BIOMEDICA
*Recibido 23 Nov. 2025* *ReCIBE, Año 14 No. 3, Dic. 2025*
*Aceptado 24 Nov. 2025*

# HIDROGELES: PROPIEDADES, CLASIFICIACIÓN Y AVANCES RECIENTES

# HYDROGELS: PROPERTIES, CLASSIFICATION AND RECENT AVANCES

**Abraham Gabriel Alvarado Mendoza**[1]
gabriel.alvarado@academicos.udg.mx
**Samuel Abiud Garnica Duran**[2]
samuel.garnica5945@alumnos.udg.mx
**Ana María Alfaro Ziranda**[3]
ana.alfaro2742@alumnos.udg.mx
**Rosaura Hernández Montelongo**[4]
rosaura.hernandez@academicos.udg.mx

[1] Departamento de Química, CUCEI, Universidad de Guadalajara
[2] Doctorado en Ciencias en Materiales, CUCEI, Universidad de Guadalajara
[3] Licenciatura en Química, CUCEI, Universidad de Guadalajara
[4] Departamento de Bioingeniería Traslacional, CUCEI, Universidad de Guadalajara.

**Resumen**

Esta mini revisión presenta una visión global de los hidrogeles, materiales poliméricos que han atraído la atención en gran medida por las múltiples aplicaciones en las cuales intervienen sobre todo en el área biomédica. Se abordan las definiciones básicas, clasificación, propiedades y mecanismos de respuesta a estímulos externos tales como cambios en el pH del medio, cambios de temperatura, presión y sensibilidad a las enzimas debido a su relevancia en la administración de fármacos, medicina regenerativa y las estrategias terapéuticas emergentes. Se presentan los avances recientes en las aplicaciones biomédicas y los retos en su aplicación clínica. La multifuncionalidad y la adaptabilidad de estos materiales resalta su rol en el desarrollo de las nuevas generaciones de tecnologías para la medicina personalizada y de precisión.

**Palabras Clave:** Hidrogeles, Nanogeles, Liberación controlada, Aplicaciones biomédicas.

**Abstract**

This mini-review presents an overview of hydrogels, polymeric materials that have attracted significant attention due to their multiple applications, especially in the biomedical field. It addresses basic definitions, classification, properties, and mechanisms of response to external stimuli such as changes in environmental pH, temperature variations, pressure, and enzyme sensitivity, due to their relevance in drug delivery, regenerative medicine, and emerging therapeutic strategies. Recent advances in biomedical applications and the challenges in their clinical implementation are also presented. The multifunctionality and adaptability of these materials highlight their role in the development of new generations of technologies for personalized and precision medicine.

**Keywords:** Hydrogels, Nanogels, Controlled Release, Biomedical Applications.

## Introducción

Los hidrogeles son una red tridimensional compuesta por cadenas de polímeros naturales o sintéticos entrecruzadas, por lo cual, son capaces de adsorber y retener agua o fluidos biológicos. Su capacidad para retener agua procede de los grupos funcionales presentes en sus cadenas tales como alcoholes (-OH), ácidos carboxílicos (-COOH), aminas ($-NH_2$), sulfonico ($-SO_3H$) entre otros que tienen afinidad hacia las moléculas de agua (Jiang et al., 2023; Nugroho et al., 2022).

Los hidrogeles poseen propiedades que los hace especialmente adecuados para su uso en el cuerpo humano, son suaves al tacto, elásticos, tienen alta porosidad, capacidad de absorción, presentan buena resistencia y fuerza mecánica y debido a la cantidad de agua que pueden adsorber tienen una alta compatibilidad con tejidos vivos. Además, sus propiedades pueden ajustarse en función del tipo de polímero utilizado, el contenido de monómero empleado en su síntesis, el tipo y grado de entrecruzamiento y el medio de síntesis. Debido a estas características, los hidrogeles se usan ampliamente como base para la administración de fármacos, favorecer el crecimiento de tejidos o servir de elementos en sistemas de diagnóstico.

## Clasificación

Los hidrogeles pueden clasificarse de diversas formas; por ejemplo, según la fuente, su tamaño, composición, la carga presente es sus cadenas, el tipo de entrecruzamiento y según la respuesta que presentan a estímulos externos, entre otros (Figura 1).

Con base en la fuente los hidrogeles pueden ser *naturales y sintéticos*, los primeros son aquellos formados por polímeros naturales, como alginato (proveniente de algas marinas), gelatina, ácido hialurónico o quitosano, todos ellos biodegradables y biocompatibles. Por otro lado, los hidrogeles sintéticos se sintetizan en laboratorio a partir de monómeros tales como acrilamida (AM), N-isopropilacrilamida (NIPAM), ácido acrílico (AA), ácido metacrilico (AMA), Ácido 2-Acrilamido-2-metilpropano sulfónico (AMPS) entre otros, en la síntesis de hidrogeles sintéticos usualmente se tiene un mayor control sobre la estructura, la resistencia y la reproducibilidad (Fan et al., 2022).

Según su composición los hidrogeles pueden ser *homopolímeros*, es decir, sus cadenas están compuestas por un solo tipo de monómero, mientras que aquellos que contienen dos unidades de monómero diferentes presentes en la misma cadena se les llama *copolímeros*. Estos últimos tienen la ventaja de que combinan las propiedades de al menos dos monómeros, por ejemplo, hidrogeles compuestos del copolímero formado por NIPAM y AA poseen respuesta al cambio de temperatura gracias a la NIPAM y respuesta al pH del medio debido a la presencia del AA (Figura 2). Una de las debilidades de los hidrogeles es que a mayor capacidad de hinchamiento menor resistencia mecánica presentan, por esta razón se han desarrollado *redes poliméricas interpenetradas* (IPN, de sus siglas en inglés Interpenetrating Polymer Network), en estos hidrogeles dos redes poliméricas distintas se entrelazan, mejorando propiedades como la resistencia mecánica y la adsorción de agua,

además, algunos de ellos presentan hinchamientos súbitos a una temperatura específica, por ejemplo, la IPN formada por AM y AA (Owens et al, 2007).

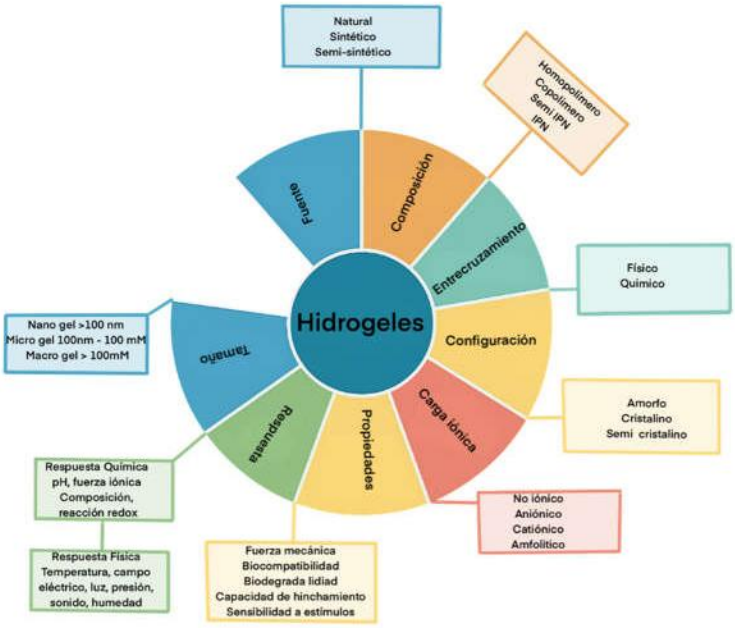


**Figura 1.** Clasificación de los hidrogeles.

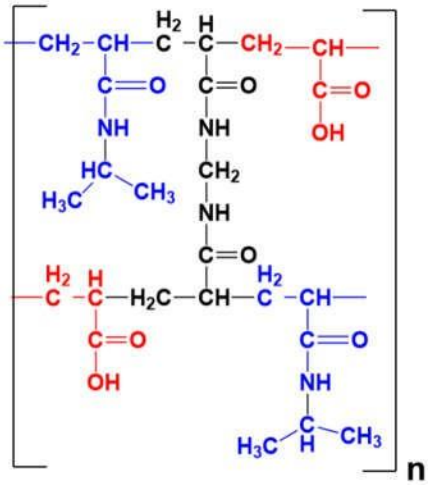

**Figura 2**. Hidrogel compuesto por NIPAM y AA entrecruzado con NN metilenbisacrilamida

Con el objetivo de sintetizar hidrogeles biodegradables se han desarrollado *semi redes poliméricas interpenetradas* (semi-IPN), en este caso largas cadenas de un polímero quedan insertadas dentro de una red de otro polímero. Usualmente las semi-IPN emplean polímeros naturales como la quitosana o los derivados de la celulosa los cuales quedan inmersos en la red de un *homopolímero* o copolímero sintético (Figura 3) por ejemplo el copolímero compuesto por AM y AA.

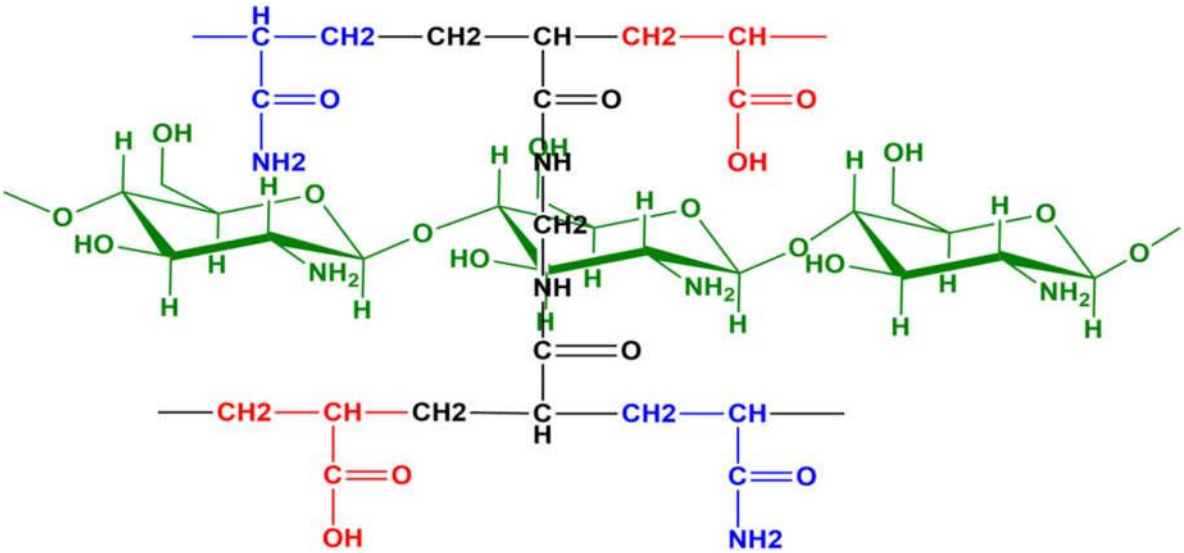

**Figura 3**. Estructura de una Semi-IPN, compuesta de quitosana y la red formada por el poli(acrilamida-co-ácido acrílico).

El entrecruzamiento de las cadenas para formar a un hidrogel puede ser físico o químico. El entrecruzamiento físico forma enlaces débiles, por ejemplo, enlaces por puentes de hidrógeno o fuerzas iónicas que generan hidrogeles blandos y, en ocasiones este entrecruzamiento es reversible. Por otro lado, los hidrogeles con entrecruzamiento químico, poseen fuertes enlaces covalentes irreversibles, a mayor concentración del entrecruzante los hidrogeles serán más duros y tendrán una menor capacidad de adsorción (Figura 4).

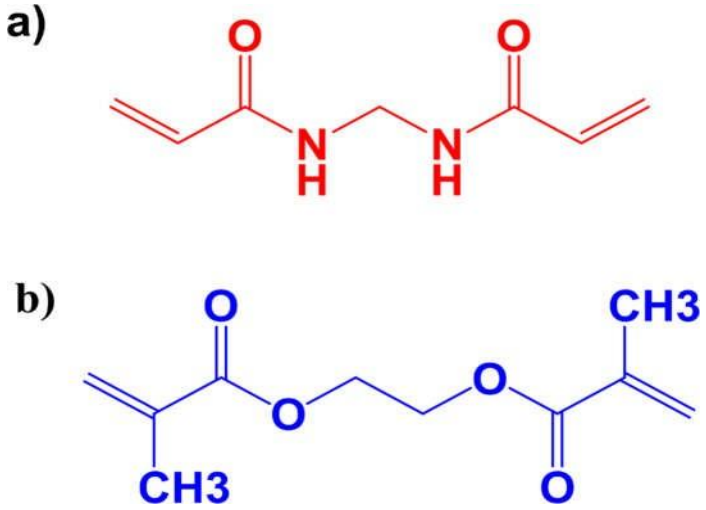


**Figura 4**. Agentes entrecruzantes, empleados en entrecruzamiento químico de hidrogeles a) N´N´-metilenbisacrilamida (NMBA) y b) etilenglicoldimetacrilato (EGDMA).

La estructura interna o configuración de los hidrogeles puede influir mucho en sus propiedades y por ende en sus aplicaciones. A nivel molecular, algunos hidrogeles tienen una disposición aleatoria o desordenada de las cadenas poliméricas. Se denominan *hidrogeles amorfos* y tienden a ser más flexibles y capaces de absorber agua rápidamente, aunque pueden carecer de resistencia estructural. En cambio, otros hidrogeles son *semicristalinos*, es decir, contienen regiones en las que las cadenas poliméricas están más compactas y ordenadas. Estas regiones ordenadas pueden mejorar la resistencia mecánica y la estabilidad térmica del material, a la vez que le permiten mantenerse blando e hidratado (Ho, 2022; Zhang, 2028).

Otro factor que influye en el funcionamiento de los hidrogeles y por ende en su clasificación es la carga iónica presente a lo largo de las cadenas, especialmente en aplicaciones biomédicas. Esta propiedad puede afectar significativamente a la forma en la que el hidrogel interactúa con su entorno, incluidas las células, proteínas, y otras moléculas biológicas. Algunos hidrogeles son neutros, es decir, no presentan una carga eléctrica. Suelen utilizarse cuando se necesita un material estable y no reactivo, como en los lentes de contacto o como base para la ingeniería de tejidos. Al no interactuar fuertemente con las moléculas biológicas cargadas, tienden a ser más inertes y menos propensos a causar reacciones no deseadas (Hou, 2022).

Otros hidrogeles son aniónicos, es decir, tienen cargas negativas. La cual suele provenir de los grupos ácidos de las cadenas poliméricas. Estos materiales son especialmente buenos para atraer sustancias con carga positiva, como ciertos fármacos, proteínas o iones metálicos. Esto los hace útiles en los sistemas de captación y liberación de fármacos, donde el hidrogel puede ayudar a mantener el fármaco en su lugar y liberarlo lentamente con el tiempo. Por el contrario, otros hidrogeles son catiónicos, es decir, tienen cargas positivas a lo largo de sus cadenas. Estas suelen proceder de los grupos amina del polímero. Los hidrogeles catiónicos son idóneos para interactuar con membranas celulares o ADN cargados negativamente, y suelen utilizarse en aplicaciones como la cicatrización de heridas o los sistemas antimicrobianos, ya que la carga positiva puede ayudar a unirse a las membranas bacterianas y romperlas (Figura 5). Finalmente, existen otro tipo de hidrogeles más complejos conocidos como *hidrogeles zwitteriónicos*, que llevan cargas positivas y negativas al mismo tiempo, pero de forma equilibrada. Esta estructura de carga única los hace extremadamente resistentes a la acumulación indeseada de proteínas, una de las principales causas de inflamación y reacciones inmunitarias. Como resultado, los hidrogeles zwitteriónicos están ganando atención para su uso en implantes, biosensores, y otros dispositivos biomédicos de larga duración, donde evitar el rechazo inmunológico es fundamental (Gori, 2022).

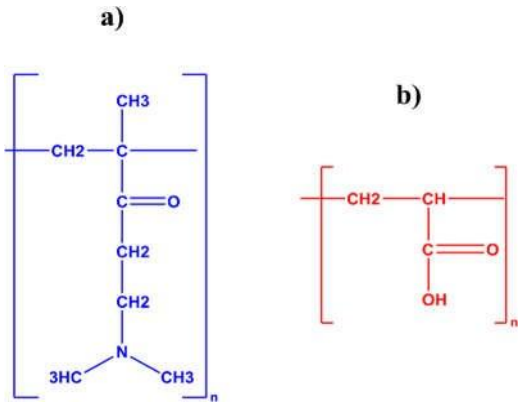


**Figura 5**. Ejemplos de polímeros empleados en la síntesis de hidrogeles catiónicos; a) poli (2-dimetilamino) etil metacrilato e hidrogeles aniónicos; b) poli (ácido acrílico).

Algunos hidrogeles están diseñados para responder a cambios específicos en su entorno. Son los llamados *hidrogeles inteligentes o hidrogeles sensibles a estímulos*. Lo que los hace "*inteligentes*" es su capacidad para detectar un cambio especifico en su ambiente lo que genera una respuesta. Estos estímulos de respuesta se pueden deber a cambios de la temperatura del medio, cambio en

el pH, la presencia de enzimas o las condiciones redox e incluso como respuesta a la presión. Un ejemplo de hidrogeles inteligentes son aquellos sintetizados a partir de poli(N-isopropilacrilamida) (PNIPAM). Este polímero es suave y blando y sus cadenas son altamente hidrofilicas a temperturas por debajo de los 32 °C. Sin embargo, cuando la temperatura aumenta más allá de esta temperatura, la estructura cambia, las cadenas poliméricas se sienten menos atraídas por el agua y el material colapsa, formando un gel más denso. Esta transición sol-gel hace que los hidrogeles basados en PNIPAM sean muy útiles en aplicaciones biomédicas. Por ejemplo, pueden prepararse de tal manera que puedan ingresar en un sistema de inyección, permaneciendo blandos y fluidos, a temperatura bajas, sin embargo, colapsan a temperatura altas. (Xie et al., 2024). Por otro lado, los hidrogeles químicamente sensibles tienen la capacidad de reaccionar a cambios en el entorno químico. La capacidad mayormente estudiada es el cambio del pH, los cuales se hinchan o colapsan de acuerdo con la acidez o alcalinidad de su entorno. Esto resulta muy útil para tratamientos de tejidos, zonas inflamadas y en la eliminación de tumores.

Del mismo modo, los hidrogeles sensibles a las enzimas se desarrollan para reaccionar cuando hay cierto tipo de enzimas presentes. Puesto que estas se producen en exceso en enfermedades como el cáncer, la artritis o heridas infectadas, estos hidrogeles pueden programarse para liberar fármacos o cambiar su estructura en presencia de ciertas enzimas. Por otro lado, otro desencadenante químico es el estado redox, que se refiere al equilibrio entre oxidantes y antioxidantes en tejidos. Muchas enfermedades implican estrés oxidativo, es decir, un exceso de especies reactivas (ROS). Estos hidrogeles están diseñados para cambiar su estructura cuando se exponen a ROS, lo que los convierten en excelentes candidatos para el tratamiento específico en entornos oxidativos.

**Aplicaciones biomédicas de los hidrogeles.**

A pesar de ser muy prometedoras, las tecnologías en los hidrogeles siguen planteando varios retos en cuanto a su aplicación clínica y su desarrollo industrial. Entre los principales obstáculos están los problemas relacionados con la estabilidad a largo plazo bajo condiciones fisiológicas, la esterilización sin comprometer la funcionalidad, la reproducibilidad entre lotes, la producción en masa rentable, y el cumplimiento de las normas reglamentarias. Deben ser biocompatibles, no tóxicos y biodegradables. La integración de hidrogeles en dispositivos implantables como biosensores, apósitos inteligentes para la curación de heridas, ingeniería de tejidos y liberación de fármacos son las principales aplicaciones biomédicas de los hidrogeles (Figura 6) (Omidian, 2024; Giordano et al., 2025; Dell et al., 2022; Mohan et al., 2024; Rafael et al., 2021).

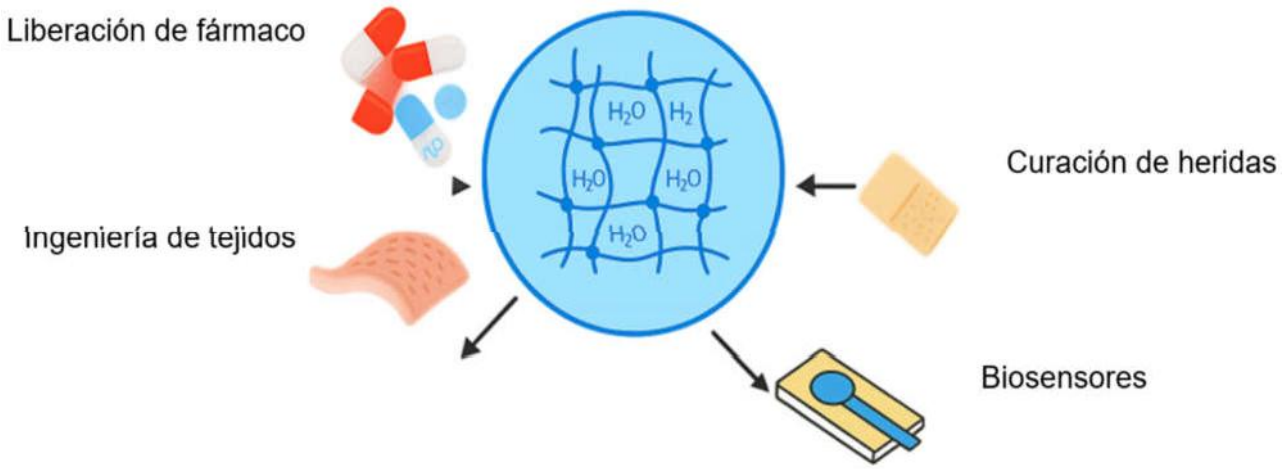


**Figura 6**. Aplicaciones biomédicas de los hidrogeles.

**Hidrogeles para liberación de fármaco.**

En las últimas dos décadas, los sistemas de administración para fármacos basados en hidrogeles han ganado un protagonismo importante como una de las plataformas más versátiles y personalizables de la ingeniería biomédica. Estos materiales han superado con mucho la idea simple de portadores pasivos y se han convertido en matrices multifuncionales y sensibles que pueden adaptarse específicamente para interactuar con entornos biológicos complejos. Su capacidad para ser diseñados a nivel molecular ha abierto nuevas oportunidades para la liberación de un amplio espectro de agentes terapéuticos, incluyendo fármacos de moléculas pequeñas, péptidos, proteínas, ácidos nucleicos e incluso células vivas con cinética de liberación controlada y precisión. Una de las ventajas significativas de los hidrogeles en la liberación de fármacos (Figura 7) es su alto grado de modularidad. Mediante el ajuste de la composición polimérica, la concentración o tipo de entrecruzamiento y la incorporación de ciertos grupos funcionales; los investigadores pueden diseñar hidrogeles que permitan la liberación controlada del fármaco en lugares específicos, lo que resulta especialmente valioso en el tratamiento de patologías localizadas como el cáncer, las infecciones o las inflamaciones crónicas.

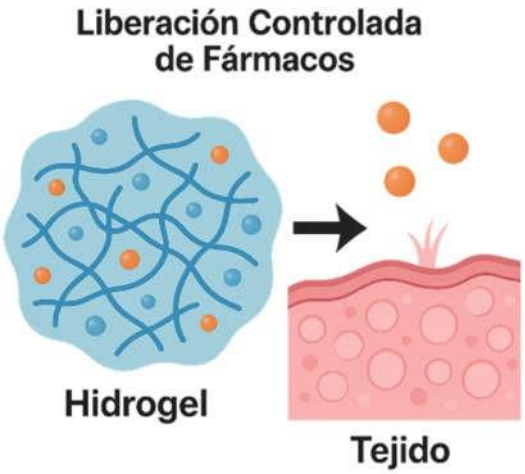


**Figura 7.** Representación de un sistema de liberación controlad mediante un hidrogel.

En 2025, Sipos et al. desarrollaron hidrogeles de goma de gellan y celulosa, diseñados para la administración intranasal de micelas poliméricas cargadas de riperidona (antipsicótico atípico utilizado en el tratamiento de la esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos,). Su sistema de doble nivel ofrecía una mucoadhesión mejorada, una respuesta a los iones presentes y una transición de los perfiles de liberación en ráfaga a los de la liberación sostenida, lo que enfatizó su potencial uso en la administración en el sistema nervioso central (SNC) por vía olfativa (Sipos et al., 2025). En el campo de la terapia periodontal, Varughese et al (2025) desarrollaron nanogeles cargados con azitromicina (antibiótico de amplio espectro) en una matriz de goma de xantana. Esta formulación permitió una administración correcta en las bolsas periodontales, combinando la biodisponibilidad de las nanoemulsiones con las propiedades mucoadhesivas y antimicrobianas de los geles de xantano, logrando así una eficacia en la encapsulación de hasta el 100% (Varughese et al., 2025).

Encinas-Basurto et al (2025) propusieron hidrogeles compuestos de carboximetil de quitosano-genipina para la administración de suramina (medicamento antihelmíntico) en tejidos epiteliales. Su estudio demostró que la variación de las densidades de entrecruzamiento de la genipina modula tanto el comportamiento mecánico como difusional del hidrogel. Cuando se tiene 1% en la formulación de genipina se alcanzaron las mayores tasas de hinchamiento y liberación, favoreciendo el control de difusión para el tratamiento de úlceras epiteliales o inflamación de la mucosa (Encinas-Basurto et al. (2025)). Rhinow et al (2025) utilizaron hidrogeles basados en poloxámeros para la administración de ibuprofeno, ketoprofeno y diclofenaco, analizando el comportamiento micelar mediante dispersión de neutrones de ángulo pequeño. Sus hallazgos pusieron en evidencia cómo la incorporación del fármaco influyó en la estructura micelar, la termosensibilidad del sistema facilitó la estabilización del fármaco y el módulo de liberación bajo temperatura fisiológicas (Rhinow et al., 2025).

**Hidrogeles termosensibles**

Los hidrogeles termo sensibles han tenido un gran impacto en el campo de la biomedicina debido a su capacidad para experimentar transiciones reversibles de solución a gel o sol-gel como respuesta a los cambios de temperatura, especialmente cercanas a la temperatura fisiológica. La transición sol-gel se refiere al cambio de fase dependiente de la temperatura en el que el material pasa de un estado líquido (solución) a un estado semi sólido (gel) el cual conserva su estructura tridimensional y tiene la capacidad de encapsular agentes terapéuticos (Figura 8).

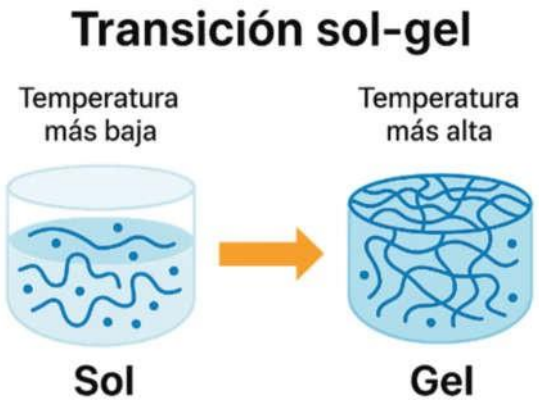


**Figura 8**. Representación de la transición sol-gel inducida por temperatura.

Este comportamiento reversible permite una administración mínimamente invasiva, ya que el hidrogel puede aplicarse o inyectarse en su forma de solución y posteriormente solidificarse in situ a temperatura corporal. Estos materiales tienen grandes ventajas para el control y liberación de fármacos, ingeniería de tejidos y los sistemas terapéuticos inyectables. Su comportamiento dinámico se atribuye en gran medida a la presencia de polímeros termo sensibles, por ejemplo, la PNIPAM que presentan una temperatura crítica inferior de disolución (LCST, del inglés Lower Critical Solution Temperature) alrededor de los 32-35 °C. Por debajo de este límite, el hidrogel permanece en estado hinchado e hidratado; por encima de este límite, dominan las interacciones hidrófobas, lo que provoca el colapso del polímero y la liberación del fármaco.

Plugariu et al (2025), revisaron diversas formulaciones termo responsivas para la administración transdérmica de meloxicam (antinflamatorio no esteroidal). El estudio resaltó los hidrogeles inyectables a base de Pluronic F127, un copolímero tribloque no iónico compuesto de poli (óxido de etileno)- poli (óxido de propileno)- poli (óxido de etileno) (PEO-PPO-PEO), y derivados de poliuretano que proporcionaron una administración sostenida con mayor permeabilidad cutánea y biocompatibilidad. Estos sistemas inteligentes respondieron a aumentos locales de temperatura, favoreciendo la acción terapéutica en zonas de tejido inflamado mientras se minimiza la exposición del sistema (Plugariu et al. 2025).

Del mismo modo, Esparza et al, desarrollaron hidrogeles termo sensibles compuestos de quitosano/ β-glicerofosfato, los cuales se transforman desde una fase líquida hasta una estructura de gel al

aproximarse a la temperatura del cuerpo humano. Este tipo de sistemas demostraron excelente biocompatibilidad y facilidad para ser inyectados, lo que los hace adecuados para la terapia localizada del cáncer y la medicina regenerativa. Sus parámetros de formulación permitieron ajustar el tiempo de gelificación y la cinética de degradación, esenciales para la adaptabilidad clínica (Esparza-Villalpando et al., 2025). En otro estudio, Viezuina et al. presentaron hidrogeles termo responsivos híbridos que incorporaron gelatina de metacriloilo (GelMA) para la administración combinada de fármacos y células. Los hidrogeles mantuvieron una integridad mecánica y señales biológicas, demostrando la aplicación en la ingeniería de tejidos nerviosos y cicatrización de heridas (Viezuina et al., 2025).

En 2025, Radojkovic et al. dieron a conocer una perspectiva avanzada al sintetizar nano compuestos de hidrogeles bicapa que combinaban PNIPAM con alcohol polivinílico (PVA) reforzados con nano esferas de oro y nanorods. Estos hidrogeles demostraron un comportamiento foto térmico que permitío la activación y el movimiento mecánico mediante la luz. La síntesis por irradiación gamma garantizó tanto el entrecruzamiento de la red y la esterilización en un solo paso. Los resultados demostraron prometedoras aplicaciones en robótica, liberación de fármacos y dispositivos biomédicos inteligentes gracias a la flexión reversible inducida por luz verde o luz solar simulada (Radojković et al., 2025; Kawaguchi et al., 2020). Otro importante estudio es el de Stolic et al, los cuales sintetizaron hidrogeles a base de poli(etilenglicol)- (propilenglicol) metacrilato (EGPG) usando radiación gamma, e investigando diferentes proporciones de agua/etanol como co-solventes. Los resultados mostraron que el EGPG permitió modular la temperatura crítica inferior de disolución cercana a 32 °C, ideal para aplicaciones biológicas. Además, estos hidrogeles muestran un alto grado de hinchamiento a temperaturas bajas y colapsan a 37 °C, confirmando su comportamiento termo responsivo y su potencial uso en la administración de fármacos. El uso de radiación ionizante también permitió la formación simultánea de hidrogeles y su esterilización, agilizando el proceso de fabricación (Stolic et al. 2025; Dušek & Dušková-Smržová 2020).

Por su parte Giordano et al. desarrollaron hidrogeles multicomponentes a base de péptidos con propiedades termo responsivas, capaces de interactuar con ácidos nucleicos peptídicos para su liberación controlada. Estos materiales peptídicos, sobre todo los que incorporan secuencias funcionalizadas con 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (FMOC), el cual es un grupo protector aromático que favorece el autoensamblaje mediante enlace π-π y las interacciones hidrófobicas demostrando transiciones reversibles y una liberación biomolecular sostenida. Este diseño supramolecular amplió el alcance de la utilidad de los hidrogeles en la terapia genética y las interfaces biotecnológicas, permitiendo un control preciso de la liberación de terapias basadas en ácidos nucleicos (Giordano et al., 2025; Zuckerman et al., 2020). Costa et al. estudiaron sistemas termogelantes inyectables basados en Pluronic F127, conocidos por su capacidad para formar micelas y experimentar transiciones reversibles sol-gel en respuesta a la temperatura. Estos hidrogeles se diseñaron para la liberación sostenida de ácido hialurónico. Su trabajo reveló que la adición de ácido hialurónico mejoraba significativamente la estabilidad del gel y la biocompatibilidad, formando hidrogeles que permanecían inyectables a bajas temperaturas y se solidifican rápidamente a temperatura fisiológica, una característica deseable para aplicaciones terapéuticas (Costa et al., 2025; Chaji et al., 2020; Pinelli et al., 2020). Finalmente, Pawlik et al. aportaron otra innovación al integrar derivados del ácido salicílico en redes poliméricas termo responsivas. Estos sistemas mostraron una doble capacidad de respuesta térmica y química liberando el agente activo ante ligeros cambios de temperatura y pH (Pawlik et al., 2025)

**Hidrogeles pH sensibles**

Los hidrogeles con respuestas al pH del medio (Figura 9) han atraído la atención en diversas aplicaciones biomédicas, estos aprovechan los gradientes naturales de pH que se encuentran en diferentes ambientes fisiológicos como el medio ácido de los tejidos inflamados o tumores, y la variación del pH en el tracto gastrointestinal lo que provoca un hinchamiento o deshinchamiento del hidrogel permitiendo la liberación del fármaco. Típicamente, están compuestos de poli electrólitos débiles, por ejemplo; quitosano, poli (ácido acrílico) y carboximetilcelulosa, cuyo estado de ionización se altera en función del pH, modulando el comportamiento de la red del hidrogel. Un ejemplo claro sobre la influencia del pH es el trabajo de Li et al, que diseñaron hidrogeles de doble red compuestos por 2-(2-metoxietoxi) metacrilato de etilo (MEO2MA), metacrilato de oligo(etilenglicol) (OEGMA) y metacrilato de 2-(dietilamino) etilo (DEAEMA); tres monómeros funcionales ampliamente conocidos por su comportamiento termo y pH sensible. El MEO2MA y el OEGMA son derivados hidrofílicos de los metacrilatos que contribuyen a la sensibilidad de la temperatura del comportamiento por un deshinchamiento súbito a una temperatura específica, mientras DEAEMA es un monómero catiónico que se protona en condiciones ácidas, proporcionando sensibilidad al pH al inducir el hinchamiento en microambientes ácidos (Li et al., 2025).

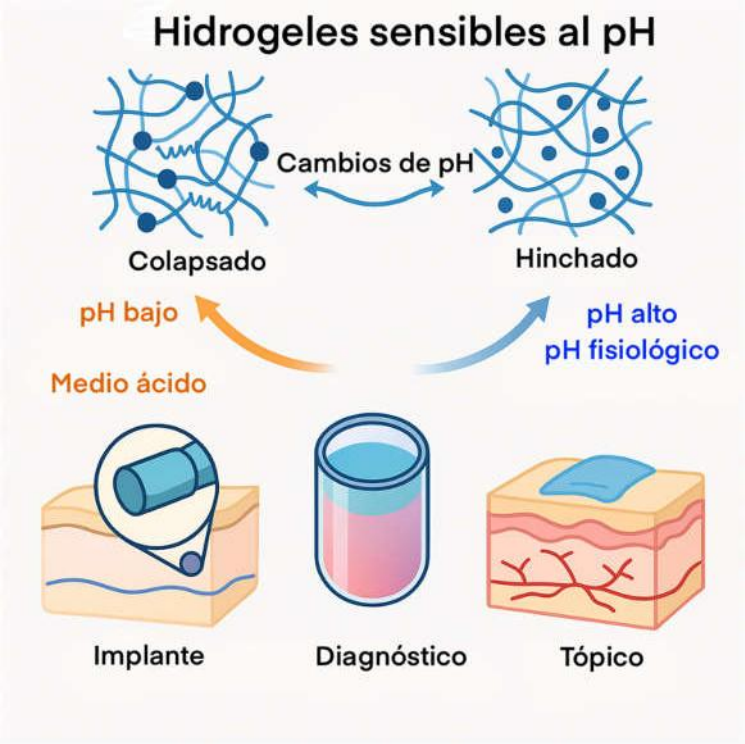


**Figura 9.** Comportamiento de los hidrogeles sensibles al pH. La sustancia activa se carga en el gel a un pH mayor y posteriormente se libera en un pH menor, por ejemplo, en el estómago.

Zhi et al. desarrollaron hidrogeles para indicador de pH basados en matrices de quitosano/PVA y almidón/PVA. Estos hidrogeles mostraron distintas respuestas colorimétricas en el intervalo de pH de 2-14, lo que permitió controlar visualmente la frescura de la carne de vacuno refrigerada. Su sensibilidad a las sutiles variaciones de pH, combinada con sus propiedades antioxidantes y su biocompatibildad, pusieron de manifiesto su potencial no sólo para la seguridad alimentaria, sino también para futuros vendajes destinados al tratamiento de heridas o diagnósticos biomédicos en los que una respuesta visible del pH podría ser fundamental (Zhi et al., 2025). Pisko et al. investigaron geles comerciales empleados en la liberación de flúor, el cual se usa en la prevención de la desmineralización y promover la remineralización de los tejidos dentales duros. Estos autores evaluaron cómo influía el pH y la concentración de iones de calcio en la liberación de flúor. Aunque no se trata de hidrogeles artificiales propiamente dicho, este estudio proporcionó una visión del mecanismo de las interacciones iónicas en distintas condiciones del pH, lo que reforzó el papel de éste en el control de la disponibilidad de fármacos y sugiere que las formulaciones sensibles al pH podrían ajustarse para mejorar la biodisponibilidad en aplicaciones de cuidado bucal (Piszko et al., 2025). Finalmente, en otro avance prometedor, Anantaworasakul et al. formularon geles tópicos basados en nanopartículas que incorporaban extractos de *Mitragyna speciosa*, los cuales demostraron no sólo una elevada biocompatibilidad, sino también estabilidad en un amplio rango de valores de pH, esencial para aplicaciones dérmicas y cosméticas. Aunque el estudio se centró en la actividad antioxidante e inhibidora de enzimas, respaldó indirectamente la utilidad de los sistemas de hidrogel resistentes al pH en aplicaciones de contacto con la piel, especialmente cuando pueden producirse variaciones de pH (por ejemplo, en pieles inflamadas o dañadas) (Anantaworasakul et al., 2025).

**Hidrogeles sensibles a enzimas y redox**

Los hidrogeles con respuesta enzimática y redox son sistemas poliméricos inteligentes diseñados específicamente para experimentar cambios estructurales o químicos en respuestas a señales bioquímicas como la actividad enzimática o los desequilibrios redox, ambos comúnmente asociados a condiciones patológicas como la inflamación, el estrés oxidativo o el cáncer. Estos hidrogeles ofrecen la ventaja de liberar fármacos en lugares específicos, lo que contribuye a la mejora la precisión terapéutica y minimizar los efectos secundarios sistémicos. En 2022, Sobczak realizó una revisión exhaustiva que puso de relevancia la creciente importancia de los hidrogeles sensibles a las enzimas en el diseño de sistemas de liberación de fármacos, en particular los activados por una matriz de metaloproteinasas (MMP), glucosa oxidasa o β-galactosidasa. Estos hidrogeles se construyeron con enlaces débiles para las enzimas como secuencias peptídicas o cadenas de polisacáridos, que se fragmentan en entornos patológicos (Sobczak et al., 2022). La degradación de la red de los hidrogeles en respuesta a la actividad enzimática específica permite la liberación controlada de agentes terapéuticos, lo que los hace adecuados para aplicaciones en el tratamiento de cáncer, el cuidado de heridas diabéticas y el control de la inflamación dirigída.

Por otro lado, Khodeir et al (2021), propusieron un novedoso diseño basado en hidrogeles con respuesta redox que incorporaban metacrilato de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina-1-oxilo, (TEMPO) y metacrilato de oligo (etilenglicol) (OEGMA). El TEMPO, es un radical nitróxido estable comúnmente utilizado como mediador redox debido a su capacidad para cambiar reversiblemente entre los estados de oxidación y reducción. Cuando se incorporan covalentemente a la red del hidrogel, las unidades de TEMPO confieren un comportamiento redox sensible, que permite que el material experimente cambios estructurales o funcionales en entornos oxidativos o reductivos específicos. En este sistema, tales propiedades permitieron la liberación controlada por estímulos de fármacos modelo como la aspirina. Además, el hidogel redox activo mostró actividad catalítica, lo que amplió sus aplicaciones potenciales más allá de la administración de fármacos para incluir la biodetección y la actuación activada para redox (Khodeir et al., 2021).

Song et al (2021) profundizaron en el estudio de los geles como respuesta a medios oxidantes y analizaron hidrogeles sensibles al peróxido de hidrógeno ($H_2O_2$), un miembro clave de la familia de las especies reactivas del oxígeno (ROS). Las ROS son moléculas químicamente reactivas que contienen oxígeno como el anión superóxido ($O_2$-), el radical hidroxilo (-OH) y el peróxido de hidrógeno ($H_2O_2$) que se producen de forma natural en el organismo durante los procesos metabólicos, pero que aumentan en condiciones patológicas como la inflamación, el cáncer o el estrés oxidativo. Estos niveles elevados de ROS pueden aprovecharse como detonantes bioquímicos en el diseño de materiales inteligentes (Song et al., 2021).

Por último, Psarrou et al (2023) aportaron información sobre hidrogeles basados en polisacáridos que responden a una combinación de pH, actividad enzimática y señales redox. Los compuetos basados en quitosano, ácido hialurónico y otros polímeros naturales se formularon para servir como apósitos multifuncionales para heridas, capaces de ajustar su comportamiento de hinchamiento y liberar agentes antimicrobianos o regenerativos cuando se expone a señales fisiológicas típicas de las heridas crónicas. La interacción entre las ROS ambientales, la degradación enzimática y el pH localizado permitió un rendimiento del material receptivo adaptado a escenarios biológicos complejos (Psarrou et al., 2023).

**Referencias**


1. Jiang, Y., Li, H., Wang, X., & Wang, Y. (2023). A review of the development of biopolymer hydrogel-based systems for biomedical applications. ***Gels***, 11(3), 178. https://doi.org/10.3390/gels11030178
2. Nugroho, F. A. A., Rizky, F. S. A., Gozan, M., & Budiman, A. (2022). Novel trends in hydrogel development for biomedical applications. ***Polymers***, 14(15), 3023. https://doi.org/10.3390/polym14153023
3. Fan, L., Yang, J., Wu, H., Hu, Z., Yi, J., & Tong, C. (2022). Hydrogels: Properties and applications in biomedicine. ***Molecules***, 27(9), 2902. https://doi.org/10.3390/molecules27092902
4. Owens, D. E., Jian, Y., Fang, J. E., Slaughter, B. V., Chen, Y. H., & Peppas, N. A. (2007). Thermally responsive swelling properties of polyacrylamide/poly (acrylic acid) interpenetrating polymer network nanoparticles. ***Macromolecules***, *40*(20), 7306-7310.
5. Ho, T. C., Pelton, R., & Huson, M. G. (2022). Hydrogels: Properties and Applications in Biomedicine. ***Molecules***, *27*(9), 2902. https://doi.org/10.3390/molecules27092902
6. Zhang, Z., Liu, Y., Wang, Y., & Liu, Y. (2018). Influence of Network Structure on the Crystallization Behavior of PEG-Based Hydrogels. ***Polymers***, *10*(9), 970. https://doi.org/10.3390/polym10090970
7. Hou, Y., Huang, Y., Ma, Y., Shuai, X., Shen, J., & Yang, W. (2022). *Construction and Ion Transport-Related Applications of the Hydrogels*. ***Polymers***, *14*(19), 4037. https://doi.org/10.3390/polymers14194037
8. Gori, M., Donnadio, A., Iacopetti, P., Basoli, F., Zuppolini, S., & Lamberti, A. (2022). A soft zwitterionic hydrogel as potential coating on implantable neuroprostheses. ***Molecules***, *27*(10), 3126. https://doi.org/10.3390/molecules27103126
9. Xie, M., Liu, Q., Liu, X., Li, C., Zhang, Q., & Zhang, Q. (2024). Hydrogel composites for multifunctional biomedical applications. ***Materials***, 8(4), 154. https://doi.org/10.3390/ma8040154
10. Omidian, H., Chowdhury, S. D., & Wilson, R. L. (2024). Advancements and Challenges in Hydrogel Engineering for Regenerative Medicine. ***Gels***, 10(4), 238. https://doi.org/10.3390/gels10040238
11. Giordano, S., Terracciano, M., Gallo, E., Diaferia, C., Falanga, A. P., Accardo, A., Franzese, M., Salvatore, M., Piccialli, G., Borbone, N., & Oliviero, G. (2025). Investigating the interactions of peptide nucleic acids with multicomponent peptide hydrogels for the advancement of healthcare technologies. Gels, 11(5), 367. https://doi.org/10.3390/gels11050367
12. Dell, A. C., Wagner, G., Own, J., & Geibel, J. P. (2022). 3D Bioprinting Using Hydrogels: Cell Inks and Tissue Engineering Applications. ***Pharmaceutics***, 14(12), 2596. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14122596
13. Mohan, A., Santhamoorthy, M., Phan, T. T. V., & Kim, S.-C. (2024). NIPAm-Based pH and Thermoresponsive Copolymer Hydrogel for Hydrophobic and Hydrophilic Drug Delivery. **Gels**, 10(2), 184. https://doi.org/10.3390/gels10020184
14. Rafael, D., Melendres, M. M. R., Andrade, F., Montero, S., Martinez-Trucharte, F., Vilar-Hernandez, M., Durán-Lara, E.F., Schwartz Jr, S., & Abasolo, I. (2021). Thermo-Responsive Hydrogels for Cancer Local Therapy: Challenges and State-of-Art. ***Int. J. Pharm.***, 606, 120954. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120954
15. Sipos, B., Budai-Szűcs, M., Katona, G., & Csóka, I. (2025). Gellan Gum-Based In Situ Hydrogels for Nasal Delivery of Polymeric Micelles Loaded with Risperidone. ***Gels***, *11*(6), 404. https://doi.org/10.3390/gels11060404
16. Varughese, A., Sekhar, S. S., & Radhakrishnan, E. K. (2025). Development and Characterization of Chitosan-Based In Situ Gelling Systems for Periodontal Drug Delivery. ***Gels***, *11*(3), 281.

https://doi.org/10.3390/gels11030281
17. Encinas-Basurto, D., Ruiz, V. H., Schnellmann, R. G., & Mansour, H. M. (2025). Evaluation of Carboxymethyl Chitosan–Genipin Hydrogels as Reservoir Systems for Suramin Delivery in Epithelial Tissues. ***Gels**, 11*(5), 312. https://doi.org/10.3390/gels11050312
18. Rhinow, R., Franco, M. K. K. D., Vollrath, M. K., Kellermann, G., & Yokaichiya, F. (2025). Poloxamer-Driven Drug Delivery System for Anti-Inflammatory Drugs Using Small-Angle Neutron Scattering Approach. ***Gels**, 11*(6), 410. https://doi.org/10.3390/gels11060410
19. Plugariu, D.-V., Zgura, I., Mihaila, I., Bucur, B., Iovu, H., & Vasile, B. S. (2025). Injectable thermo-sensitive hydrogel based on graphene oxide functionalized with hyaluronic acid for local release of ketorolac tromethamine. ***Pharmaceutics***, 17(2), 360. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17020360.
20. Esparza-Villalpando, V., Pozos-Guillén, A., Vértiz-Hernández, Á. A., Vega-Baudrit, J., & Chavarría-Bolaños, D. (2025). Design of a dual-drug delivery system for local release of chlorhexidine and dexketoprofen. ***Polymers***, 17(13), 1771. https://doi.org/10.3390/polym17131771.
21. Viezuina, D.-M., Musa, I., Aldea, M., Matache, I.-M., Rotaru Zavaleanu, A.-D., Gresita, A., Veronica, S., & Mitran, S. I. (2025). Gelatin-based hydrogels for peripheral nerve regeneration: A multifunctional vehicle for cellular, molecular, and pharmacological therapy. ***Gels***, 11(7), 490. https://doi.org/10.3390/gels11070490.
22. Radojković, N., Spasojević, J., Vukoje, I., Kačarević-Popović, Z., Stamenović, U., Vodnik, V., Roglić, G., & Radosavljević, A. (2025). Gamma irradiation-induced synthesis of nano Au-PNiPAAm/PVA bi-layered photo-thermo-responsive hydrogel actuators with a switchable bending motion. ***Polymers***, 17(13), 1774. https://doi.org/10.3390/polym17131774
23. Kawaguchi, H. (2020). On going to a new era of microgel exhibiting volume phase transition. ***Gels**, 6*(3), 26. https://doi.org/10.3390/gels6030026
24. Stolic, A., Rogic Miladinovic, Z., Krstic, M., Stamboliev, G., Petrovic, V., & Suljovrujic, E. (2025). Radiation-induced synthesis of polymer networks based on thermoresponsive ethylene glycol propylene glycol monomers. ***Gels***, 11(7), 488. https://doi.org/10.3390/gels11070488
25. Dušek, K., & Dušková-Smržová, M. (2020). Volume phase transition in gels: Its discovery and development. ***Gels**, 6*(3), 22. https://doi.org/10.3390/gels6030022
26. Zuckerman, S. T., Rivera-Delgado, E., Haley, R. M., Korley, J. N., & von Recum, H. A. **(**2020). Elucidating the structure-function relationship of solvent and cross-linker on affinity-based release from cyclodextrin hydrogels. ***Gels**, 6*(1), 9. https://doi.org/10.3390/gels6010009
27. Costa, M. C. M., Silva, S. M. C., Almeida, L. C., & Antunes, F. E. (2025). Injectable and printable thermoresponsive hydrogel composites reinforced with nanoclays for biomedical applications. ***Gels***, 11(4), 312. https://doi.org/10.3390/gels11040312.
28. Chaji, S., Al-Saleh, J., & Gomillion, C. T**.** (2020). Bioprinted three-dimensional cell-laden hydrogels to evaluate adipocyte–breast cancer cell interactions. ***Gels**, 6*(1), 10. https://doi.org/10.3390/gels6010010
29. Pinelli, F., Perale, G., & Rossi, F. (2020). Coating and functionalization strategies for nanogels and nanoparticles for selective drug delivery. ***Gels**, 6*(1), 6. https://doi.org/10.3390/gels6010006
30. Pawlik, A., Malina, D., Strzelecka, M., & Tomczykowa, M. (2025). Thermoresponsive hydrogels based on poly(N-isopropylacrylamide) for controlled drug delivery systems. ***Gels***, 11(1), 45. https://doi.org/10.3390/gels11010045.
31. Li, Y., Wang, J., & Liu, S. (2025). Synthesis of Temperature/pH Dual-Responsive Double-Crosslinked Hydrogel on Medical Titanium Alloy Surface. ***Gels***, 11(6), 443. https://doi.org/10.3390/gels11060443.
32. Zhi, Y., Zhang, Q., & Cao, J. (2025). pH-Responsive Injectable Hydrogels for Localized Cancer Therapy: Strategies and Applications. ***Gels***, 11(5), 370. https://doi.org/10.3390/gels11050370
33. Piszko, P. J., Kulus, M., Piszko, A., Kiryk, J., Kiryk, S., Kensy, J., Małyszek, A., Michalak, M., Dobrzyński, W., Matys, J., & Dobrzyński, M. (2025). The Influence of Calcium Ions and pH on Fluoride Release from Commercial Fluoride Gels in an In Vitro Study. ***Gels***, 11(7), 486. https://doi.org/10.3390/gels11070486
34. Anantaworasakul, P., Preedalikit, W., Anantaworasakul, P., Singh, S., Intharuksa, A., Arunotayanun, W., Na Takuathung, M., Yotsawimonwat, S., & Chittasupho, C. (2025). Phytochemical Characterization, Bioactivities, and Nanoparticle-Based Topical Gel Formulation Development from Four Mitragyna speciosa Varieties. ***Gels***, 11(7), 494.

https://doi.org/10.3390/gels11070494
35. Sobczak, M. (2022). Enzyme-responsive hydrogels as potential drug delivery systems—State of knowledge and future prospects. ***Int. J. Mol. Sci.***, *23*(8), 4421. https://doi.org/10.3390/ijms23084421
36. Khodeir, M., Jia, H., Vlad, A., & Gohy, J.-F. (2021). Application of redox-responsive hydrogels based on 2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy methacrylate and oligo(ethyleneglycol) methacrylate in controlled release and catalysis. ***Polymers***, *13*(8), 1307. https://doi.org/10.3390/polym13081307
37. Song, W., You, J., Zhang, Y., Yang, Q., Jiao, J., & Zhang, H. (2022). Recent studies on hydrogels based on $H_2O_2$-responsive moieties: Mechanism, preparation and application. ***Gels***, *8*(6), 361. https://doi.org/10.3390/gels8060361
38. Psarrou, M., Mitraki, A., Vamvakaki, M., & Kokotidou, C. (2023). Stimuli-responsive polysaccharide hydrogels and their composites for wound healing applications. ***Polymers***, *15*(4), 986. https://doi.org/10.3390/polym15040986

Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons
Atribución-NoComercial-Compartirlgual 4.0 Internacional.