el biomaterial favorecía la proliferación de fibroblastos.
<b>LORENA ANNA DITTA ET AL. ITALIA, 2020 (51)</b>	EXPERIMENTAL  In vivo e in vitro  ALTA	<i>“Agarose/κ-carrageenan-based hydrogel film enriched with natural plant extracts for the treatment of cutaneous</i>	En este estudio se desarrolló un apósito de películas de hidrogel basado en biopolímeros, compuestas por agarosa, κ-carragenano y glicerol. Estos compuestos, gracias a su alta disponibilidad y fácil procedimiento de preparación deberían dar lugar a una producción relativamente barata. Las películas creadas resultaron muy elásticas y capaces de absorber y retener grandes cantidades de fluidos sin perder su integridad. La película de hidrogel creada era transparente por lo que permite una fácil observación de las condiciones de la herida.

		<i>wounds”</i>	Una de las películas se cargó con extracto acuoso de <i>Cryphaea heteromalla</i> , con marcadas propiedades antioxidantes. Se demostró la ausencia de citotoxicidad y la capacidad de reducir el estrés oxidativo en cultivos celulares de fibroblastos.
<b>FÁVIA CRISTINA ZANCHETTA ET AL. BRASIL, 2024 (52)</b>	EXPERIMENTAL In vivo e in vitro ALTA	<i>“In Vitro and In Vivo Evaluation of Chitosan/HPMC/Insulin Hydrogel for Wound Healing Applications”</i>	En este estudio, se preparó un hidrogel que contenía insulina, quitosano e hidroxipropilmetilcelulosa para tratar heridas crónicas diabéticas. Los resultados in vitro muestran que, la estructura propia de los hidrogeles se asemeja a la del tejido cutáneo y la MEC, lo que contribuye a la migración y proliferación celular, también se mantuvieron las propiedades características de los hidrogeles, como la capacidad de mantener húmedo el lecho de la herida, propiedades mecánicas adecuadas y los estudios de viabilidad celular no indicaron citotoxicidad del hidrogel. In vivo, se evaluó la capacidad de cicatrización del hidrogel en heridas en ratones hiperglucémicos. Las heridas tratadas con el hidrogel tuvieron un cierre más rápido de la herida, la formación de un tejido de granulación más organizado y la regeneración del folículo piloso en comparación con los grupos de control sin insulina. Además, la insulina queda atrapada en la estructura del hidrogel, lo que permite una liberación prolongada y controlada de la hormona en el lecho de la herida sin afectar a los niveles de glucosa en sangre.
<b>KUI XU ET AL. CHINA, 2023 (53)</b>	EXPERIMENTAL In vivo e in vitro ALTA	<i>“Platelet Rich Plasma Loaded Multifunctional Hydrogel Accelerates Diabetic Wound Healing via Regulating the Continuously Abnormal Microenvironments”</i>	En este estudio, se crea un hidrogel inyectable multifuncional de alginato con dopamina y ácido hialuronato cargado de plasma rico en plaquetas con propiedades de respuesta a las ERO y a la glucosa para el tratamiento de heridas crónicas diabéticas. Tras analizar su estructura, el hidrogel posee una buena inyectabilidad, moldeabilidad, adhesión tisular, biocompatibilidad, baja hemólisis y hemostasia. Su excelente propiedad antioxidante puede crear un microambiente de bajo estrés oxidativo en el lecho de la herida para combatir la inflamación. Gracias al <b>plasma</b> rico en plaquetas, bajo un estado de estrés oxidativo y/o hiperglucemia en la herida, el hidrogel puede degradarse completamente en tan sólo veinticuatro horas para liberar múltiples citoquinas (VEGF, PDGF- BB, TGF- $\beta$ 1, etc.) dotando al hidrogel de una excelente capacidad de autocuración.

**Tabla 6:** Resultados sintetizados de los estudios de hidrogeles de polímeros híbridos

AUTORES, AÑO PAIS	DISEÑO Y EVIDENCIA	TÍTULO	RESULTADOS
<p><b>XUELIAN WEI ET AL.</b> <b>CHINA, 2024</b> <b>(54)</b></p>	<p>EXPERIMENTAL In vivo e in vitro ALTA</p>	<p><i>“Chitosan-based hydrogel dressings for diabetic wound healing via promoting M2 macrophage-polarization”</i></p>	<p>En el presente trabajo se ha desarrollado un apósito de hidrogel a base de quitosano capaz de regular la polarización del fenotipo de los macrófagos para promover la cicatrización de heridas crónicas al igual que, reducir el estrés oxidativo y mitigar las respuestas inflamatorias. El hidrogel se creó a base de quitosano modificado químicamente con catecol, ácido acrílico, nanopartículas de plata y vainillina bioactiva. El hidrogel poseía suficiente resistencia mecánica y excelentes propiedades de adhesión, lo que ayudó a bloquear rápidamente la hemorragia de las heridas por lo que tenía una gran capacidad hemostática mostraron una excelente biocompatibilidad y biodegradabilidad. Gracias a la presencia de nanopartículas de plata y vainillina en el hidrogel, éste mostró una excelente capacidad antibacteriana en las heridas. La vainillina ayudó a eliminar el exceso de ERO y a regular los niveles de factores inflamatorios para facilitar la polarización de los macrófagos al fenotipo M2. Un modelo de herida diabética por defecto cutáneo de espesor total mostró que las heridas tratadas con el hidrogel presentaban la menor superficie de herida y se observó una regeneración tisular granular superior, una deposición de colágeno notable y angiogénesis en el tejido de la herida. Por lo tanto, el hidrogel podría tener un potencial prometedor como apósito para el tratamiento de heridas crónicas diabéticas.</p>
<p><b>ZYAO CHEN ET AL.</b> <b>CHINA, 2023</b> <b>(55)</b></p>	<p>EXPERIMENTAL In vivo e in vitro ALTA</p>	<p><i>“Fabrication of an Adhesive Small Intestinal Submucosa Acellular Matrix Hydrogel for Accelerating Diabetic Wound Healing”</i></p>	<p>En este estudio se diseñó un hidrogel compuesto con factores bioactivos y propiedades adhesivas tisulares para acelerar la cicatrización de heridas crónicas diabéticas. El hidrogel se creó con ácido hialurónico modificado con butanamida (este compuesto aportaba capacidad adhesiva tisular) y se combinó con submucosa del intestino delgado de cerdo tratada y descelularizada, formando una matriz acelular (este compuesto aportaba liberación de factores bioactivos).</p> <p>Los experimentos in vitro, basados en células estromales de médula ósea, revelaron que el hidrogel creado contribuía a promover la proliferación celular. In vivo, se creó un modelo de ratón</p>

			<p>diabético y se utilizó para evaluar la función de regeneración tisular del hidrogel. El hidrogel creado fue capaz de adherirse a las zonas de la herida, podía ayudar a la deposición de colágeno, atenuar la inflamación, promover la proliferación celular y promover el crecimiento vascular durante el proceso de cicatrización de heridas en ratones diabéticos.</p>
<p><b>DIANA STAN ET AL.</b> <b>RUMANIA, 2023</b> <b>(56)</b></p>	<p>EXPERIMENTAL In vivo e in vitro ALTA</p>	<p><i>“ Exploring the Impact of Alginate—PVA Ratio and the Addition of Bioactive Substances on the Performance of Hybrid Hydrogel Membranes as Potential Wound Dressings “</i></p>	<p>En el estudio se crearon membranas de hidrogel híbridas con distintas concentraciones de alginato y alcohol polivinílico enriquecidas con componentes bioactivos como el colágeno y el ácido hialurónico. Tras distintas pruebas y experimentación in vitro, se evaluaron características como el contenido de humedad, absorción de humedad, tasa de hinchamiento, biodegradación, estos resultados demuestran que las membranas de hidrogel biohíbridas presentan propiedades de hinchamiento favorables, propiedades de permeación óptimas y una buena biocompatibilidad, para su uso como apósitos, todo ello conseguido con concentraciones mínimas de agentes bioactivos.</p>
<p><b>YU KANG ET AL.</b> <b>CHINA, 2024</b> <b>(57)</b></p>	<p>EXPERIMENTAL In vivo e in vitro ALTA</p>	<p><i>Healing with precision: A multi-functional hydrogel-bioactive glass dressing boosts infected wound recovery and enhances neurogenesis in the wound bed”</i></p>	<p>En este estudio, se creó un hidrogel multifuncional inyectable que incorpora gelatina con ácido tánico y polietilenglicol, a este hidrogel se le agregó un grupo funcional con vidrio bioactivo cargado con iones de cobre y magnesio para acelerar la cicatrización de heridas infectadas. El compuesto de hidrogel demuestra buena biocompatibilidad, adhesión, degradabilidad y rápida formación de una barrera protectora. La actividad antibacteriana inherente y la capacidad de terapia fototérmica bacteriana del cobre y el vidrio bioactivo ayuda a eliminar la infección bacteriana bajo irradiación infrarroja, evitando la resistencia de las bacterias a los fármacos y ejerciendo efectos antimicrobianos a temperaturas más bajas. Además, el hidrogel potencia la neurogénesis estimulando los axones y las células de Schwann en el lecho de la herida gracias a los efectos beneficiosos de los iones de magnesio. Este hidrogel compuesto mejora la migración y la proliferación de células endoteliales y fibroblastos in vitro. In vivo mejora la angiogénesis y la síntesis de colágeno en las heridas.</p>

<p><b>ZHIWEN ZENG ET AL. CHINA, 2023 (58)</b></p>	<p>EXPERIMENTAL In vitro In vivo ALTA</p>	<p><i>Antibacterial–Antioxidative Thiolated Gelatin/Methacrylated Silk Fibroin Hydrogels with Nitric Oxide Release Catalyzed by Metal–Polyphenol Nanoparticles for MRSA-Infected Wound Healing”</i></p>	<p>En este estudio, se creó un hidrogel híbrido multifuncional que contiene gelatina tiolada, fibroína de seda metacrilada y nanopartículas de galato, cobre iónico y kappa carragenano. El hidrogel bioactivo creado presentaba propiedades mecánicas inyectables, biodegradables, porosas y ajustables. Además, las nanopartículas mejoraron sus propiedades mecánicas, bioactivas y dotó al apósito de propiedades antibacterianas, antioxidantes y de generación de óxido nítrico (antimicrobiano). Los hidrogeles también mostraron una citocompatibilidad favorable. Tras un experimento in vivo en un modelo de herida cutánea de espesor total en rata la herida infectada con <i>Staphylococcus aureus resistente a la meticilina</i> los hidrogeles híbridos se inyectaron y se auto ensamblaron rápidamente in situ para cubrir una herida irregular. Esta herida se curó casi por completo en 10 días.</p>
<p><b>Q.W JIANLONG ET AL. CHINA, 2024 (59)</b></p>	<p>EXPERIMENTAL In vivo e in vitro ALTA</p>	<p><i>MiR-17-5p-engineered sEVs Encapsulated in GelMA Hydrogel Facilitated Diabetic Wound Healing by Targeting PTEN and p21</i></p>	<p>En el estudio se crearon pequeñas vesículas extracelulares con miR-17-5p (un partícula con de microARN).Tras estudiar estas vesículas en experimentos in vitro simulando el medio de una ulcera diabética con glucosa alta, estas inhibieron la senescencia celular y promovieron la proliferación, migración y formación capilares de células endoteliales de vena umbilical humana al igual que también ejerce un efecto promotor sobre los fibroblastos dérmicos humanos inducidos por glucosa elevada. A continuación, estas vesículas se cargan en hidrogel de metacrilato para fabricar un nuevo apósito bioactivo y evaluar sus efectos en la cicatrización de heridas diabéticas. Este hidrogel tanto en estudios in vivo como in vitro aceleró eficazmente la cicatrización de heridas al promover la angiogénesis y la deposición de colágeno. Por lo tanto, se ha fabricado con éxito un nuevo apósito bioactivo que ofrece una opción para la cicatrización de heridas diabéticas .</p>
<p><b>LIRONG WANG ET AL. CHINA, 2024</b></p>	<p>EXPERIMENTAL In vivo e in vitro ALTA</p>	<p><i>Hydrogel-Functionalized Bandages with Janus Wettability for Efficient Unidirectional Drug Delivery and Wound Care</i></p>	<p>En este trabajo, se creó un hidrogel compuesto de sal de amonio cuaternario de quitosano, polialcohol vinílico y poliácido acrílico. Tras estudios in vitro el hidrogel demostró biocompatibilidad, excelentes propiedades estructurales propias de un hidrogel al igual que ser capaz de cargarse con fármacos para administrarlos eficientemente en el lecho de la herida sin</p>

(60)			necesidad de retirar el apósito. También demostró excelentes propiedades antibacterianas y capacidad hemostática para promover la cicatrización de heridas. El modelo de herida cutánea de espesor total in vivo confirmó que el hidrogel puede facilitar significativamente la epitelización y la deposición de colágeno y mejorar la eficacia de la administración de fármacos, promoviendo así el cierre y la cicatrización de la herida (el índice de cicatrización de la herida fue del 98,10% en el día 15).
<b>BANGHONG JIANG ET AL.</b>  <b>CHINA, 2022</b>  <b>(61)</b>	EXPERIMENTAL  In vivo e in vitro  ALTA	<i>“SDF-1<math>\alpha</math> and CTGF functionalized Gelatin methacryloyl (GelMA) hydrogels enhance fibroblast activation to promote wound healing”</i>	En este estudio, se desarrolló un apósito compuesto por hidrogeles de gelatina metacrilada cargados con las citocinas SDF-1 $\alpha$ y factor CTGF. Los resultados muestran que el hidrogel es altamente hidrófilo y completamente degradable, sin toxicidad celular in vitro e in vivo observada, presenta una estructura de red estable y crea un entorno adecuado para la adhesión, proliferación y migración celular. Su estructura interna de poros puede liberar continuamente las citoquinas que se han cargado en el hidrogel. Los experimentos in vitro de hidrogeles aumentaron significativamente el reclutamiento de células madre mesenquimales, indujeron la diferenciación de fibroblastos, estimularon la expresión de marcadores fibroblásticos y aumentaron la síntesis de colágeno. Además, los estudios de cicatrización de heridas in vivo demostraron que los hidrogeles aumentan drásticamente el número de células.
<b>YUANPING HAO ET AL.</b>  <b>CHINA, 2022.</b>  <b>(62)</b>		<i>“Carboxymethyl chitosan-based hydrogels containing fibroblast growth factors for triggering diabetic wound healing.”</i>	En este trabajo se preparan hidrogeles inyectables multifuncionales de polietilenglicol con carboximetil quitosano cargados con factor FGF para el tratamiento de heridas diabéticas. El hidrogel inyectable muestra una fuerte adhesión al tejido húmedo, elevada porosidad, auto reparación y propiedades antibacterianas. Las evaluaciones biológicas muestran que el hidrogel tiene una excelente biocompatibilidad y una rápida capacidad de hemostasia in vivo gracias a su gran adhesividad al tejido. Es importante destacar que el apósito de hidrogel acelera significativamente la reparación de la herida diabética de espesor total en ratones mediante el aumento de la producción de factores de crecimiento, promueve la epitelización y producción de colágeno, induce la formación de folículos pilosos y mejora la angiogénesis mediante la regulación

			de la producción de VEGF.
<b>Wafa Shamsan Al-Arjan et al.</b> Saudi Arabia, 2022 (63)	EXPERIMENTAL In vitro In vivo ALTA	<i>"pH-Responsive PVA/BC-f-GO Dressing Materials for Burn and Chronic Wound Healing with Curcumin Release Kinetics"</i>	En este estudio se creó un hidrogel compuesto sensible al pH mediante nano celulosa bacteriana con alcohol polivinílico y óxido de grafeno, también se creó otro hidrogel añadiendo a la anterior nanopartícula de plata procedentes de curcumina. Se investigó la administración controlada de fármacos que el hidrogel podía realizar a varios niveles de pH. Los resultados demostraron que el hidrogel es adecuado para la liberación controlada de fármacos debido a su comportamiento sensible y podrían utilizarse para liberar fármacos. Las propiedades antibacterianas se llevaron a cabo frente a patógenos Gram-positivos y Gram-negativos causantes de infecciones graves. Los resultados muestran que estos hidrogeles compuestos tienen propiedades físico-mecánicas y antimicrobianas inherentes
<b>Victoria Sears et al.</b> EEUU, 2021 (64)	EXPERIMENTAL In vivo e in vitro ALTA	<i>"Impact of mesenchymal stem cell-secretome-loaded hydrogel on proliferative and migratory activities of hyperglycemic fibroblasts"</i>	En este estudio, se desarrolló de un apósito de hidrogel híbrido de metacrilato de gelatina y diacrilato de polietilenglicol cargado con células madre mesenquimales. Tras evaluarse tanto en estudios in vitro simulando un entorno hiperglucémico como in vivo en modelo de herida en ratas diabéticas, el nuevo hidrogel presentaba buenas propiedades para mejorar potencialmente la cicatrización de úlceras diabéticas. En los estudios in vitro rescataba las funciones alteradas (proliferación y migración) de los fibroblastos hiperglucémicos. Además, se observó que la tasa de crecimiento de los fibroblastos hiperglucémicos era similar a la de los fibroblastos normales. In vivo, no solo mejoró el tiempo de cicatrización, también se produjo una reducción de las reacciones proinflamatorias tópicas, activación de importantes vías de señalización en la cicatrización de heridas y aumento la expresión de varios factores de crecimiento como VEGF.
<b>Yuxuan Yang et al.</b>	EXPERIMENTAL In vitro In vivo	<i>"Bioactive skin-mimicking hydrogel band-aids for diabetic wound healing and infectious"</i>	En este estudio, se desarrolló un apósito bioactivo de hidrogel en forma de tirita que imita la piel mediante la combinación de ácido tánico e imidazolidinil urea reforzada con poliuretano. Tras crearse el hidrogel se comprobó que podrían resistir la tensión local y que podía mantener la

<p><b>CHINA, 2021</b> <b>(65)</b></p>	<p>ALTA</p>	<p><i>skin incision treatment</i></p>	<p>integridad estructural del apósito para proporcionar protección a la herida durante todo el proceso de cicatrización. Además, se logró una gran adhesividad y por ende capacidad hemostásica y resistencia a la humedad. Los estudios in vitro demostraron que los hidrogeles inhibían eficazmente la proliferación de <i>E. coli</i> y <i>S. aureus</i>, así como una excelente eficacia antioxidante. Los resultados in vivo demostraron que no sólo aceleraba la cicatrización de incisiones y defectos cutáneos mediante la modulación de la inflamación, la promoción de la deposición de colágeno y la vascularización, sino que también mostraba una eficacia terapéutica excepcional con incisiones cutáneas infectadas por <i>S. aureus</i> en ratones diabéticos.</p>
<p><b>KUNBAO ZHANG ET AL.</b> <b>CHINA, 2022</b> <b>(66)</b></p>	<p>EXPERIMENTAL In vitro In vivo ALTA</p>	<p><i>Bioactive injectable hydrogel dressings for bacteria-infected diabetic wound healing: A “pull–push” approach</i></p>	<p>En este estudio se diseñó un apósito de hidrogel inyectable bioactivo con propiedades intrínsecas antiinflamatorias y antibacterianas para la cicatrización de heridas diabéticas infectadas. El hidrogel inyectable con carga positiva formado por la conjugación de polietilimina y tobramicina en un esqueleto de carboximetilcelulosa oxidada es biocompatible y tiene la capacidad de capturar múltiples moléculas peligrosas cargadas negativamente (por ejemplo, ADN libre de células, lipopolisacáridos y factor TNF- <math>\alpha</math>) para mejorar los efectos antiinflamatorios. Los resultados en la cicatrización de heridas de ratones in vivo, también mostró una actividad antibacteriana de amplio espectro a largo plazo debido a la liberación de tobramicina sensible al pH. En consecuencia, este hidrogel multifuncional acelera enormemente la tasa de cierre de la herida con efectos combinados antiinflamatorios y antiinfecciosos en heridas diabéticas infectadas. Por un lado, el hidrogel podría eliminar el exceso de moléculas peligrosas, controlar la liberación de tobramicina y controlar la inflamación y la infección, para regular el microambiente de las heridas.</p>
<p><b>SHAOHUA WU ET AL.</b> <b>CHINA, 2022</b></p>	<p>EXPERIMENTAL In vitro In vivo ALTA</p>	<p><i>Novel bi-layered dressing patches constructed with radially oriented nanofibrous pattern and herbal compound-loaded</i></p>	<p>En este estudio, se diseñó un apósito bicapa creado con un innovador método de electro spinning para generar una capa con un patrón orientado de forma radial de nano fibras de gelatina metacrilada y polipropileno con ácido L-láctico y una capa de hidrogel de gelatina metacrilada</p>

(67)		<p><i>hydrogel for accelerated diabetic wound healing</i></p>	<p>cargada con un extracto herbal (<i>Salvia miltiorrhiza Bunge-Radix Puerariae</i>).</p> <p>Este método para generar estas nano fibras orientadas radialmente demostró ser un patrón de más apropiado para guiar eficazmente la migración y promover la proliferación de fibroblastos dérmicos humanos en comparación con las nano fibras convencionales orientadas al azar.</p> <p>En la prueba in vivo de cicatrización de heridas diabéticas de espesor total en ratones confirmaron que los hidrogeles podrían acelerar la tasa de curación en comparación con apósitos convencionales como gasas. Estos hidrogeles mostraron un excelente rendimiento hemostático, una gran propiedad antibacteriana frente a <i>E. coli</i> y <i>S. aureus</i>, redujeron eficazmente la inflamación, promovieron la angiogénesis y facilitaron la regeneración de los folículos pilosos.</p>
------	--	---	--

**Tabla 7:** Resultados sintetizados de los estudios de hidrogeles de polímeros sintéticos

AUTORES, AÑO PAIS	DISEÑO Y EVIDENCIA	TÍTULO	RESULTADOS
<b>I. E PINTO E SOUZA ET AL. BRASIL, 2023 (68)</b>	EXPERIMENTAL  In vitro  ALTA	Development OF pH-sensitive wound dressings using PVA/PAA hydrogels and bioactive glass nanoparticles doped with cerium and cobalt	<p>Se creó un apósito nanocompuesto de un hidrogel bicapa de polialcohol vinílico y ácido poliacrílico cargado con nanopartículas de vidrio bioactivas que contienen cerio y cobalto. Los ensayos in vitro mostraron que el apósito presentaba una correcta resistencia mecánica, una elevada hidrofiliidad, capacidad de respuesta al pH con una mayor absorción de exudado a pH alcalino, permeabilidad al vapor de agua y capacidad de manejo de fluidos similar a la de los apósitos comerciales actuales. Además, se demostró la citocompatibilidad y los hidrogeles preparados mostraron actividad antimicrobiana contra <i>Staphylococcus aureus</i>. Estos materiales tienen potencial como biomateriales para el cuidado de heridas debido a su comportamiento de respuesta al pH, que permite la liberación controlada de iones terapéuticos.</p>
<b>YUNSHENG DONG ET AL. CHINA, 2020 (69)</b>	EXPERIMENTAL  In vitro  ALTA	Poly(N-isopropyl-acrylamide) /poly (γ-glutamic acid) Thermo-sensitive hydrogels loaded with superoxide dismutase for wound dressing application	<p>En este estudio se preparó un nuevo hidrogel inyectable compuesto por poli(N-isopropil-acrilamida) /poli (γ-ácido glutámico) cargado con superóxido dismutasa. Se evaluó la morfología del hidrogel al igual que sus propiedades físicas. Los resultados demostraron que estos tenían una elevada velocidad de hinchamiento, buena retención de agua, tienen una fuerte adaptación de forma tras la gelificación y es similar a la MEC, lo que es beneficioso para la adhesividad hidrogel-tejido, la adhesión, proliferación, migración y la diferenciación celular. Estos también demostraron una buena compatibilidad celular y una liberación de partículas de superóxido dismutasa proporcionándole propiedades antioxidantes.</p> <p>Los resultados in vivo y en el análisis histológico de los tejidos en un modelo de herida de rata diabética mostraron que las heridas tratadas con este hidrogel en comparación con otros apósitos comerciales presentaron un proceso de epitelización más rápido al igual que una mejor remodelación de la piel con mayor formación de colágeno y una capa de epidermis más gruesa.</p>
<b>YUE ZHANG</b>	EXPERIMENTAL	"Exosome/metformin-	En este estudio se pretende diseñar un hidrogel de polímeros sintéticos de polietilenglicol con

<p><b>ET AL.</b> <b>CHINA, 2023</b> <b>(34)</b></p>	<p>In vitro In vivo  ALTA</p>	<p><i>loaded self-healing conductive hydrogel rescues microvascular dysfunction and promotes chronic diabetic wound healing by inhibiting mitochondrial fission</i></p>	<p>nanopartículas de plata en el que se incorporan a su vez nanotubos creados con carbono que forman una estructura tridimensional en la que se cargan sustancias bioactivas, exosomas y metformina (este fármaco activa la vía del factor VEGF, mejorando así la angiogénesis en estados hiperglucémicos). Se caracterizaron las propiedades fisicoquímicas de los hidrogeles, se evaluó su efecto reparador y se exploraron sus mecanismos en relación con la respuesta al estrés oxidativo y la función vascular.</p> <p>Los resultados del estudio in vivo en un modelo de herida diabética sugieren que el hidrogel favorece la cicatrización de la herida al desencadenar la proliferación celular y la angiogénesis y aliviar la inflamación de la zona peri-lesionada y del lecho de la herida. Por lo que el hidrogel tiene propiedades autocurativas, adhesión, antioxidantes, angiogénicas y puede utilizarse para promover la cicatrización de heridas diabéticas crónicas</p>
<p><b>ZIYANG LAN</b> <b>ET AL.</b> <b>EEUU, 2024</b> <b>(70)</b></p>	<p>EXPERIMENTAL  In vitro  ALTA</p>	<p><i>“Hydrogel foam dressings with angiogenic and immunomodulatory factors from mesenchymal stem cells”</i></p>	<p>En este trabajo, se cargaron factores bioactivos derivados de células madre mesenquimales con efecto inmunomodulador y actividad pro-angiogénica en un hidrogel. Tras la incorporación de los factores bioactivos, el apósito de hidrogel mantuvo su alta capacidad de retención de humedad, preservando su capacidad para gestionar el equilibrio de la humedad de la herida y recoger el exudado. Los niveles de expresión génica en macrófagos tratados con los apósitos indicaron una regulación del VEGF y una reducción de la expresión génica del TNF-<math>\alpha</math> promoviendo la angiogénesis. Estos experimentos demostraron el potencial de estos apósitos de hidrogel bioactivos como apósito capaz de proporcionar un control de la humedad de la herida y promover respuestas antiinflamatorias y angiogénesis para mejorar la cicatrización de heridas crónicas.</p>
<p><b>KEXIN LIU</b> <b>ET AL.</b> <b>CHINA, 2023</b> <b>(71)</b></p>	<p>EXPERIMENTAL  In vivo e in vitro  ALTA</p>	<p><i>“Bioactive self-healing umbilical cord blood exosomes hydrogel for promoting chronic diabetic wound</i></p>	<p>En este trabajo, se creó un hidrogel con la encapsulación de exosomas de vesículas extracelulares derivadas de la sangre del cordón umbilical humano con capacidad para contrarrestar la inflamación y acelerar la cicatrización de heridas. Experimentos celulares in vitro demostraron que el hidrogel fomentaba la proliferación migración y angiogénesis de células epiteliales. Experimentos in vivo en ratones diabéticos demostraron que estos hidrogeles además de lo antes demostrado in vitro promovieron</p>

		<i>healing</i>	una mayor formación de tejido granular, una epitelización acelerada, una mayor remodelación y deposición colágeno dando como resultado un cierre más rápido de la herida, en comparación con el grupo de tratamiento que sólo utilizó el hidrogel.
<b>JIAO ZHANG ET AL. CHINA, 2023 (72)</b>	EXPERIMENTAL  In vivo e in vitro  ALTA	<i>“An injectable bioactive dressing based on platelet-rich plasma and nanoclay: Sustained release of deferoxamine to accelerate chronic wound healing”</i>	En este estudio se preparó un hidrogel inyectable basado en gel de plasma rico en plaquetas, y un nano silicato con forma de disco, laponita. Este nuevo hidrogel inyectable es capaz de rellenar lesiones irregulares y tras experimentos in vivo en un modelo de defecto cutáneo de espesor total en ratas diabéticas y ratas normales, se demostró que posiblemente sirva como reservorio local de fármacos, cargando moléculas de fármacos y controlando su comportamiento de liberación al igual que para lograr la liberación sostenida de factores de crecimiento. La liberación sostenida de factores de crecimiento derivado de plaquetas podría modular el fenotipo de los macrófagos, promover el final de la fase inflamatoria e impulsar el proceso de cicatrización hacia la fase proliferativa, En este estudio los hidrogeles mejoraron la angiogénesis durante la fase proliferativa y en última instancia, se logró el objetivo de promover la epitelización, acelerar la cicatrización y reducir la inflamación.
<b>QING YAO ET AL. CHINA, 2021 (73)</b>	EXPERIMENTAL  In vivo e in vitro  ALTA	<i>“Bioadhesive hydrogel comprising bilirubin/<math>\beta</math>-cyclodextrin inclusion complexes promote diabetic wound healing”</i>	Desarrollaron un hidrogel a base de bilirubina/ciclodextrina para la cicatrización de heridas diabéticas. Las propiedades fisicoquímicas del hidrogel creado se evaluaron, como la tasa de degradación, capacidad de recoger exudado, citocompatibilidad, etc. Este nuevo apósito presentaba una estructura con características propias de los hidrogeles tradicionales que favorecían la cicatrización de las heridas. Se investigó el efecto del hidrogel creado sobre la proliferación y la tasa de migración de células mediante un ensayo in vitro. El hidrogel mejoró notablemente la tasa migratoria y proliferativa celular frente al grupo de control sin tratamiento. La eficacia cicatrizante del hidrogel se evaluó in vivo en un modelo de rata diabético. El grupo tratado con este hidrogel aumentó significativamente el cierre de la herida al igual que redujo las infiltraciones de macrófagos y neutrófilos reduciendo la inflamación al inhibir tanto las citocinas inflamatorias como la infiltración de células inflamatorias. También se evaluó la expresión de VEGF para valorar la angiogénesis de las heridas. Estos resultados demostraron que el hidrogel creado favorece

			potencialmente la cicatrización de las heridas diabéticas mediante el aumento del VEGF.
<b>THIÉRY DE SERRES-BÉRARD ET AL. CANADA, 2020 (74)</b>	EXPERIMENTAL  In vitro  ALTA	<i>“Neuropeptide Substance P Released from a Nonswellable Laponite-Based Hydrogel Enhances Wound Healing in a Tissue-Engineered Skin In Vitro”</i>	<p>En el estudio se preparó un hidrogel inyectable a base de nano discos de laponita cargado con SP (un neuropéptido de 11 aminoácidos secretado en la piel principalmente por neuronas sensoriales que favorece la cicatrización de las heridas diabéticas). Tras estudiarse sus propiedades, el hidrogel es estable, biodegradable y biocompatible. Los experimentos in vitro en un modelo de piel humana demostraron que el hidrogel acelera la epitelización y esta fue totalmente completa en comparación con las muestras de heridas de control que fue incompleta. Además, los experimentos sugieren que el hidrogel suministra SP eficazmente a las células en una aplicación única en lugar de adiciones repetidas sin interferir en el proceso de cicatrización de la herida protección.</p>
<b>KE JIAN ET AL. CHINA, 2022 (75)</b>	EXPERIMENTAL  In vitro  ALTA	<i>“PDGF-BB-derived supramolecular hydrogel for promoting skin wound healing”</i>	<p>Se desarrolló un hidrogel cargado con un péptido imitador del factor PDGF. Se evaluó sus diferentes propiedades físicas y mostro una correcta capacidad de autoensamblaje dando lugar a unas nano fibras largas, formando una red 3D que retuvo una gran cantidad de agua al igual que demostró tener una suficiente resistencia para proporcionar una protección adecuada a la herida.</p> <p>In vitro, se evaluó sus capacidades en la proliferación celular, la migración y la angiogénesis, estos resultados fueron muy positivos, sobre todo en la angiogénesis en los que el hidrogel creo una red capilar más complejas y muy ramificada en comparación con el grupo de control.</p> <p>In vivo, en un modelo de ratón de herida cutánea de espesor total, tras un estudio histológico de las muestras de la piel cicatrizada, la nueva epidermis era más gruesa se observó una mayor angiogénesis se observó una capa papilar más regenerada, glándulas sebáceas y otros órganos accesorios.</p>

**Tabla 8:** Resultados sintetizados de las revisiones sistemáticas seleccionadas

AUTORES, AÑO PAIS	DISEÑO Y EVIDENCIA	TÍTULO	RESULTADOS
<p><b>YUANYUAN SHEN ET AL.</b></p> <p><b>2024</b></p> <p><b>(2)</b></p>	<p>REVISIÓN SITEMÁTICA</p> <p>ALTA</p>	<p><i>“Tissue-adhesive, antibacterial, naturally derived polymer hydrogels as wound dressings for infected and chronic wound healing”</i></p>	<p>Esta revisión se centra en los hidrogeles antibacterianos naturales basados en polisacáridos y proteínas/ péptidos con propiedades adhesivas tisulares para el tratamiento de heridas infectadas y crónicas. Estos hidrogeles antibacterianos pueden prepararse utilizando polímeros catiónicos con efectos antibacterianos inherentes como columna vertebral del hidrogel y encapsulando iones metálicos/nanopartículas o agentes fototérmicos en los hidrogeles.</p>
<p><b>B.S TABATABAEI HOSSEINI ET AL.</b></p> <p><b>2024</b></p> <p><b>(76)</b></p>	<p>REVISIÓN SITEMÁTICA</p> <p>ALTA</p>	<p><i>“Biofabrication of Cellulose-based Hydrogels for Advanced Wound Healing: A Special Emphasis on 3D Bioprinting”</i></p>	<p>La celulosa es un biopolímero fácilmente disponible, rentable y compatible con las células y tejidos de la piel. Los investigadores han estudiado ampliamente la celulosa debido a sus propiedades distintivas y modificables, descubriendo su potencial como un excelente apósito para heridas. La utilización de la tecnología de bio impresión 3D basada en la celulosa para la fabricación de apósitos es una innovación prometedora y sostenible para la cicatrización de heridas. En concreto, los apósitos a base de celulosa conservan mejor la humedad que los apósitos tradicionales, que tienden a secarse rápidamente. Además, presentan un menor riesgo de provocar reacciones alérgicas debido a su origen natural.</p>
<p><b>PENG WANG ET AL.</b></p> <p><b>2024</b></p> <p><b>(16)</b></p>	<p>REVISIÓN SITEMÁTICA</p> <p>ALTA</p>	<p><i>“Emerging trends in the application of hydrogel-based biomaterials for enhanced wound healing: A literature review”</i></p>	<p>Esta revisión ofrece una visión general de la clasificación, las características, las estrategias de preparación y los avances de la investigación en el suministro y la liberación de sustancias bioactivas relacionadas con los apósitos de hidrogel. También explora las aplicaciones funcionales de los hidrogeles en la cicatrización de heridas, como la prevención de infecciones, la hemostasia rápida y la adaptación de las adhesiones, el control de la inflamación y la modulación inmunitaria, la formación de tejido de granulación, la epitelización.</p>

<p><b>OLGA KAMMOMA, ET AL.</b></p> <p><b>2024</b></p> <p><b>(1)</b></p>	<p>REVISIÓN SISTEMÁTICA</p> <p>ALTA</p>	<p><i>“Recent Developments in 3D-(Bio)printed Hydrogels as Wound Dressings”</i></p>	<p>Se examinan los hidrogeles impresos en 3D desarrollados recientemente para aplicaciones de cicatrización de heridas, centrándose especialmente en los resultados de su evaluación in vitro e in vivo. Las construcciones de hidrogel avanzadas se imprimieron utilizando diferentes tipos de biotintas (por ejemplo, polímeros naturales y/o sintéticos y sus mezclas con materiales biológicos) y métodos de impresión e incorporaron diversos agentes bioactivos (por ejemplo, factores de crecimiento, antibióticos, agentes antibacterianos, nanopartículas, etc.) y/o células (por ejemplo, fibroblastos dérmicos, queratinocitos, células madre mesenquimales, células endoteliales, etc.).</p>
<p><b>XHAMLA NQORO ET AL.</b></p> <p><b>2024</b></p> <p><b>(21)</b></p>	<p>REVISIÓN SISTEMÁTICA</p> <p>ALTA</p>	<p><i>“Polymer-Based Functional Materials Loaded with Metal-Based Nanoparticles as Potential Scaffolds for the Management of Infected Wounds”</i></p>	<p>Los avances en las tecnologías de apósitos para heridas, en particular los que integran nanopartículas metálicas en apósitos bioactivos, representan un paso importante hacia el tratamiento eficaz de las heridas y la regeneración tisular, especialmente en heridas crónicas e infectadas por bacterias.</p>
<p><b>MOHIT KURMAN ET AL.</b></p> <p><b>2023</b></p> <p><b>(2)</b></p>	<p>REVISIÓN SISTEMÁTICA</p> <p>ALTA</p>	<p><i>“Marine-derived polysaccharides and their therapeutic potential in wound healing application - A review”</i></p>	<p>Los polisacáridos de origen marino mejoran las propiedades mecánicas de los apósitos para heridas, como la resistencia a la tracción y la elasticidad, lo que puede mejorar su rendimiento. En general, los polisacáridos de origen marino presentan un gran potencial como materiales naturales para crear polímeros naturales y crear hidrogeles como apósitos.</p>
<p><b>SIMRAN NASRA ET AL.</b></p> <p><b>2023</b></p>	<p>REVISIÓN SISTEMÁTICA</p> <p>ALTA</p>	<p><i>“Functional hydrogel-based wound dressings: A review on</i></p>	<p>Esta revisión explora las características distintivas de los apósitos de hidrogel, la capacidad de los hidrogeles para servir como vehículos para la liberación controlada de agentes antiinflamatorios, agentes antimicrobianos, y factores de crecimiento celular.</p>

(20)		<i>biocompatibility and therapeutic efficacy”</i>	
<b>ELENA LULIA OPRITA AL.</b>  2023  (78)	REVISIÓN SITEMÁTICA  ALTA	<i>“Natural polymeric hydrogels encapsulating small molecules for diabetic wound healing”</i>	En esta revisión se exploran los hidrogeles compuestos de poliméricos naturales transformados en plataformas de administración de pequeñas moléculas naturales beneficiosas que pueden facilitar el complejo proceso de cicatrización de las heridas diabéticas.
<b>KUN LI ET AL.</b>  2023  (79)	REVISIÓN SITEMÁTICA  ALTA	<i>“Recent Advances in Electrospun Nanofiber-Based Strategies for Diabetic Wound Healing Application”</i>	En esta revisión se explora la novedosa tecnología de electro spinning para crear nano fibras de polímeros para dar forma a nuevos hidrogeles que han demostrado ser uno de los mejores candidatos para los apósitos de cicatrización de heridas crónicas
<b>YI ZHANG ET AL.</b>  2023(80)	REVISIÓN SITEMÁTICA  ALTA	<i>“Functional carbohydrate-based hydrogels for diabetic wound therapy”</i>	En este estudio se han analizado diversos apósitos de hidrogel a base de carbohidratos, se han propuesto las ventajas y desventajas de los carbohidratos en el proceso de cicatrización de heridas diabéticas y en la construcción de apósitos de hidrogel y se han ofrecido posibles soluciones y líneas de investigación para los problemas existentes.
<b>A.Y ALIYU ET AL.</b>  2023(23)	REVISIÓN SITEMÁTICA  ALTA	<i>“Nanofibrous Scaffolds for Diabetic Wound Healing”</i>	Los andamios de hidrogel de nano fibra han atraído la atención de los investigadores por su flexibilidad, su capacidad para cargar diversos compuestos bioactivos como entidades únicas o combinadas, y su gran relación superficie/volumen, que proporciona un entorno biomimético para la proliferación celular en comparación con los apósitos convencionales.

<p><b>TAO HE ET AL. 2023 (51)</b></p>	<p>REVISIÓN SITEMÁTICA  ALTA</p>	<p><i>“Modulation of Macrophage Function by Bioactive Wound Dressings with an Emphasis on Extracellular Matrix-Based Scaffolds and Nanofibrous Composites”</i></p>	<p>La polarización de los macrófagos para que cumplan las funciones adecuadas es fundamental para el éxito de la cicatrización de las heridas cutáneas. Recientemente, los investigadores han intentado mejorar la cicatrización de las heridas crónicas mediante la ingeniería de biomateriales que modulen la función de los macrófagos. Se han fabricado con éxito diversos apósitos de hidrogel bioactivos, en particular andamios basados en MEC y compuestos de nano fibras, con un extraordinario potencial de cicatrización. Mediante la inducción de la polarización de los macrófagos hacia un fenotipo M2, se ha comprobado que estos apósitos estimulan la secreción de citoquinas antiinflamatorias y, en consecuencia, mejoran la contracción de la herida, la epitelización, la angiogénesis y la deposición de MEC.</p>
<p><b>M.H.M SARI ET AL. 2023 (3)</b></p>	<p>REVISIÓN SITEMÁTICA  ALTA</p>	<p><i>“Status and Future Scope of Soft Nanoparticles-Based Hydrogel in Wound Healing”</i></p>	<p>Los hidrogeles basados en nanopartículas surgen como alternativas prometedoras para acelerar el proceso de cicatrización debido a sus características reológicas mejoradas, mayor oclusión y adhesividad, mayor permeabilidad cutánea, liberación controlada de fármacos. Las nanopartículas se basan en material orgánico de origen natural o sintético e incluyen liposomas, micelas, nano emulsiones y nanopartículas poliméricas.</p>
<p><b>M. FIROOZBAHR ET AL. 2023 (82)</b></p>	<p>REVISIÓN SITEMÁTICA  ALTA</p>	<p><i>“Recent Advances in Using Natural Antibacterial Additives in Bioactive Wound Dressings”</i></p>	<p>Los agentes antibacterianos derivados de productos naturales han tenido un impacto considerable en el desarrollo de nuevos materiales para el tratamiento de heridas. Una gran parte de estos agentes antibacterianos proceden de plantas, como saponinas, taninos, alcaloides, alquienilfenoles, glicoalcaloides, flavonoides, lactonas, terpenoides, etc.</p>
<p><b>FEDERICA FALBO ET AL.</b></p>	<p>REVISIÓN SITEMÁTICA</p>	<p><i>“Natural Compounds and Biopolymers-</i></p>	<p>En esta revisión se resumen los principales compuestos naturales y biopolímeros empleados en la cicatrización de heridas, que presentan una interesante actividad antibacteriana frente a las especies</p>

<p><b>2023</b> <b>(4)</b></p>	<p>ALTA</p>	<p><i>Based Hydrogels Join Forces to Promote Wound Healing</i></p>	<p>bacterianas más comunes, tanto grampositivas como negativas.</p>
<p><b>L.SETHURAM</b> <b>ET AL.</b> <b>2023</b> <b>(5)</b></p>	<p>REVISIÓN SITEMÁTICA  ALTA</p>	<p><i>“Therapeutic applications of electrospun nanofibers impregnated with various biological macromolecules for effective wound healing strategy – A review “</i></p>	<p>Las nano fibras poseen un gran potencial en el tratamiento de cicatrización de heridas debido a sus excelentes características biológicas. La microestructura de las nano fibras se asemeja a la estructura de la MEC humana, que es muy propicio para la adhesión, el crecimiento y la proliferación celular. Además, la velocidad de absorción y el alto índice de permeabilidad de las nano fibras absorben los exudados de la herida en la superficie y proporcionan un entorno húmedo ideal para la cicatrización.</p>
<p><b>RUI YU</b> <b>ET AL.</b> <b>2022</b> <b>(18)</b></p>	<p>REVISIÓN SITEMÁTICA  ALTA</p>	<p><i>“Conductive Biomaterials as Bioactive Wound Dressing for Wound Healing and Skin Tissue Engineering”</i></p>	<p>Los biomateriales conductores basados en polímeros conductores, nanomateriales de carbono o nanomateriales inorgánicos conductores presentan un gran potencial para la cicatrización de heridas y la ingeniería de tejidos cutáneos, debido a su conductividad similar a la de la piel humana, su buena actividad antioxidante y antibacteriana, la administración de fármacos controlada eléctricamente y su efecto fototérmico</p>
<p><b>J. A. ATAIDE</b> <b>ET AL.</b></p>	<p>REVISIÓN SITEMÁTICA  ALTA</p>	<p><i>“Nanotechnology-Based Dressings for Wound Management”</i></p>	<p>En los últimos años, los apósitos han evolucionado con la llegada de nuevas alternativas, como las mezclas de distintos polímeros y las herramientas nanotecnológicas para crear materiales mejorados que garanticen un entorno óptimo. Las mejoras en la fabricación de hidrogeles junto con la</p>

2022 (15)			nanotecnología pueden proporcionar tecnologías nuevas, versátiles e innovadoras para el futuro de los apósitos y la reparación de heridas. Por lo tanto, además de centrarse en la mejora de las características de los apósitos nanotecnológicos,
LIANGFA QI ET AL 2022(24)	REVISIÓN SITEMÁTICA ALTA	<i>“Progress in Hydrogels for Skin Wound Repair”</i>	Recientemente, se ha prestado mucha atención a los hidrogeles por su estructura natural que imita la MEC, sus propiedades mecánicas ajustables y su capacidad para liberar fácilmente sustancias bioactivas. Tienen un gran potencial de aplicación en la reparación de heridas cutáneas.
M.PRASATHKUMAR ET AL. 2021 (83)	REVISIÓN SITEMÁTICA ALTA	<i>“Chitosan/Hyaluronic acid/Alginate and an assorted polymers loaded with honey, plant, and marine compounds for progressive wound healing—Know-how”</i>	Debido a su excelente biocompatibilidad y biodegradabilidad, los compuestos bioactivos derivados de la miel, las plantas y los recursos marinos se utilizan habitualmente en aplicaciones biomédicas y de ingeniería tisular. Diferentes tipos de hidrogeles fabricados con agentes bioactivos como miel, curcumina, tanino, quercetina, andrografólido, gelatina, carragenina, etc, pueden mostrar un importante proceso de cicatrización de heridas crónicas.
Y. LIANG ET AL. 2021(80)	REVISIÓN SITEMÁTICA ALTA	<i>“Functional Hydrogels as Wound Dressing to Enhance Wound Healing”</i>	Los hidrogeles, debido a sus excelentes propiedades bioquímicas y técnicas, han mostrado atractivas ventajas en el campo de los apósitos para heridas gracias a sus funciones avanzadas como la propiedad antimicrobiana, la adhesión y la hemostasia, la anti inflamación y la anti oxidación, la administración de sustancias, la autocuración o la respuesta a estímulos del lecho de la herida.
ZEJUN XU ET AL.	REVISIÓN SITEMÁTICA ALTA	<i>“Advances and Impact of Antioxidant Hydrogel in Chronic</i>	En la actualidad, la mayoría de los hidrogeles se cargan con moléculas de fármacos funcionales para conseguir un efecto antioxidante y tratar así las heridas crónicas. Muchos hidrogeles antioxidantes desarrollados recientemente tienen incluso propiedades adicionales, como sensibilidad a la

2020 (6)		<i>Wound Healing</i>	temperatura, sensibilidad a las MMP y actividad antimicrobiana, que mejorarán aún más el efecto terapéutico de las heridas crónicas.
ILAYDA FIRLAR ET AL. 2022(7)	REVISIÓN SITEMÁTICA ALTA	<i>“Functional Hydrogels for Treatment of Chronic Wounds”</i>	Los apósitos de hidrogel representan una opción prometedora y viable porque sus propiedades funcionales sintonizables, como biodegradabilidad, adhesividad y bioactividad antimicrobiana, antiinflamatoria y pro-angiogénica, pueden acelerar la cicatrización de las heridas crónicas.

**Tabla 9:** Características principales de los hidrogeles constituidos exclusivamente de polímeros naturales.

POLIMEROS	AGENTES BIOACTIVOS	ESTRUCTURA FISICA	EFICACIA TERAPEUTICA	REF.
<b>Alginato / Nano celulosa</b>	Extracto de huevas de Salmon tratadas térmicamente	Apósito laminar bio-impreso en 3D en forma de disco	Liberación sostenida y controlada de agentes bioactivos potenciadores de producción de colágeno	46
<b>Carboximetil quitosano / Alginato sódico</b>	Portador lipídico nanoestructurado que encapsulaba simvastatina	Apósito laminar	Antibacteriano / Sistema de administración local de fármacos de forma lenta y controlada	47
<b>Gelatina modificada con anilina / Quitosano</b>		Apósito laminar	Antioxidante / Fototérmico / Hemostático / Antibacteriano / Inhibe IL-6	48
<b>Gelatina / Genipina</b>	Oxido de grafeno	Apósito laminar	Antibacteriano / Promueven la migración fibroblastos	49
<b>Curdlan</b>	Enriquecido con iones de calcio	Apósito laminar	Liberación iones de calcio / Favorece proliferación fibroblastos	50
<b>Agarosa / k-carragenano / glicerol</b>	Extracto acuoso de <i>Cryphaea heteromalla</i>	Apósito laminar	Antioxidante reduce ERO / Excelentes propiedades mecánicas y de absorción de exudado	51
<b>Quitosano / Hidroxipropil-metilcelulosa</b>	Insulina	Apósito laminar	Administración de insulina de forma controlada y gradual / Estructura similar a la MEC	52
<b>Alginato / A. hialurónico</b>	Dopamina / Plasma rico en plaquetas	Inyectable in situ	Antioxidante / Respuesta a la glucosa y los ERO / Libera VEGF, PDGF, TFG-B / Hemostático	53
<b>Alginato con sales de amonio / Quitosano</b>	Estructura metal-orgánica de Magnesio y Galato	Pulverizable in situ	Antibacteriano / Administración de fármacos / Reduce el estrés oxidativo / Angiogénesis y Epitelización	26
<b>Nano fibras de quitosano</b>	Exosomas derivados de células madre mesenquimales / Vidrio bioactivo / Nanopartículas de dióxido	Apósito laminar	Antibacteriano / Antioxidante / Antiinflamatorio / Angiogénico	27

	de titanio			
<b>Alginato</b>	Vidrio bioactivo nanoestructurado con oxido de titanio y alúmina	Apósito laminar	Antibacteriano frente a biopelículas / Antioxidante / Aumento expresión de VEGF / Suministro sostenido de nanopartículas bioactivas	28
<b>Quitosano</b>	Biosilice de diatomeas	Apósito laminar	Conversores macrófagos M1-M2 / Replicación ECM / Regulación inmunitaria / Favorece proliferación y migración de fibroblastos	29
<b>Celulosa bacteriana</b>	iones magnesio / Acido asiático	Inyectable in situ	Liberación sostenida de los componentes bioactivos / Antiinflamatorio / angiogénico / Aumento deposición y organización de colágeno	30
<b>Nano fibras de fibroína de seda</b>	Moléculas de puerarina / Iones de galio	Inyectable in situ	Antioxidante reduciendo ERO / Buena resistencia mecánica / Propiedades hemostáticas	31
<b>Alginato sódico / Goma arábica</b>	Nanopartículas de plata procedentes de curcumina	Apósito laminar	Antibacteriano frente amplio espectro bacteriano.	32
<b>Gelatina</b>	Gel con plasma rico en plaquetas / Nano silicato (laponita)	Inyectable in situ	Reservorio y liberador de fármacos / Liberación de factores de crecimiento de plaquetas / Modulador de fenotipo de macrófagos	33
<b>Gelatina / Alginato de zinc</b>	Nanopartículas huecas de sílice cargadas de un péptido cicatrizante RL-QN15	Apósito laminar	Antimicrobiano frente bacterias multirresistentes / Liberación lenta y sostenida del péptido / Angiogénico / Antiinflamatorio	35

<b>Ácido hialurónico tiolado</b>	Nanopartículas de plata lignina	Inyectable in situ	Antimicrobiano / Antioxidantes inhibiendo MPP y reduciendo ERO / Biodegradable	37
<b>Colágeno / Polielectrolitos basados en l-tirosina</b>	Nanoestructuras metal-orgánicas de zinc	Apósito laminar	Señalización celular / Regulador de producción de citoquinas proinflamatorias	38
<b>Colágeno / Quitosano</b>	N-acetilcisteína / E-poli lisina	Apósito laminar	Antibacteriano / Antiinflamatorio / Aumento la deposición de colágeno y proliferación celular	39
<b>Colágeno</b>	Gentamicina / Clindamicina	Apósito laminar	Antibacteriano frente a bacterias multirresistente / Liberación sostenida de fármacos	40
<b>Gelatina / hialuronato oxidado</b>		Apósito laminar	Antiinflamatorio reduciendo la expresión de citoquinas inflamatorias y disminuye ERO / Gran capacidad para absorber exudados / Angiogénico	41
<b>Nano fibras de quitosano / Hidroxietilcelulosa oxidada</b>	Acido ferúlico nanopartículas de selenio	Apósito laminar	Antioxidante reduce ERO / Antimicrobiano / Buenas propiedades mecánicas como apósito protector	42
<b>Gelatina / Alginato de sodio</b>	Extracto natural de centella asiática	Apósito laminar impreso en 3 D	Inmunomodulador del fenotipo de macrófagos / Inhibidor factores proinflamatorios / Angiogénico	43
<b>Alginato / Quitosano /</b>	Acido tánico / péptidos biocompatibles (acido arginina-glicina-aspártico)	Apósito laminar	Antiinflamatorio / Antioxidante / Liberación controlada de agentes bioactivos /	44

**Tabla 10:** Características principales de hidrogeles de polímeros híbridos

POLIMEROS	AGENTES BIOACTIVOS	ESTRUCTURA FISICA	EFICACIA TERAPEUTICA	REF.
Gelatina metacrilada	Vesículas extracelulares con miR-17-5p (partícula de microARN).	Apósito laminar	Angiogénesis / Deposición de colágeno / Inhibición de senescencia celular / Aumentaron la proliferación celular	59
Sal de amonio cuaternario de quitosano / Polialcohol vinílico / Poliácido acrílico		Apósito laminar	Antibacteriano / Administración y reservorio de fármacos para administrar en el lecho de la herida / Favorece deposición de colágeno	60
Nano fibras Gelatina metacrilada / Polipropileno	Doble capa de GelMA con un extracto herbal ( <i>Salvia miltiorrhiza Bunge-radix puerarie</i> )	Apósito laminar bicapa	Antioxidante / Antibacteriano / Antiinflamatorio / Proangiogenico / Estimula proliferación y migración de fibroblastos	67
Polietilnimina / Carboximetilcelulosa oxidada	Tobramicina	Inyectable in situ	Antibacteriano amplio espectro / Antiinflamatorio / Capacidad de capturar moléculas peligrosas para la cicatrización / Liberación sostenida de fármacos	66
Alginato / Alcohol polivinílico / Colágeno / Ácido hialurónico		Apósito laminar	Antibacteriano / Antioxidante / Propiedades mecánicas muy favorables	56
Gelatina metacrilada / Diacrilato de polietilenglicol	Cargado con células madre mesenquimales	Apósito laminar	Antiinflamatorio / Aumenta expresión de VEGF	64

<b>Gelatina metacrilada</b>	Citoquinas SDF-1ALFA Y CTGF	Apósito laminar	Liberación continua de citoquinas / Proliferación y migración de fibroblastos / Completamente biodegradable	61
<b>Poli(etilenglicol) / Carboxil quitosano</b>	Cargado con factor FGF	Inyectable in situ	Antibacteriano/ libera VEGF, PDGF, TFG-B / Angiogénesis / Aumenta ki67	62
<b>Acido acrílico / Quitosano con catecol</b>	Nanopartículas de plata / Vainillina bioactiva	Apósito laminar	Polarización de fenotipo de macrófagos M1-M2 / Antiinflamatorio por descenso de ERO / Hemostático / Antibacteriano	54
<b>Gelatina / polietilenglicol / ácido tánico</b>	Vidrio bioactivo cargado con iones de cobre y magnesio	Inyectable in situ	Antibacteriano / antioxidante / Terapia foto térmica / Potencia la neurogénesis / Promueve la migración y proliferación celular	57
<b>Gelatina tiolada / Fibroína de seda metacrilada</b>	Nanopartículas de galato / Iones de cobre / kappa carragenano	Inyectable in situ	Antibacteriano / Antioxidante / Generador de óxido nítrico / Biodegradable	58
<b>Acido tánico / Poliuretano</b>	Imidazolidinil urea	Apósito laminar de tirita	Antibacteriano / Antioxidante / Hemostático / Adhesividad	65
<b>Alcohol polivinílico / nano celulosa bacteriana</b>	Oxido de grafeno / nanopartículas de plata procedentes de curcumina	Apósito laminar	Reservorio y liberador de fármacos de forma controlada en respuesta al pH / Antibacteriano	63

**Tabla 11:** Características principales de los hidrogeles constituidos exclusivamente de polímeros sintéticos

POLIMEROS	AGENTES BIOACTIVOS	ESTRUCTURA FISICA	EFICACIA TERAPEUTICA	REF.
<b>Polialcohol vinílico / Ácido poliacrílico</b>	Nanopartículas de vidrio bioactivo con cerio y cobalto	Apósito laminar bicapa	Antimicrobiano / Capacidad de respuesta al pH absorbiendo mayor exudado a pH alcalino / Destacables propiedades mecánicas	68
<b>Poli(N-isopropil-acrilamida) / Poli (γ-ácido glutámico)</b>	Superóxido dimutasa	Inyectable in situ	Antioxidante	69
<b>Polietilenglicol</b>	Nanopartículas de plata / Nanotubos de carbono cargadas de sustancias bioactivas (Exosomas y metformina)	Apósito laminar	Antioxidantes / Angiogénicas / Proliferación y migración de fibroblastos / Buena adhesividad tisular	34