



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN

**Métodos de obtención de hidrogeles por entrecruzamiento
de polímeros para cicatrización de heridas.**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

PRESENTA

CLAUDIA GÓMEZ DELGADO

Ciudad Universitaria, CD. MX. 2020





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE:	Profesora: ELENA ZAMBRANO GONZALEZ	_____
VOCAL:	Profesor: CARLOS JUÁREZ OSORNIO	_____
SECRETARIO:	Profesora: MARÍA LUISA DEL PRADO AUDELO	_____
1er. SUPLENTE:	Profesor: DAVID BRAVO LEAL	_____
2° SUPLENTE:	Profesor: GERARDO LEYVA GÓMEZ	_____

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

FACULTAD DE QUÍMICA, EDIFICIO F, LABORATORIO 307

ASESOR DEL TEMA:

DRA. MARÍA LUISA DEL PRADO AUDELO

SUPERVISOR TÉCNICO:

DR. GERARDO LEYVA GÓMEZ

SUSTENTANTE:

CLAUDIA GÓMEZ DELGADO

Resumen

La piel es el órgano más grande del cuerpo humano y es el único que está directamente en contacto con el medio exterior; protege al cuerpo humano de agentes extraños, mantiene la temperatura, elimina ciertos residuos y, en condiciones fisiológicas adecuadas, es capaz de repararse a sí misma.

El proceso de reparación tisular es altamente complejo, en el cual interactúan diversos componentes celulares y bioquímicos de la piel. Cuando esto no ocurre de manera ordenada, se corre el riesgo de que el individuo presente una cicatrización anormal y derive en una herida crónica.

En nuestro país, las causas de heridas crónicas son principalmente por padecimientos tales como la diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares y oncológicas lo que lleva a que los costos de la atención de heridas incrementen, representando un desafío presupuestal para los sistemas de salud nacionales.

Lo anterior ha llevado al desarrollo constante de alternativas terapéuticas novedosas que resulten ser costo-efectivas.

Los hidrogeles representan una alternativa idónea cuyo interés surge primordialmente debido a su capacidad de absorber grandes cantidades de agua. Estos se obtienen a través del entrecruzamiento de uno o más polímeros que son seleccionados por sus características propias de biocompatibilidad, capacidad antimicrobiana, biodegradabilidad, entre otras.

Los métodos para sintetizar hidrogeles son diversos y las propiedades del hidrogel obtenido dependerán de los parámetros del proceso.

Para evaluar dichas propiedades, los hidrogeles se someten a una serie de pruebas físicas, químicas y biológicas, con el fin de sustentar su potencial para ser empleados como una alternativa en el tratamiento de heridas.

Contenido

Agradecimientos	3
Índices de figuras.....	4
Índice de tablas	5
Siglas y abreviaturas.....	6
Justificación	8
Alcance.....	9
Objetivo	9
Metodología de la investigación	10
1. Estructura y Función	11
1.1 Medición de los parámetros biofísicos de la piel	15
1.2 Fototipos Cutáneos.....	17
2. Mecanismo de cicatrización.....	19
2.1 Factores de crecimiento.....	19
2.2 Fase Inflamatoria	20
2.2.1 Hemostasia.....	20
2.2.2 Inflamación.....	22
2.3 Fase Proliferativa	24
2.3.1 Proliferación de fibroblastos.....	25
2.3.2 Reepitelización	25
2.3.3 Angiogénesis	26
2.3.4 Tejido de Granulación.....	27
2.4 Fase de remodelación.....	27
2.5 Heridas agudas y crónicas	28
2.6.1 Heridas agudas	29
2.6.2 Heridas crónicas	29
3. Situación de la atención de heridas en México	32
3.1 Clínicas de Heridas.....	34
3.2 Calidad de vida.....	34
4. Alternativas terapéuticas actuales para el tratamiento de heridas.....	36
4.1 Apósitos.....	37
4.2 Terapia de presión negativa (TPN).....	42
4.3 Terapia con factores de crecimiento.....	43
4.4 Terapia fotodinámica con azul de metileno en úlceras cutáneas.....	43

4.5	Terapia con células madre	43
4.6	Terapia larval	44
4.7	Uso de plasma rico en plaquetas	44
4.8	Terapia génica	44
5.	Hidrogeles	45
5.1	Polímeros empleados para sintetizar hidrogeles empleados en el tratamiento de heridas. 46	
5.1.1	Alginato	46
5.1.2	Quitosano	47
5.1.3	Colágena	48
5.1.4	Elastina	49
5.1.5	Gelatina	49
5.1.6	Ácido hialurónico	50
5.1.7	Alcohol Polivinílico	50
5.1.8	Poli(vinil-2 pirrolidona)	51
5.1.9	Polietilenglicol	51
5.1.10	Poliacrilamida	52
5.2	Métodos de entrecruzamiento de polímeros para sintetizar hidrogeles	52
5.2.1	Freezing-thawing	55
5.2.2	Entrecruzamiento Químico	59
5.3	Hidrogeles y apósitos convencionales	64
6.	Caracterización de los hidrogeles	66
6.1	Espectroscopía Infrarroja con Transformada de Fourier (FT-IR)	66
6.2	Microscopía Electrónica de Barrido (MEB)	68
6.3	Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB)	71
6.4	Grado de hinchamiento	73
6.5	Actividad antimicrobiana	75
6.6	Biocompatibilidad	77
6.8	Hidrogeles como insumos para la salud	78
	Conclusiones	80
	Referencias	81

Agradecimientos

A mi familia y a mis amigos.

A la UNAM y a la Facultad de Química.

Agradezco en especial a la Dra. María Luisa Del Prado Audelo y al Dr. Gerardo Leyva Gómez, por abrirme las puertas del laboratorio, por las asesorías, la guía, por su paciencia, por su valioso tiempo y su interés genuino.

Índices de figuras

Figura 1. Capas de la piel.

Figura 2. Desmosoma y Hemidesmosoma.

Figura 3. Estratos de la epidermis.

Figura 4. Porcentaje de las heridas agudas y crónicas obtenidos del análisis de 36 022 casos de pacientes procedentes de 159 unidades médicas de la Secretaría de Salud, distribuidas en 15 entidades federativas de la República Mexicana.

Figura 5. Diapédesis, el paso de los leucocitos a través de los vasos sanguíneos para dirigirse al sitio de la lesión sin que se produzca una lesión capilar.

Figura 6. Estructura química del ácido β -D-manurónico (A) y de ácido α -L-gulurónico (B).

Figura 7. Estructura química del Quitosano.

Figura 8. Estructura del Ácido Hialurónico.

Figura 9. Estructura química del PVA.

Figura 10. Estructura química del PVP.

Figura 11. Estructura química del PEG.

Figura 12. Estructura química de la Poliacrilamida.

Figura 13. Esquematización del método de *freeze-thawing*.

Figura 14. Reacción de Radiólisis del Agua.

Figura 15. Mecanismo de reacción del entrecruzamiento de PVP por radiación gamma

Figura 16. Espectro FT-IR del xerogel PVA-Alginato obtenido mediante el entrecruzamiento por el método de *freeze-thawing*.

Fig. 17. MEB de los hidrogeles de PVA/Dextrano + Gentamicina;

Figura 18. Crio-MEB del hidrogel PVA-PVP-GT-GA (3%).

Figura 19. Ejemplo de un termograma que muestra los cambios que pueden encontrarse en un estudio de CDB: *Tg*, Cristalización, Fusión.

Figura 20. Grado de hinchamiento de hidrogeles PVA y Ag/PVA por entrecruzamiento por radiación gamma en función del tiempo en inmersión en agua.

Figura 21. Curvas de Grado de hinchamiento de hidrogeles de Colágena-PVP.

Índice de tablas

Tabla 1. Componentes celulares de la epidermis.

Tabla 2. Parámetros biofísicos de la piel.

Tabla 3. Fototipos cutáneos.

Tabla 4. Factores de crecimiento que destacan por su actividad en cada fase de cicatrización.

Tabla 5. Actividad de leucocitos y macrófagos durante la fase inflamatoria.

Tabla 6. Factores locales y sistémicos que impiden la cicatrización normal de una herida.

Tabla 7. Tipos de heridas incluidas en el Manual Clínico para la estandarización del cuidado y tratamiento a pacientes con heridas agudas y crónicas.

Tabla 8. Estimación de los costos directos mensuales por tipo de herida.

Tabla 9. Dolor en las heridas según su duración.

Tabla 10. Apósitos pasivos e interactivos.

Tabla 11. Apósitos bioactivos disponibles

Tabla 12. Apósitos actualmente disponibles en el mercado.

Tabla 13. Métodos de entrecruzamiento físicos y químicos para sintetizar hidrogeles

Tabla 14. Pruebas de evaluación en dispositivos médicos.

Siglas y abreviaturas

Ag	Plata.
AgNO ₃	Nitrato de Plata.
AH	Ácido Hialurónico.
AS	Alginato de Sodio
bFGF	Factor de Crecimiento de los Fibroblastos básico.
BSA	Albúmina de suero bovino.
Ca	Calcio.
CDB	Calorimetría Diferencial de Barrido.
cm	Centímetro.
cm ⁻¹	Unidad de Número de onda.
cm ²	Centímetro cuadrado.
Da	Dalton.
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i> .
EE.UU.	Estados Unidos.
EGF	Factor de Crecimiento Epidermal.
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
FDA	U.S. Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos).
F-T	Freezing-thawing (Congelamiento-Descongelamiento).
FT-IR	Espectroscopía Infrarroja con Transformada de Fourier.
Gy	Gray.
G-CSF	Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos.
h	Hora.
HGF	Factor de Crecimiento de los Hepatocitos.
Hz	Hertz.
IGF	Factor de Crecimiento Insulínico.
IL-1	Interleucina 1.
IL-4	Interleucina 4.
IL-6	Interleucina 6.
ISO	International Organization for Standardization (Organización Internacional para la Estandarización).
KBr	Bromuro de Potasio.
kDa	Kilodalton.
kg	Kilogramo.
KGF	Factor de Crecimiento de los Queratinocitos.
kGy	Kilogray.
m ²	Metro cuadrado.
MEB	Microscopía Electrónica de Barrido.
MEC	Matriz Extracelular.

mg	Miligramo.
mL	Mililitro.
mm	Milímetro.
MXN	Pesos mexicanos.
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato.
NGF	Factor de Crecimiento Nervioso.
nm	Nanómetros.
NO	Óxido de nitrógeno.
NOM	Norma Oficial Mexicana.
PAAm	Poliacrilamida.
PEG	Polietilenglicol.
PDGF	Factor de Crecimiento Derivado de las Plaquetas.
PND	Programa Nacional de Desarrollo.
PVA	Alcohol Polivinílico (Poly(vinyl alcohol)).
PVP	Polivinilpirrolidona.
®	Registered trademark (Marca registrada)
Radiación UV	Radiación Ultravioleta.
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> .
<i>S. epidermidis</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i> .
™	Trademark (Marca).
TNF	Factor de Necrosis Tumoral.
<i>Tg</i>	Temperatura de Transición Vítreo.
TGF-β	Factor de Crecimiento Transformante beta.
TPN	Terapia de Presión Negativa.
Uds.	Unidades.
UFC	Unidades Formadoras de Colonias.
UPP	Úlceras por presión.
VEGF	Factor de Crecimiento Endotelial Vascular.
W	Masa.
µg	Microgramo.
-CONH ₂	Grupo amida.
-COOH	Grupo carboxílico.
-OH	Grupo hidroxilo.
-SO ₃ H	Ácido sulfónico.
%p/v	Porcentaje peso/volumen.
° C	Grado Celsius.
±	Más, menos.

Justificación

Las heridas se han convertido en un problema de salud pública debido al alto número de casos que se presentan en las clínicas de atención; se estima que más de 5 millones de personas mueren anualmente en el mundo a consecuencia de heridas externas y sus complicaciones (García, C., 2017).

En México, la incidencia de infecciones por heridas quirúrgicas es de entre el 9 y 46%, siendo éstas las complicaciones más comunes después de una cirugía.

Además, de un estado postquirúrgico, tratar una herida de manera inadecuada pone en riesgo al paciente hospitalizado de adquirir infecciones nosocomiales por otras lesiones de amplia extensión como quemaduras o trauma, debido a su estancia prolongada en el hospital. La gravedad de este tipo de lesiones es extremadamente significativa porque puede provocar en el paciente, no solo cicatrices irreversibles, sino también insensibilidad debido a la disfuncionalidad de los nervios cercanos al área afectada.

Por otro lado, los pacientes diabéticos al tener una cicatrización anormal ocasiona que el cierre de tejidos sea más lento que en personas sanas, motivo de una gran cantidad de amputaciones innecesarias por presentar una herida que no sana fácilmente, eventos que se podrían evitar si se logra una correcta cicatrización (Perales, M., 2018).

De tal manera es importante que los profesionales sanitarios que tratan a pacientes con heridas tengan acceso a recursos que les permitan ofrecer los tratamientos más adecuados para la pronta recuperación de sus pacientes, sin embargo, a pesar de los grandes esfuerzos, los tratamientos que son altamente adecuados no son empleados, en gran medida por las restricciones económicas en los presupuestos hospitalarios (Wounds International, 2013).

Con lo anteriormente planteado, resulta conveniente explorar las alternativas terapéuticas existentes que favorezcan el tratamiento de heridas, como lo son los hidrogeles.

Alcance

El presente Trabajo Monográfico de Actualización es una investigación documental con base en la revisión de fuentes bibliográficas nacionales e internacionales en materia de la piel, la cicatrización y tratamiento de heridas. Lo anterior permitirá establecer una base documental para estudios de innovación en relación con tratamientos para la cicatrización.

Objetivo

Objetivo general

Realizar una revisión bibliográfica detallada en torno a las tendencias actuales sobre los tratamientos para la cicatrización, particularmente en los hidrogeles debido a su potencial terapéutico.

Objetivos particulares

- Llevar a cabo una investigación documental que describa la estructura de la piel y el rol que tiene como órgano vital para el cuerpo.
- Describir el mecanismo de reparación tisular que sirve como herramienta para determinar el mejor enfoque para tratar una herida.
- Sentar un precedente de los desafíos que enfrenta la atención clínica para heridas en nuestro país.
- Describir y analizar el papel que juegan los métodos de obtención de hidrogeles en su diseño para poseer las propiedades idóneas para el tratamiento efectivo y eficaz de heridas y quemaduras.
- Recopilar los resultados de las investigaciones recientes relacionados a los métodos de obtención de hidrogeles, polímeros empleados y técnicas para su caracterización apropiada.

Metodología de la investigación

La metodología empleada para realizar el presente trabajo corresponde a las características propias de una monografía (UNAM¹). A continuación, se detallan las etapas del desarrollo de la investigación:

1. Selección y delimitación del tema.
2. Planteamiento de la estructura y capitulación del trabajo monográfico.
3. Planteamiento de la justificación, alcance y objetivos.
4. Selección de la información:

Se realizó una revisión exhaustiva de capítulos de libros y artículos de revisión que fueron seleccionados de la bases de dato *Scopus*; las palabras clave que se emplearon para la búsqueda fueron *Skin, Piel, Wound, Wound healing, Heridas, Heridas agudas, Heridas crónicas, úlcera, pressure ulcer, Cross-linking, hidrogel, hydrogel, entrecruzamiento, polímeros, criogel, cryogel, apósito, dressing, wound dressing*.

5. Análisis y proceso de selección de la información:

Los criterios de selección de los artículos se basaron en actualidad, relevancia e innovación.

6. Organización y redacción de la monografía.
7. Autocorrección.

¹ <http://conocimientosfundamentales.rua.unam.mx/espanol/Text/index-t6.html> (Consultado por última vez el 11 de noviembre de 2019)

1. Estructura y Función

La piel es el órgano más extenso del cuerpo, pesa 4 kg y cubre un área de 2 m² en promedio. Su función principal es la de actuar como una barrera para proteger al cuerpo del medio exterior y mantener la homeostasis interna (Marks, J.G. & Miller, J.J., 2018).

Es capaz de detectar, integrar y responder a una gran variedad de estímulos; excretar sustancias de desecho a través de sus glándulas sudoríparas y sebáceas, y mantener la temperatura del cuerpo a través de la sudoración, (el agua al evaporarse produce enfriamiento por pérdida de calor) (Higashida, B., 2008). Además, la piel es el único órgano donde, en condiciones fisiológicas e inducida por la radiación UVB², se realiza la transformación completa del 7-dehidrocolesterol en calcitriol (1,25-dihidroxitamina D₃) (Buendía, A. y cols, 2018).

También se caracteriza por ser una batería eléctrica que produce una corriente endógena capaz de emitir señales bioeléctricas que generan potenciales, los cuales tienen la facultad de estimular la activación de grupos celulares para la continua remodelación del tejido. Este potencial eléctrico acompaña a los estímulos químicos y mecánicos que se producen cuando se genera una lesión en la piel, y desencadena un proceso de cicatrización que permite restituir las características y funciones del tejido (Guarín, C y cols, 2013).

La piel está constituida por tres capas bien diferenciadas: epidermis, dermis e hipodermis (Figura 1) cada una de las cuales desempeña una serie de funciones, interrelacionándose entre sí (Buendía, A. y cols, 2018). A continuación, se describen las características principales de cada una.

Epidermis

Es la capa más superficial y en contacto con el exterior, compuesta de un epitelio compacto, plano y poliestratificado con queratina y sin vascularización. Sus células principales, que representan más del 95% del total, son los queratinocitos, estos se unen entre ellos por estructuras llamadas desmosomas, los principales complejos de adhesión

² Rayos invisibles que forman parte de la energía que viene del sol. La radiación UVB causa quemaduras de sol, oscurecimiento y engrosamiento de la capa exterior de la piel, y melanoma y otros tipos de cáncer de piel (Instituto Nacional del Cáncer, www.cancer.gov/espanol)

en la epidermis (Figura 2), con los cuales se constituyen los diferentes estratos de la epidermis (Figura 3): Estrato córneo, estrato lúcido, estrato granuloso, estrato espinoso y estrato basal o germinativo (Buendía, A. y cols, 2018).

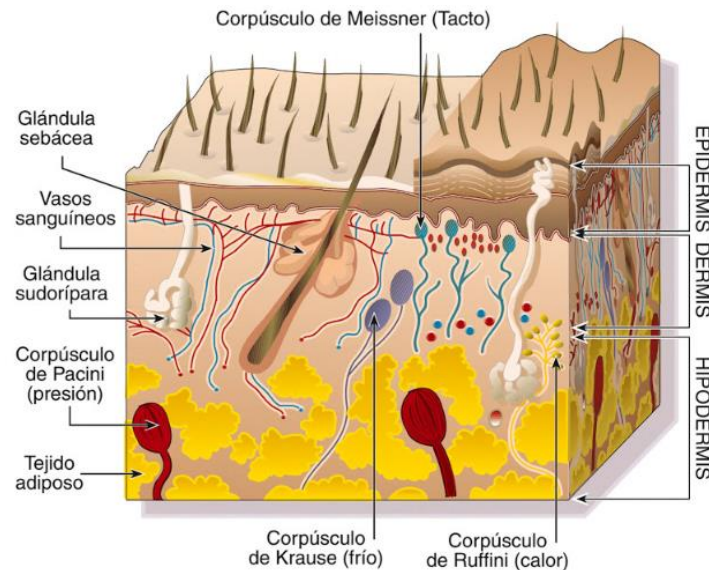


Figura 1. Capas de la piel (Guillamás, C., 2017).

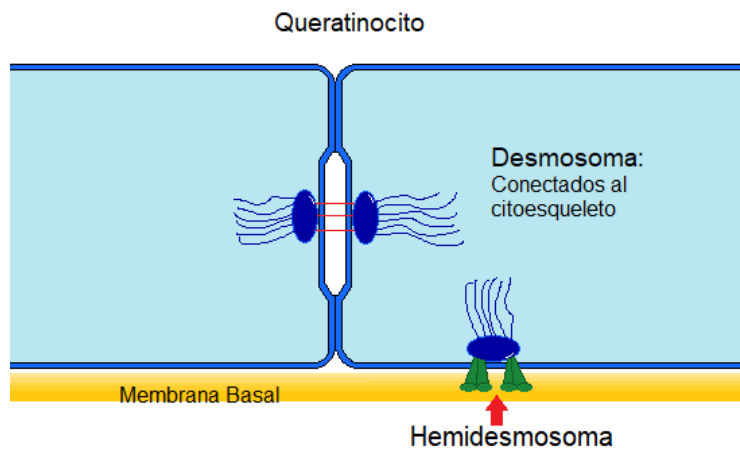


Figura 2. Desmosoma y Hemidesmosoma (Imagen modificada de Buendía, A. y cols, 2018).

El *estrato córneo* es el más superficial, constituido por 15 a 25 hileras de células (en las palmas de las manos y plantas de los pies puede llegar a más de cien) queratinizadas, aplanadas, carentes de núcleo y escasos desmosomas; estos llegan a desaparecer en las últimas capas permitiendo la descamación espontánea de los corneocitos, queratinocitos no viables. Este estrato presenta una envoltura lipídica externa compuesta de ceramidas, esteroides y ácidos grasos libres (Buendía, A. y cols, 2018).

El *estrato lúcido*, se observa solamente en zonas gruesas y sin cabello, está formado también por células sin núcleo y planas, que contienen eleidina, precursora de la queratina (Higashida, B., 2008).

El *estrato granuloso* está formado por células aplanadas con núcleos en proceso de degeneración y con gránulos de queratohialina (precursora de la eleidina) en su citoplasma (Higashida, B., 2008).

Al *estrato espinoso* lo forman de entre 3 y 10 hileras de queratinocitos elongados o columnares, estos se irán aplanando hasta constituir un mosaico. Este estrato recibe su nombre debido al aspecto en forma de espigas que toman las células en mosaico junto con sus desmosomas (Buendía, A. y cols, 2018). En esta sección se lleva a cabo la maduración y diferenciación celular. También se pueden observar células de Langerhans (Tabla 1) (Higashida, B., 2008).

Por último, el *estrato basal* está formado por una sola capa de queratinocitos mitóticos, columnares o cuboidales, poseen un gran núcleo, un gran citoplasma con mitocondrias, complejos de Golgi, ribosomas y abundante retículo endoplásmico liso y rugoso (Buendía, A. y cols, 2018). Conforme se reproducen células nuevas, las anteriores son empujadas hacia la superficie y van madurando, es decir, se van aplanando, su núcleo se degenera y mueren. En esta región se pueden observar los melanocitos (Tabla 1) (Higashida, B., 2008).

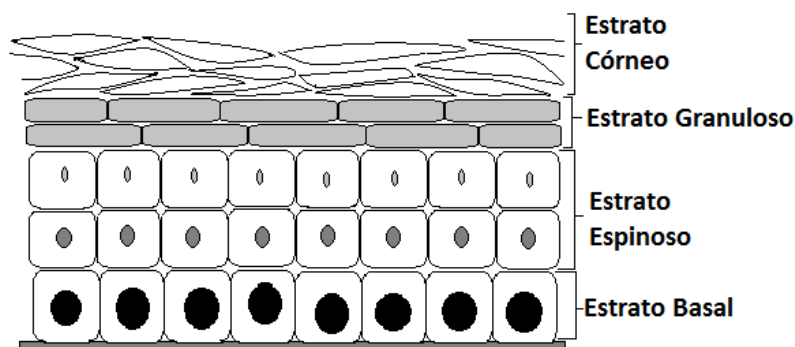


Figura 3. Estratos de la epidermis (Imagen modificada de Buendía, A. y cols, 2018).

La interfaz entre la epidermis y la dermis se conoce como la *zona de la membrana basal* que con microscopía electrónica es posible diferenciar 4 regiones (Marks, J.G. & Miller, J.J., 2018):

1. *Filamentos de queratina* en los queratinocitos basales se unen a hemidesmosomas (Figura 3), que a su vez se unen a los filamentos de anclaje en la lámina lúcida.
2. *Lámina lúcida* es una zona relativamente clara atravesada por filamentos de anclaje que conectan los hemidesmosomas a la lámina densa.
3. *Lámina densa* es una zona densa en electrones compuesta principalmente de colágena tipo IV derivado de las células de la epidermis.
4. *Fibras de anclaje* son fibras gruesas compuestas de colágena tipo VII.

Esta zona sirve como la unión entre la epidermis y la dermis, sustenta y fija los queratinocitos epidérmicos a la dermis subyacente y que regula el intercambio metabólico entre las dos capas (Buendía, A. y cols, 2018).

Tabla 1. Componentes celulares de la epidermis (Marks, J.G. & Miller, J.J., 2018).

Célula	Características	Función
Melanocito	Células con prolongaciones citoplasmáticas productoras de pigmento.	Producción de melanina a partir de la tirosina, la cual protege a la piel de la radiación ultravioleta. Se localizan en el estrato basal, sus dendritas se extienden hasta el estrato espinoso y sirven como conductos para los <i>melanosomas</i> (gránulos de melanina).
Células de Langerhans	Células dendríticas y con gránulos derivadas de la médula ósea. Constituyen el 5% de las células dentro de la epidermis.	Inmunológica. Presentan antígenos a los linfocitos T con los que interactúan con receptores específicos.
Células de Merkel	Localizados en el estrato basal. Se unen a los queratinocitos a través de desmosomas.	Mecanorreceptores. Están muy cerca de las terminaciones nerviosas que reciben la sensación de tacto. Las células también contienen sustancias que pueden actuar como hormonas.

Dermis

Está constituida por tejido conectivo denso formado por fibras colágenas, elásticas reticulares y sustancia fundamental, que contiene agua, electrolitos, proteínas plasmáticas y proteoglucanos, juntos constituyen la matriz extracelular (MEC) (Navarrete, G., 2003).

En esta capa de la piel se localizan tres tipos de células: fibroblastos, histiocitos y mastocitos. Los fibroblastos son células específicas de la dermis, puesto que se encargan de producir los elementos del tejido conectivo, fibras y sustancia fundamental, o sus precursores, ya que son el origen del tropocolágena y de la tropoelastina (Buendía, A. y cols, 2018).

La dermis es responsable de la elasticidad, flexibilidad y resistencia a la tensión de la piel; participa como una segunda línea de defensa frente a traumatismos. La dermis también da soporte al sistema vasculonervioso, las glándulas sebáceas y sudoríparas (Maibach, H. & Honari, G., 2014).

Hipodermis

La hipodermis, también conocida como tejido celular subcutáneo, se compone principalmente de tejido adiposo. Mantiene la temperatura actuando como aislante, protege frente a los traumatismos mecánicos y sirve como reserva y depósito de calorías, en forma de triglicéridos, y su liberación, en forma de ácidos grasos no esterificados, cuando es necesario un aporte de energía (Maibach, H. & Honari, G., 2014).

1.1 Medición de los parámetros biofísicos de la piel

Debido a que la piel desempeña una amplia variedad de funciones vitales es importante conocer su estado; actualmente, gracias a los últimos avances en el desarrollo e innovación, existen nuevas herramientas no invasivas para medir y obtener datos cuantitativos fiables sobre los distintos parámetros biofísicos de la piel (Pérez, P., 2016).

Los parámetros medidos con las técnicas descritas en la Tabla 2 proporcionan información sobre un aspecto particular de la piel. El uso de múltiples parámetros medidos simultáneamente, junto con la evaluación clínica, proporciona un análisis completo (Maibach, H. & Honari, G., 2014).

Tabla 2. Parámetros biofísicos de la piel (Maibach, H. & Honari, G., 2014).

Parámetro Biofísico	Descripción	Técnica de Medición
Hidratación	<p>El contenido de agua en condiciones normales se estima alrededor del 5-10% en la capa externa, el cual influye en las propiedades físicas, características viscoelásticas y propiedades funcionales, como la penetración de fármacos y la función de barrera de la piel.</p>	<p>El principio de medición se basa en la variación de la capacitancia de un medio dieléctrico, para lo cual se emplea una sonda que mide el cambio en la constante dieléctrica debida a variaciones en la hidratación de la epidermis.</p>
pH de la superficie de la piel	<p>El rango de pH se encuentra entre 4 y 6. Si el pH de la piel aumenta, la síntesis de lípidos esenciales se ve afectada.</p>	<p>Las secreciones cutáneas están formadas por soluciones salinas y por lo tanto es posible efectuar la medición del pH directamente sobre la epidermis con un potenciómetro, que consiste de una varilla de vidrio con dos electrodos en su interior; uno sensible a los iones H^+ y otro de referencia, sumergidos en soluciones electrolíticas. Se registra una diferencia de potencial que dependerá del pH.</p>
Pérdida Transepidermica de Agua (TEWL)	<p>Cantidad de agua que se evapora pasivamente a través de la piel hacia el ambiente externo debido al gradiente de presión de vapor de agua en ambos lados de la barrera cutánea.</p> <p>Se utiliza para caracterizar la función de barrera de la piel.</p> <p>El TEWL promedio en humanos es de aproximadamente 300-400 mL/día.</p>	<p>Mediante difusión en cámara abierta del agua evaporada en la superficie de la piel. La sonda empleada mide de forma indirecta el gradiente de densidad mediante dos pares de sensores en el interior de un cilindro hueco. Un microprocesador analiza los valores.</p>

Tabla 2. Parámetros biofísicos de la piel (Continuación).

Parámetro Biofísico	Descripción	Técnica de Medición
Sebo	<p>Fluido amarillo y viscoso, compuesto de triglicéridos producido por las glándulas sebáceas que contribuye al equilibrio de la humedad.</p> <p>Su producción está influenciada principalmente por los andrógenos y varía entre individuos y razas, pero la tasa promedio en adultos es de aproximadamente 1 mg/10 cm² cada 3 h.</p>	<p>La medición se basa en la fotometría de puntos de grasa. La cinta del sensor empleado se pone en contacto con la piel y al contacto con el sebo se vuelve transparente. Al introducir el cabezal del casete en la abertura del dispositivo, se mide la luz reflejada por el espejo sobre un fotodiodo. La cantidad de luz transmitida representa el contenido de sebo en µg/cm².</p>

1.2 Fototipos Cutáneos

En los últimos años ha existido un incremento de lesiones dermatológicas en las zonas geográficas expuestas al sol como resultado del deterioro alarmante de la capa de ozono, producto de lo cual están pasando niveles altos de radiaciones ultravioletas sobre todo tipo UVB (Falcón, L. & Martínez, B., 2012).

El Dr. Thomas B. Fitzpatrick desarrolló una forma de evaluar la piel con base en su capacidad de adaptación a la luz solar, en esta evaluación se distinguen seis fototipos diferentes de piel (Tabla 3) que están determinados por la cantidad de melanina.

Tabla 3. Características de los fototipos cutáneos (Marín, D. & Del Pozo, A., 2005).

Fototipo	Acción del sol sobre la piel (no protegida)	Características pigmentarias
Fototipo I	Presenta intensas quemaduras solares, casi no se pigmenta y se descama de manera evidente.	Individuos de piel muy clara, ojos claros, y con pecas en la piel. Su piel, habitualmente, no está expuesta al sol y es de color blanco-lechoso.

Tabla 3. Características de los fototipos cutáneos (Continuación).

Fototipo	Acción del sol sobre la piel (no protegida)	Características pigmentarias
Fototipo II	Se quema fácil e intensamente, pigmenta ligeramente y descama de forma notoria.	Individuos de piel clara, pelo rubio, ojos claros y pecas, cuya piel, que no está expuesta habitualmente al sol, es blanca.
Fototipo III	Se quema moderadamente y se pigmenta correctamente.	Razas caucásicas (europeas) de piel blanca que no está expuesta habitualmente al sol.
Fototipo IV	Se quema moderada o mínimamente y pigmenta con facilidad y de forma inmediata al exponerse al sol.	Individuos de piel morena, con pelo y ojos oscuros (mediterráneos, mongólicos, orientales).
Fototipo V	Raramente se quema, se pigmenta con facilidad e intensidad (siempre presenta reacción de pigmentación inmediata ³).	Individuos de piel marrón (amerindios, indostánicos, árabes e hispanos).
Fototipo VI	Nunca se quema y se pigmenta intensamente (siempre presentan reacción de pigmentación inmediata).	Razas negras.

³ Reacción de pigmentación inmediata: conocida como fenómeno Meirowski o "immediate pigment darkening" (IPD). Es inducida por la Radiación UVA. Este fenómeno ocurre dentro de los primeros minutos seguidos a la exposición y desaparece en pocas horas.

2. Mecanismo de cicatrización

Como se menciona en el apartado anterior, la piel es un órgano complejo que efectúa diversas funciones; de tal manera es importante conocer el mecanismo fisiológico mediante el cual la piel se repara, con el fin de entender el enfoque correcto para tratar una herida.

La *Wound, Ostomy and Continence Nurses Society*, define herida como “*la interrupción en la estructura y funciones de la piel y de los tejidos subyacentes, relacionada con diversas etiologías, como los traumatismos, las cirugías, la presión sostenida y las enfermedades vasculares*”.

La cicatrización es un conjunto de eventos altamente dinámicos que involucran interacciones complejas de elementos de la MEC y mediadores solubles como citocinas y factores de crecimiento generados por las células implicadas (Sinno, H. & Prakash, S., 2013).

2.1 Factores de crecimiento

Los factores de crecimiento participan durante todo el proceso del cierre de una herida. Son un conjunto de moléculas de naturaleza proteica y/o péptidos biorreguladores cuya funcionalidad fundamental radica en el control del ciclo celular regulando el desarrollo de las distintas etapas de éste, llevando finalmente a las células a enfrentar el mecanismo mitótico y de este modo generar la proliferación celular. También se encargan de estimular tanto la diferenciación como la migración celular (Cornejo, R., 2011).

Actualmente se han identificado y caracterizado un gran número de factores de crecimiento, en la Tabla 5 se mencionan aquellos que figuran en cada una de las fases de la cicatrización, (descritas en la sección siguiente).

Tabla 4. Factores de crecimiento que destacan por su actividad en cada una de las fases de cicatrización (Valencia, C., 2010).

Fase	Factores que destacan por su actividad
Fase aguda o Inflamatoria	<ul style="list-style-type: none">▪ Factor de Crecimiento Transformante beta (TGFβ).▪ Factor de Crecimiento Derivado de las Plaquetas (PDGF).▪ Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos (G-CSF).▪ Interleucinas implicadas en la inflamación.

Tabla 4. Factores de crecimiento que destacan por su actividad en cada una de las fases de cicatrización (Continuación).

Fase	Factores que destacan por su actividad
Fase proliferativa	<ul style="list-style-type: none">▪ Factor de Crecimiento Epidermal (EGF).▪ Factor de Crecimiento de los Queratinocitos (KGF).▪ Factor de Crecimiento de los Fibroblastos básico (bFGF).▪ Factor de Necrosis Tumoral (TNF).▪ Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF).▪ Factor de Crecimiento Nervioso (NGF).▪ Factor de Crecimiento Insulínico (IGF).
Fase de remodelación	<ul style="list-style-type: none">▪ Factor de Crecimiento de los Hepatocitos (HGF).▪ KGF▪ EGF▪ bFGF▪ TGFβ▪ PDGF

El objetivo de los procesos que se desencadenan tras presentarse una lesión es recuperar la integridad del tejido permitiendo su regeneración y la restauración de sus funciones. Los eventos que se llevan a cabo se pueden agrupar en tres etapas o fases que se superponen entre sí temporalmente (Eming, A. S. y cols, 2007):

1. Fase aguda o Inflamatoria.
2. Fase proliferativa.
3. Fase de remodelación.

2.2 Fase Inflamatoria

La fase inflamatoria inicia inmediatamente después de que ocurre la lesión y comprende dos eventos muy importantes: uno vascular que tiene como objetivo principal la hemostasia, y otro celular, en el que células inflamatorias llegan al sitio de la herida (Benavides, J., 2008).

2.2.1 Hemostasia

La hemostasia es el nombre que se da a los mecanismos por los que se previene la pérdida de sangre. Es el resultado de dos procesos contrapuestos: la coagulación y la

fibrinólisis. La coagulación es el proceso de formación del coágulo de fibrina, que evita la pérdida de sangre mientras se repara el epitelio vascular dañado. La fibrinólisis es el proceso por medio del cual se disuelve lentamente el coágulo sanguíneo de fibrina (González, J.M., 2010).

Tras lesionarse un vaso, también se produce una reacción de vasoconstricción local y transitoria después de la lesión y está mediada por la liberación local de prostaglandinas, tromboxanos, epinefrina y norepinefrina (Benavides, J., 2008).

Al mismo tiempo se expone la colágena subendotelial lo que llevará a que las plaquetas se adhieran a ella, una vez adheridas se activan y liberan el contenido de sus gránulos (González, J.M., 2010). Durante su activación, las plaquetas expresan glicoproteínas en sus membranas, entre ellas el factor de von Willebrand (factor antihemofílico A) el cual es esencial para su agregación (Senet, P., 2007).

En el contenido de los gránulos plaquetarios se encuentra la trombospondina, la fibronectina, el factor plaquetario 4, proteasas y metabolitos del ácido araquidónico. La extravasación⁴ sanguínea aporta otro grupo numeroso de proteínas, como el fibrinógeno, la fibronectina, la vitronectina, la trombina (Senet, P., 2007).

Como resultado de las vías de coagulación intrínseca y extrínseca (González, J.M., 2010) se lleva a cabo la ruptura proteolítica del fibrinógeno por acción de la trombina dando lugar a monómeros de fibrina que son agrupados en un coágulo insoluble (Benavides, J., 2008).

Además de garantizar la hemostasia, el coágulo sirve de MEC temporal que actúa como barrera contra microorganismos, la fibrina sirve como reservorio de factores de crecimiento y citocinas (Senet, P., 2007); adicionalmente es un soporte para la migración y proliferación celular de queratinocitos, fibroblastos y leucocitos (Benavides, J., 2008).

La fibrinólisis es el proceso de destrucción enzimática de los coágulos de fibrina cuando ya no se requieren. Presenta dos etapas: la primera es la activación del plasminógeno a

⁴ Escape de sangre u otro líquido, desde un vaso sanguíneo o hacia el tejido que lo rodea (Instituto Nacional de Cancér, <https://www.cancer.gov>).

plasmina; la segunda, la ruptura de la fibrina por la plasmina, que da lugar a los productos de degradación de la fibrina (González, J.M., 2010).

2.2.2 Inflamación

A la fase de vasoconstricción rápida, que ocurre durante la hemostasia, sigue una vasodilatación como resultado de la liberación local de histamina (Senet, P., 2007).

Con la vasodilatación se fuga líquido plasmático rico en proteínas (conocido como exudado) hacia el sitio de la lesión; el aumento del flujo sanguíneo, la activación del endotelio (Sinno, H. & Prakash, S., 2013) y el aumento de la permeabilidad vascular propician que los leucocitos (Tabla 6) se acumulen en la periferia del vaso, siendo atraídos por los factores liberados por las plaquetas y por los péptidos bacterianos (Senet, P., 2007); los leucocitos ruedan sobre la superficie endotelial y, posteriormente, mediante las moléculas endoteliales de adhesión, se adhieren a dicha superficie antes de deslizarse entre las células y atravesar la membrana basal hacia el espacio extravascular (diapédesis) (Figura 5) (Cabrerizo, E. y cols, 2015).

Macroscópicamente, la inflamación se manifiesta por eritema, calor y dolor.

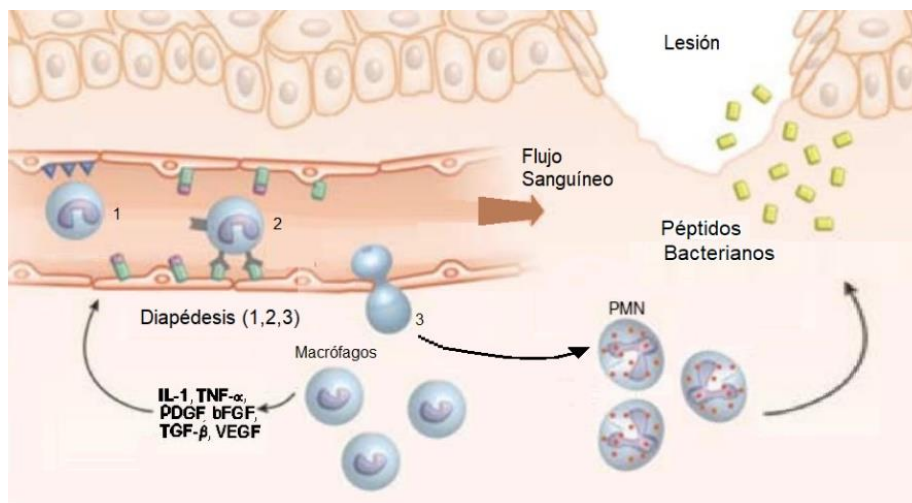


Figura 5. Diapédesis, el paso de los leucocitos a través de los vasos sanguíneos para dirigirse al sitio de la lesión sin que se produzca una lesión capilar (Imagen modificada de Eming, A.S. y cols, 2007).

Tabla 5. Actividad de leucocitos y macrófagos durante la fase inflamatoria (Eming, A.S. y cols, 2007).

	Célula involucrada	Funciones
Sangre Periférica	Neutrófilos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Son los primeros leucocitos que llegan a la herida y los más abundantes, son atraídos principalmente por TGF-β y PDGF y permanecen un promedio de 24 a 48 h. ▪ Principal fuente de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6 y TNF-α) que intervienen en la atracción y la proliferación de fibroblastos y queratinocitos. ▪ Liberan enzimas proteolíticas como elastasa y colagenasa que favorecen la penetración de las células. ▪ Fagocitan agentes infecciosos. Sus fagosomas intracelulares contienen a los microorganismos recién capturados, se fusionan con los lisosomas, que contienen enzimas hidrolíticas, oxidasas dependientes de NADPH, péptidos catiónicos y proteasas. ▪ Su remoción se da por apoptosis o son fagocitados por los macrófagos
	Monocitos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Llegan después de los neutrófilos y los reemplazan; son atraídos por fibronectina, elastina, TGF-α, TGF-β, PDGF. ▪ Predominan entre las 48 a 72 h y pueden permanecer por días y hasta semanas. ▪ Se fijan a las células endoteliales y migran a la herida de una manera similar a como lo hacen los neutrófilos. ▪ En el medio tisular, se diferencian a macrófagos y se adhieren a las proteínas de la matriz extracelular mediante las integrinas. ▪ Participan en la última parte de la fase inflamatoria regulando la llegada de fibroblastos.
	Linfocitos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Expresan integrinas b2 permitiendo que se refuercen sus interacciones con las células endoteliales y aumente su diapédesis hacia la herida. Además, secretan IL-4.

Tabla 5. Actividad de leucocitos y macrófagos durante la fase inflamatoria (continuación).

	Célula involucrada	Funciones
Tejido	Macrófagos	<ul style="list-style-type: none">▪ También son una fuente esencial de citocinas proinflamatorias que amplifican la respuesta inflamatoria y estimulan la proliferación de los fibroblastos, la producción de colágeno y la formación de tejido de granulación.▪ Ejercen una función anti-infecciosa y de limpieza local gracias a su capacidad de fagocitosis.▪ Participan así mismo en la remodelación de la matriz.▪ Fagocitan a los neutrófilos.

La IL-1 y el TNF- α estimulan la síntesis de óxido de nitrógeno (NO), el cual contribuye a la actividad anti-infecciosa en la herida, ejerce una función inmunomoduladora y estimula la proliferación y la migración de los queratinocitos. Entre 48-72 horas después de la aparición de la herida, las células predominantes son los macrófagos, cuyo número supera al de los neutrófilos (Senet, P., 2007).

Hacia el quinto o séptimo día el número de células inflamatorias que persisten es escaso, y son los fibroblastos los que se convierten en el tipo celular predominante (Senet, P., 2007).

La fase de inflamación se presenta como respuesta protectora e intenta destruir o aislar aquellos agentes que representen peligro para el tejido ya que sin su remoción no iniciaría la formación de nuevo tejido mediante la activación de queratinocitos y fibroblastos; si ésta dura demasiado, puede llevar a daño tisular, por lo tanto, reducir la inflamación es frecuentemente una meta terapéutica (Guarín, C. y cols, 2013).

2.3 Fase Proliferativa

La fase proliferativa se caracteriza por la proliferación de fibroblastos, reepitelización, angiogénesis, formación de tejido de granulación, y la deposición de colágena (Sinno, H. & Prakash, S., 2013).

2.3.1 Proliferación de fibroblastos

Los fibroblastos inician la migración hacia el área lesionada al quinto día (Benavides, J., 2008). A la migración de los fibroblastos contribuye la expresión en su membrana de receptores de la familia de las integrinas para los componentes de la MEC (fibronectina, vitronectina, colágena, etc.) (Senet, P., 2007).

La proliferación de los fibroblastos depende de las citocinas producidas por las plaquetas y los macrófagos durante la fase inflamatoria, en especial IGF-1, EGF, TNF- α , PDGF y TGF- β , así como por los propios fibroblastos (estimulación autocrina) (Senet, P., 2007). Una vez en la zona lesionada, bFGF, TGF- β e IGF activan los fibroblastos para realizar el recambio de la MEC provisional, compuesta principalmente de fibrina, por una MEC permanente; para ello, los fibroblastos activados producirán colágena tipo I y tipo III, fibronectina, proteoglucanos como el ácido hialurónico entre otras moléculas (Benavides, J., 2008).

Asimismo, los fibroblastos participan en la remodelación de la MEC a través de la producción de enzimas proteolíticas como colagenasa y gelatinasa (Senet, P., 2007).

Entre la MEC y los fibroblastos se produce una interacción dinámica recíproca, de forma que los fibroblastos participan en la síntesis y en la remodelación de la MEC y ésta actúa modulando sus distintas funciones (Senet, P., 2007).

2.3.2 Reepitelización

Para la reepitelización se requiere de la migración, proliferación y diferenciación de los queratinocitos adyacentes y la restauración de la membrana basal (Benavides, J., 2008).

Cuando se trata de una membrana basal intacta, las células epiteliales migran hacia arriba en el patrón normal como ocurre en una quemadura de la piel de primer grado, por lo que las células progenitoras epiteliales permanecen intactas debajo de la herida y las capas normales de epidermis se restauran en 2 a 3 días. Si la membrana basal ha sido dañada, las células epidérmicas normales de los apéndices de la piel (por ejemplo, folículos pilosos, glándulas sudoríparas) y la periferia de la herida reepitelizarán la herida (Sinno, H. & Prakash, S., 2013).

Los queratinocitos emigran sobre los componentes de la MEC provisional orientándose ellos mismos sobre las fibras de colágena (Senet, P., 2007). La fibrina no sólo sirve de soporte, sino que también estimula la migración de los queratinocitos (Benavides, J., 2008).

El NO, EGF, KGF y los TGF- α y TGF- β son los estímulos más importantes durante la fase de reepitelización, estos factores, producidos por los fibroblastos o los queratinocitos de forma autocrina o paracrina, se encuentran en grandes cantidades en las heridas en este estadio de la cicatrización. Sólo cuando se acaba esta fase se produce la colonización de la epidermis por las células de Langerhans y los melanocitos. (Senet, P., 2007).

2.3.3 Angiogénesis

También es nombrada neovascularización y ocurre al tiempo que los fibroblastos proliferan, es necesaria para llevar nutrientes a la herida y se ha atribuido a FGF, VEGF, TGF- β , angiotropina, angiopoyetina 1, TNF- α y trombospondina (Sinno, H. & Prakash, S., 2013). El VEGF, producido por los queratinocitos, fibroblastos y células endoteliales, es clave en la angiogénesis, además de que induce la migración de las células endoteliales y la expresión de receptores de integrinas (Benavides, J., 2008).

Aproximadamente al segundo día después de la herida, las células endoteliales comienzan a migrar a lo largo de la MEC provisional e inicia con la formación de pseudópodos citoplasmáticos (Benavides, J., 2008). La emigración de las células endoteliales se efectúa a partir de los vasos sanos más próximos (Senet, P., 2007).

Estos capilares neoformados invaden la MEC provisional rica en fibrina gracias a una interacción dinámica entre las células endoteliales, las citocinas angiogénicas, la organización tridimensional y componentes de la MEC como la fibronectina y los proteoglucanos (Senet, P., 2007); estos participan en la formación del tejido de granulación y proveen oxígeno al tejido en crecimiento. Las células inflamatorias requieren de la interacción con los vasos sanguíneos para entrar al sitio de la herida (Benavides, J., 2008). En casos de diabetes, este suministro de nutrientes por nuevos capilares resulta ser insuficiente para mantener al tejido de granulación resultando en una herida crónica (Sinno, H. & Prakash, S., 2013).

2.3.4 Tejido de Granulación

Con la formación del tejido de granulación se rellena el espacio de la herida, este tejido consiste en los nuevos vasos sanguíneos, fibroblastos, células inflamatorias, células endoteliales, miofibroblastos (Sinno, H. & Prakash, S., 2013), la MEC provisional comienza a ser reemplazada por tejido de granulación (Benavides, J., 2008).

Los nuevos vasos sanguíneos proporcionan un fácil acceso a los macrófagos y fibroblastos, quienes continúan suministrando factores de crecimiento, que estimulando aún más su proliferación y la angiogénesis. Los fibroblastos juegan un papel importante en la síntesis, deposición y remodelación de la MEC (Sinno, H. & Prakash, S., 2013).

Una de las funciones más importantes de los fibroblastos es la producción de colágena, la cual es estimulada por PDGF, TGF- β , EGF, IGF, bFGF y citocinas como IL-1 e IL-4. Los polipéptidos de colágena individual conocidos como pro-colágenas son sintetizados en los fibroblastos y exportados a la MEC. Para la producción de pro-colágena se requiere la hidroxilación de residuos de lisina y prolina en el retículo endoplásmico, este paso necesario para la agregación final de las moléculas individuales en las fibras; este proceso depende de cofactores como vitamina C, oxígeno, hierro y α -cetoglutarato. (Benavides, J., 2008).

La elastina no se fabrica en este proceso, su ausencia puede ser responsable de la pérdida de flexibilidad observada en el tejido cicatrizal (Benavides, J., 2008).

2.4 Fase de remodelación

La fase de remodelación se caracteriza por la formación, organización y resistencia que obtiene el tejido al formar la cicatriz, lo cual se obtiene por la contracción de la herida generada por los miofibroblastos, los cuales promueven las uniones entre las fibras de colágena (Cabrerizo, E. y cols, 2015). Esta fase inicia simultáneamente con la síntesis de la MEC en la fase de proliferación y puede durar semanas, meses e incluso años dependiendo la extensión y características de la lesión (Guarín, C. y cols, 2013).

Inicialmente, la contracción de la herida es realizada por fibroblastos activados que adquieren el fenotipo de células contráctiles, estimulados por el factor de crecimiento se diferencian en miofibroblastos, los cuales, son semejantes a las células del músculo liso

e incluso contienen el mismo tipo de actina que y son totalmente responsables por la contracción. Los miofibroblastos se mueven a lo largo de la herida, son atraídos por la fibronectina y forman múltiples conexiones con la MEC provisional, con los bordes de la herida y entre ellos, lo que les permite traccionar la matriz cuando ellos se contraen reduciendo el tamaño de la herida, agilizando el cierre (Senet, P., 2007).

Desde el punto de vista histopatológico, se aprecia cómo van desapareciendo de forma progresiva los vasos neoformados y las células inflamatorias, quedando una extensa zona de tejido conjuntivo denso (Cabrerizo, E. y cols, 2015).

La tabla 7 presenta los factores locales y sistémicos que impiden que la cicatrización se lleve de manera normal, retrasando alguna de las etapas antes mencionada.

Tabla 6. Factores locales y sistémicos que impiden la cicatrización normal de una herida

Factores que impiden la cicatrización de una herida	
Locales	Sistémicos
Colonización bacteriana	Edad avanzada
Higiene deficiente en la herida	Obesidad
Mala irrigación sanguínea	Desnutrición
Saturación baja de oxígeno	Tabaquismo, Alcoholismo
Presencia de cuerpo extraños	Drogas inmunosupresoras: corticosteroides anticoagulantes
Exceso de exudado	
Presión	Desórdenes hereditarios hematológicos: (Deficiencia de adhesión de leucocitos)
Hipergranulación	

2.5 Heridas agudas y crónicas

El proceso de cicatrización está determinado por la continuidad de cada una de sus fases, cuando se presenta algún tipo de alteración que dificulte su desarrollo en el tiempo establecido como lo normal, se presentará una herida crónica (Guarín, C. y cols, 2013).

2.6.1 Heridas agudas

Son aquellas que se reparan por sí mismas o pueden repararse en un proceso ordenado en la forma y en el tiempo. Se diferencian de las crónicas en que son heridas que curan en un tiempo razonable. Las heridas agudas son una parte importante de la actividad asistencial diaria, pero en general requieren pocas curaciones (Leyva, F., 2012). Las quemaduras se consideran heridas agudas y se deben curar por medios conservadores o quirúrgicos antes de las tres semanas (Secretaría de Salud, 2018).

Entiéndase por quemaduras a las lesiones que son producidas por acción de diversos agentes físicos (fuego, líquidos, objetos calientes, radiación, corriente eléctrica y frío), químicos (cáusticos) y biológicos, que provocan alteraciones que van desde un simple eritema hasta la destrucción total de las estructuras dérmicas y subdérmicas (Secretaría de Salud, 2018).

2.6.2 Heridas crónicas

Son aquellas que no sanan en un tiempo razonable de tres o cuatro meses. La remodelación de la matriz en las heridas crónicas no se genera de la misma forma que una herida aguda, el aumento del proceso proteolítico produce una degradación incontrolada del tejido lo que conduce a una herida que no cicatriza, esto se debe a que el fluido presente en la herida contiene una alta concentración de metaloproteinasas⁵ que generan una disminución en la proliferación celular y en la angiogénesis, incrementando la degradación de la MEC y alterando la adecuada reparación tisular (Guarín, C. y cols, 2013).

Las heridas crónicas en la piel se denominan úlceras crónicas, en las que existe una lesión en la epidermis y, al menos parcialmente, en la dermis. En más del 90% de los casos hablamos de úlceras por presión, úlceras venosas y úlceras en diabéticos (Tabla 8) (Leyva, F., 2012). Las heridas crónicas probablemente requieran, si el estado del paciente lo permite, tratamiento quirúrgico (Secretaría de Salud, 2018).

⁵ Las metaloproteinasas son proteínas adhesivas necesarias para que se genere el proceso de degradación de la MEC y la remodelación del tejido que está en proceso de cicatrización (Guarín, C. & cols, 2013).

Tabla 7. Heridas crónicas descritas en el Manual Clínico para la Estandarización del Cuidado y Tratamiento a Pacientes con Heridas Agudas y Crónicas (Secretaría de Salud, 2018).

	Definición	Etiopatogenia
Úlceras por presión (UPP)	<p>Cualquier lesión de la piel y los tejidos subyacentes originada por un proceso isquémico producido por la presión, la fricción, o una combinación de estos.</p> <p>De forma inapropiada referidas como “<i>llagas por la cama</i>”.</p>	Oclusión directa de los vasos (presión) y/o por retorcimiento/rotura de vasos. La neuropatía, la enfermedad arterial, la disminución de la perfusión del tejido local, la nutrición, la incontinencia fecal y urinaria, la inmovilidad, la inactividad y el estado mental del paciente.
Úlceras venosas y arteriales	Lesión tisular crónica originada por la incapacidad funcional del sistema venoso o arterial que lleva a una obstrucción o reflujo sanguíneo.	80% a 90% de los casos corresponde a insuficiencia venosa crónica (IVC), mientras que la arteriopatía obstructiva representa 10% a 25%, la que a su vez puede coexistir con enfermedad venosa o neuropática.
Úlcera de Pie Diabético	Es una infección, ulceración y destrucción de tejidos profundos de la extremidad inferior, asociadas con alteraciones neurológicas y diversos grados de enfermedad vascular periférica.	Es un síndrome clínico y complicación crónica grave de la diabetes mellitus, de etiología multifactorial, ocasionada y exacerbada por neuropatía sensitivo-motora, angiopatía, edema y afectación de la inmunidad, que condiciona infección, ulceración y gangrena de las extremidades inferiores, cuyo principal desenlace es la necesidad de hospitalización o cirugía mutilante capaz de incapacitar parcial o definitivamente al paciente.

Tabla 7. Heridas crónicas descritas en el Manual Clínico para la Estandarización del Cuidado y Tratamiento a Pacientes con Heridas Agudas y Crónicas (Continuación).

	Definición	Etiopatogenia
Neoplásicas	Son lesiones cutáneas que aumentan progresivamente de tamaño dando lugar a una úlcera abierta que no cicatriza y destruye el tejido circundante.	Las úlceras neoplásicas se clasifican en Primarias y Secundarias; las primeras, se deben a dos tipos de cáncer de piel: de tipo melanoma y de no melanoma. Las segundas, se deben a metástasis, exéresis parcial o total de un tumor y úlceras que evolucionan a carcinomas.
Dehiscencias	Es la separación post-operatoria de la incisión quirúrgica que involucra todos los planos anatómicos previamente suturados de una herida, la cual ocurre generalmente de forma espontánea.	Entre las causas que condicionan la ruptura del cierre de una herida se encuentran la edad avanzada, la presencia de factores que alteran el proceso de cicatrización como la anemia, la hipoalbuminemia y la desnutrición calórico-proteica, padecimientos concomitantes como la obesidad y la diabetes mellitus, enfermedades pulmonares que incrementan la presión intraabdominal como la enfermedad obstructiva crónica, bronquitis y neumonía, alteraciones en el estado inmunológico, tratamiento con esteroides y estrés mecánico sobre la herida, entre otros.

Debido a estas complicaciones, tanto en pacientes hospitalizados como en pacientes ambulatorios, el gasto del sector salud se ve impactado de manera considerable.

En la siguiente sección se abordará de manera particular la situación que enfrenta nuestro país con respecto a su Sistema de Salud y de qué manera están encaminadas sus acciones para atender las necesidades de la población mexicana.

3. Situación de la atención de heridas en México

La atención de las heridas agudas y crónicas representa diversos desafíos tanto para las personas que las desarrollan como para los sistemas de salud de todo el mundo (Vela, G. y cols, 2018).

En nuestro país, las enfermedades crónicas no transmisibles como la diabetes mellitus, las cardiovasculares, oncológicas, entre otras, pueden generar complicaciones tales como pacientes con pie diabético, úlceras venosas y arteriales, lesiones por presión solo por mencionar algunas (Figura 4) (Secretaría de salud, 2018).

Para los sistemas de salud, la atención de estas complicaciones implica una importante inversión económica (Tabla 4), relacionada con la formación y contratación de recursos humanos especializados en el cuidado de heridas, la adquisición de insumos de alta tecnología, el incremento en los días de estancia hospitalaria de los pacientes o del número de reingresos, el aumento de las tasas de infección, el deterioro de la imagen de las instituciones (relacionada con el desarrollo de lesiones por presión y dehiscencias quirúrgicas) y la respuesta legal ante inconformidades de pacientes relacionadas con la falta de calidad en la atención sanitaria (Vela, G. y cols, 2018).

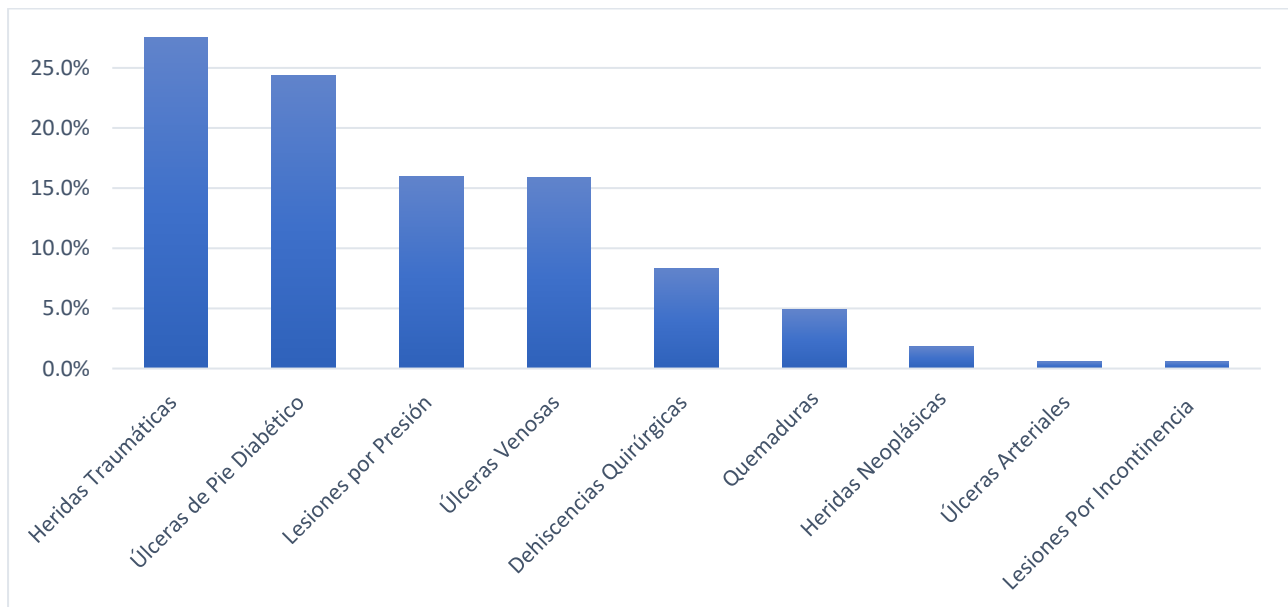


Figura 4. Porcentaje de las heridas agudas y crónicas obtenidos del análisis de 36 022 casos de pacientes procedentes de 159 unidades médicas de la Secretaría de Salud, distribuidas en 15 entidades federativas de la República Mexicana (Vela, G. y cols, 2018).

Tabla 8. Estimación de los costos directos mensuales por tipo de herida (Vela, G. y cols, 2018).

Tipo de Herida	Costo mensual en MXN (atención ambulatoria)	Costo mensual en MXN (atención hospitalaria)
Heridas traumáticas	17,520,599.65	389,975,080.76
Úlceras de pie diabético	11,029,189.80	398,388,469.99
Lesiones por presión	2,647,210.96	715,416,914.19
Úlceras vasculares	8,628,456.22	91,060,396.40
Dehiscencias quirúrgicas	2,552,137.03	148,373,352.92
Quemaduras	3,188,899.12	86,132,540.24
Heridas neoplásicas	996,577.99	34,777,682.38
Total	46,563,070.76	1,864,124,436.89

En un estudio realizado en Latinoamérica de Seguridad del Paciente y la acreditación en salud (IBEAS) que involucró la participación de 35 hospitales de 5 países, entre ellos México, dio como resultado la identificación de los tres eventos adversos más frecuentes, entre los que se mencionan: neumonías nosocomiales, infecciones de heridas quirúrgicas y en tercer lugar las úlceras por presión (UPP) (Aranaz, J.M. y cols, 2011).

En consecuencia, se consideró de vital interés implementar una estrategia que pueda mejorar la calidad de vida de las personas afectadas con heridas agudas o crónicas y la reducción de costos operativos que se derivan de la atención de éstas, a través de la *Estandarización del cuidado y tratamiento de los pacientes con heridas bajo el modelo Clínicas de Heridas*, la cual fue desarrollada a partir del año 2011 y hasta la fecha, por varias instituciones que conforman el sector salud, con un equipo conformado por personal de enfermería a quienes se ha capacitado en la mejora de la calidad técnica y el trato digno a los pacientes con heridas crónicas (Secretaría de salud, 2018).

Conjuntamente, a través del Programa Nacional de Salud 2013-2018, el Gobierno Mexicano determinó cinco grandes objetivos de las políticas públicas, así como acciones específicas para alcanzarlos. Específicamente en la segunda meta, *México Incluyente*, se denota el objetivo de asegurar el acceso a los servicios de salud, que en su estrategia 2.3.4 *Garantizar el acceso efectivo a servicios de salud de calidad*, incluye la línea de

acción: *“Instrumentar mecanismos que permitan homologar la calidad técnica e interpersonal de los servicios de salud”*.

Sumado a esto la Dirección General de Calidad y Educación en Salud conformó el *“Manual Clínico para la estandarización del cuidado y tratamiento a pacientes con heridas agudas y crónicas”*.

3.1 Clínicas de Heridas

Las Clínicas de Heridas constituyen una reconfiguración del sistema actual de la atención a las heridas crónicas y agudas en México; son centros especializados vinculados a una unidad de salud, centros de salud ampliados, unidades de medicina familiar o equivalentes en las que se otorga atención interdisciplinaria, para la detección de factores de riesgo en la persona para desarrollar heridas; valoración, diagnóstico y tratamiento oportuno de las personas afectadas por heridas agudas o crónicas y/o estomas; además de brindar apoyo a su familia con el objetivo de disminuir el tiempo de recuperación y optimizar recursos humanos y financieros (Secretaría de Salud, 2017).

En general, la experiencia obtenida con las clínicas de heridas servirá como muestra de la necesidad de adoptar modelos de organización que den mejor respuesta a las demandas de atención de los usuarios de los servicios de salud y para que se modifiquen los esquemas de organización tradicional.

No obstante, a pesar de los enormes esfuerzos que llevan a cabo los profesionales del Sistema Nacional de Salud, no se ha logrado alcanzar la optimización de la calidad de los servicios que se ofrecen para tan emergente problema (García, S., 2018).

3.2 Calidad de vida

Como se menciona anteriormente, las heridas en México son un problema de salud pública, sin embargo, no sólo afecta a los sistemas de salud, ya que impacta directamente la calidad de vida de las personas que las padecen y sus familias.

En lo que se refiere a los pacientes, vivir con una herida crónica altera de manera negativa en todos los niveles de la persona que la padece; afecta su estado físico debido a la presencia de dolor constante (Tabla 9), incomodidad, limitaciones en la movilidad, trastornos del sueño y disminución del apetito; el estado emocional por manifestación de

sentimientos de ansiedad, depresión, enojo, frustración, y alteraciones en la imagen corporal; y por último en su esfera social mediante el desarrollo de comportamientos de aislamiento, la pérdida parcial o total de su independencia y la disminución de su capacidad para trabajar (Vela, G. y cols, 2018).

Tabla 9. Dolor en las heridas según su duración (Aranda, J.M. y cols, 2006).

Agudo	Crónico
<ul style="list-style-type: none">• Producido por traumatismo o lesión.• Proporcional al estímulo que lo produce.• Bien localizado.• Función de protección y advertencia.• Es un síntoma.• Responde bien al tratamiento.	<ul style="list-style-type: none">• De intensidad no proporcional al estímulo que produce.• Sin función de protección y advertencia. Dolor inútil.• Se convierte en una enfermedad más que en un síntoma.• No responde bien al tratamiento.

Con la situación actual en nuestro país en materia de atención médica y de enfermería, resulta importante explorar alternativas terapéuticas que disminuyan los tiempos de hospitalización y el riesgo de que el paciente desarrolle complicaciones, así como el uso eficiente del presupuesto hospitalario.

4. Alternativas terapéuticas actuales para el tratamiento de heridas.

Las heridas y las prácticas para su curación han acompañado al hombre desde el inicio de su historia; el ser humano siempre se vio en la necesidad de desarrollar técnicas para tratar las lesiones; desde los movimientos instintivos de los animales ante las heridas, hasta los procedimientos más sistemáticos propios de la medicina empírica y científica, han surgido diversos métodos y técnicas de curación.

Los primeros registros fueron encontrados en el valle de Dussel (Alemania), del hombre de Neandertal, quien usaba hierbas para tratar las quemaduras (Jiménez, C.E., 2008).

Más adelante, en Egipto, utilizaban métodos para el manejo de heridas con el uso de mezclas de sustancias como la mirra, la goma, el aceite caliente y las resinas de árboles, en forma de emplastos; además, los egipcios fueron los primeros en mencionar los principios básicos del manejo de las heridas: lavar, cubrir e inmovilizar (Castellanos, D.K. y cols, 2014).

Posteriormente, en la antigua Grecia, Hipócrates fue el primero en usar vendajes compresivos para el manejo de úlceras venosas, con sustancias similares a las que usaban los egipcios. También recalcó la importancia de las guerras como parte del aprendizaje para los cirujanos y, especialmente, para el manejo de heridas traumáticas (Jiménez, C.E., 2008).

Los aztecas abrían los abscesos con bisturís de obsidiana y colocaban tortillas de maíz afectadas con fungosis y suturaban las heridas con cabello. El pueblo inca utilizaba diversas sustancias, como la coca, el bálsamo de benjuí, los aceites de pepita y el sulfato cúprico, para curar sus heridas (Castellanos, D.K. y cols, 2014).

En 1962, George Winters en Inglaterra, desarrolló un concepto que revolucionaría el manejo de las heridas: el ambiente húmedo. Con base en los estudios con cerdos, se demostró que la cicatrización en ambiente húmedo era mucho mejor y más rápida que en ambiente seco. A partir de este concepto se desarrollaron vendajes o apósitos que mantenían la humedad en la herida y evitaban su desecación (Ramírez, R. & Dagnino, B., 2006).

Fue a partir del año 2000 cuando comenzó una tendencia mundial destinada al conocimiento de la fisiopatología e inmunología involucrada en los eventos celulares y humorales de las heridas, y surge el concepto de *Manejo avanzado de las heridas* (Ramírez, R. & Dagnino, B., 2006).

En la actualidad el tratamiento de heridas es un área de mucho interés para los investigadores y personal médico. Cuantitativamente, la expansión de la investigación sobre las heridas ha sido notable; la producción científica publicada y recogida en la base de datos de la Biblioteca de medicina de EE.UU. en su web PubMed muestra que con el descriptor "*Pressure ulcer*" (UPP) se incluyeron 398 estudios en el año 2000, aumentando a 467 en el año 2005, a 578 en 2010 y llegando a 653 estudios en 2015. Esto supone un incremento de más de 60%, sólo en la investigación sobre UPP, y se puede estimar que se han producido aumentos similares en el número de estudios sobre otros tipos de heridas (Pancorbo, P., 2016).

En México, el avance tecnológico en el cuidado de las heridas tuvo su despunte hasta finales de los ochenta y principios de los noventa, de manera muy aislada se inició en algunas unidades hospitalarias. Actualmente nuestro país cuenta con terapias avanzadas como hidrocoloides, alginatos, hidrocélulas, **hidrogeles**, hidrofibras, diversos tipos de apósitos, hidrocirugía, cierre asistido al vacío y equipo electromédico (Arroyo, M. T., 2014).

En estos tratamientos, como se menciona anteriormente, se considera que la herida debe mantenerse en un ambiente húmedo debido a que la desecación de los tejidos expuestos no solamente deteriora las células de la superficie, sino que también destruye el riego sanguíneo normal de los pequeños vasos a cierta distancia de la superficie. Diversos estudios han demostrado el efecto beneficioso del tratamiento oclusivo en la cicatrización, dicho efecto se ha observado en distintas etapas del proceso, como la estimulación de la angiogénesis y reepitelización. Por lo tanto, el enfoque terapéutico ha dado paso al concepto de tratamiento oclusivo en medio húmedo (Martín, S. & Marcos, E., 2008).

4.1 Apósitos

Un apósito es un producto sanitario que consiste en una cubierta de gasa, algodón u otro material esterilizado que se aplica sobre una herida para protegerla (Benedí, J. & Romero,

C., 2006); el mecanismo de acción para todos ellos es básicamente el mismo: absorber el exudado formando un gel que proporciona las condiciones adecuadas para la curación de las heridas (Castellanos, D.K. y cols, 2014).

La curación tradicional se caracteriza por el uso de apósitos pasivos de baja absorción que requiere cambios frecuentes y viene acompañada de un alto nivel de empirismo. Por el contrario, la curación avanzada se caracteriza por el uso de apósitos interactivos que generan y mantienen un ambiente húmedo en el lecho de la herida⁶; requiere un menor número de cambios (Vela, G. y cols, 2018).

Clasificación de los apósitos

Los apósitos son un grupo amplio y variado por lo que se pueden clasificarse según su permeabilidad, localización y complejidad.

Permeabilidad.

Los apósitos oclusivos son permeables a todo, aíslan la úlcera del exterior favoreciendo el inicio de la granulación. Se deben aplicar sobre la úlcera perfectamente limpia y con la piel circundante limpia y seca.

Los apósitos semioclusivos son permeables al oxígeno, al monóxido de carbono y al vapor de agua; son impermeables al agua líquida y a las bacterias (Benedí, J. & Romero, C., 2006). La eficacia de un apósito se ha relacionado con la concentración de oxígeno. Según esta teoría, cuanto mayor sea la concentración de oxígeno, mayor será el nivel de cicatrización. Determinados apósitos semipermeables de última generación poseen una permeabilidad selectiva por el vapor de agua y el oxígeno. Además de evitar el aumento de presión provocado por el exceso de exudado, incrementan la concentración de oxígeno en el lecho ulceroso, con lo que disminuye el riesgo de infecciones por anaerobios (Sánchez, J., 2015).

Localización.

Se dividen en primario y secundario (Benedí, J. & Romero, C., 2006).

⁶ Zona del interior de la piel donde crecerá el tejido de granulación, es muy permeable, predomina un ambiente húmedo y muy vascularizado.

- **Primario:** Está en íntimo contacto con la lesión, favorecen la reepitelización del tejido dañado, optimizan el proceso de cicatrización acortando el curso de la enfermedad y tratar de evitar al máximo el sufrimiento de los pacientes (Pacheco, F.J., 2016).
- **Secundario:** Están en contacto con el apósito primario, son normalmente de gasa de algodón de distintos tamaños. Su función es favorecer el contacto del apósito primario con la superficie de la herida; absorben el fluido drenado, controlan la pérdida de calor y dan comodidad al paciente, evitando el dolor en la medida de lo posible (Pacheco, F.J., 2016).

Complejidad

Se dividen en apósitos pasivos, interactivos (Tabla 9), bioactivos, apósitos de plata e implantes de colágena (Benedí, J. & Romero, C., 2006).

Tabla 10. Apósitos pasivos e interactivos (Benedí, J. & Romero, C., 2006).

	Función	Tipos de Apósito	
Apósitos pasivos	Apósitos simples, y sirven principalmente para proteger, aislar, taponar y absorber.	De gasa	- Tejida
			- No tejida
		Apósito tradicional	
		Espuma	
Apósitos interactivos	Mantienen un ambiente fisiológico húmedo. Su uso estimula enzimas catalíticas que favorecen la autólisis y permiten que el desbridamiento tenga lugar sin dolor y no se adhieren a la herida.	Tul	
		Espuma hidrofílica	- Láminas
			- Conjuncillos
		Transparentes (De nailon y de celulosa)	- Adhesivos
- No adhesivos			

Apósitos bioactivos

Poseen la característica de interactuar con la herida. Están diseñados para mantener una humedad fisiológica en la herida y permitir la oxigenación (Benedí, J. & Romero, C., 2006). Existen 3 tipos: alginatos, hidrocoloides e hidrogeles, estos últimos se analizarán

de manera particular en la Sección 5. En la Tabla 10 se muestran los apósitos bioactivos con su mecanismo de acción.

Tabla 11. Apósitos bioactivos disponibles (Castellanos, D.K. y cols, 2014).

	Características	Mecanismo de acción
Alginatos	<p>Formados por un polisacárido natural derivado de la sal de calcio del ácido algínico (proveniente de las algas marinas), que posee iones de sodio y calcio en distintas proporciones.</p> <p>Ideales para el manejo de las heridas o úlceras con moderado-abundante exudado por su gran capacidad de absorción.</p>	<p>Al entrar en contacto con el exudado de la herida rico en iones de sodio, se produce un intercambio: el alginato absorbe iones de sodio y libera iones de calcio al medio formando un gel que mantiene un ambiente húmedo fisiológico en la herida.</p> <p>La presencia de iones Ca^{2+} en el medio favorece la acción hemostática en la herida.</p>
Hidrocoloides	<p>Contiene partículas hidroactivas y absorbentes, que proporcionan una absorción de escasa a moderada, manteniendo una temperatura y humedad fisiológicas en la superficie de la herida.</p> <p>Su composición básica incluye carboximetilcelulosa, gelatina y pectina en una base adhesiva.</p> <p>El hidrocoloide proporciona una barrera bacteriana y retiene la humedad fisiológica en la herida.</p>	<p>La carboximetilcelulosa es un polisacárido de alto peso molecular que en contacto con el agua o el exudado confiere un pH ácido a la solución; posee una alta capacidad absorbente y forma un gel viscoso.</p> <p>La gelatina es una proteína animal que facilita la aglutinación y formación de matriz en los apósitos hidrocoloides.</p> <p>La pectina es un gel de alto peso molecular de origen natural que posee propiedades absorbentes.</p>

Apósitos de plata

Controlan y reducen la carga bacteriana, la plata tiene una actividad antibacteriana de amplio espectro, por lo que resultan una alternativa al uso de antibióticos locales, su principal indicación son las úlceras con colonización crítica (Fornes, B. y cols, 2008).

El mecanismo de acción de este apósito es la liberación sostenida de plata iónica, que al interaccionar con los líquidos corporales provoca la inactivación del transporte de electrones y de las enzimas que intervienen en la respiración bacteriana, con lo que provoca una alteración en los ácidos nucleicos bacterianos (Benedí, J. & Romero, C., 2006).

Es importante que un apósito no sólo realice la función que se indica en sus especificaciones, sino que también lo haga en un balance costo-beneficio clínico, al cual se llega solamente por una evaluación clínica y diagnóstico precisos para escoger el tratamiento correcto. Desafortunadamente esto no siempre se puede lograr al menor costo, debido a factores como el tiempo de curación, la frecuencia de cambios del apósito y el requerimiento de productos adicionales (Vowden, K. & Vowden, P, 2017). En el mercado hay numerosos tipos de apósitos (Tabla 12) y la elección de cada uno dependerá fundamentalmente de la profundidad de la herida, del tipo de tejido, de la cantidad de exudado y de la localización (Benedí, J. & Romero, C., 2006).

Tabla 12. Apósitos actualmente disponibles en el mercado.

Compañía distribuidora	Nombre comercial del producto	Tipo de apósito	Unidades por caja y Precio MXN
Systagenix	Silvercell™	Alginato con plata	Caja 10 Uds. 5x5 cm, \$490.00 Caja 10 Uds. 11x11 cm, \$750.00
	Tielle™	Esponja	Caja de 10 Uds. 7X9 cm, \$1,000.00 Caja de 10 Uds. 11X11 cm, \$3,500.00
Derma Sciences	Aquasite™	Hidrogel	Caja de 10 Uds. 5x5 cm, \$400.00
Smith&Nephew	Allevyn™	Esponja	Caja de 10 Uds. 12.5x12.5 cm, \$ 1,750.00
	Algisite™	Alginato con plata	Caja de 10 Uds. 10x10 cm \$200.00
	Intrasite™	Hidrogel	Caja de 10 Uds. 15 g, \$860.00
	OpSite™	Transparente	Caja de 20 Uds. 9.5x8.5 cm, \$800.00

Tabla 12. Apósitos actualmente disponibles en el mercado (Continuación).

Compañía distribuidora	Nombre comercial del producto	Tipo de apósito	Unidades por caja y Precio MXN
Convatec	Aquacel™	Alginato	Caja de 10 Uds. 10x12 cm, \$2,600.00
	DuoDERM™	Hidrocoloide	Caja de 10 Uds. 10x10 cm, \$500.00
3M México	Tegaderm™	Transparente	Caja de 50 Uds. 10x12 cm, \$400.00
	Tegasorb™	Hidrocoloide	Caja de 5 Uds. 10x10 cm, \$500.00

A continuación, se mencionan brevemente otras opciones terapéuticas que han sido empleadas e investigadas, además de los apósitos.

4.2 Terapia de presión negativa (TPN)

A principios de los noventa, se introdujo la terapia de presión negativa, siendo la mayor innovación en el manejo de heridas (Castellanos, D.K. y cols, 2014).

El dispositivo consiste en un adhesivo con un tubo conectado a un recipiente de recolección y una fuente de vacío. El material de interfaz es una esponja de poliuretano de poro abierto, hidrófobo que tiene que sellar adecuadamente para mantener el vacío o el aire se fuga causando desecación. Estos, deben actuar como una interfaz para distribuir el vacío a lo largo de la herida y permitir que se eliminen los fluidos (Castellanos, R.D. y cols, 2014).

Se considera que hay tres mecanismos de acción principales que contribuyen a la cicatrización con terapia negativa (DeRoyal Industries Inc., 2014).

1. *Drenaje asistido por vacío:* El primer mecanismo consiste en eliminar el exceso de exudado.
2. *Reducción del líquido intersticial:* La eliminación del líquido intersticial reduce el edema, con la consiguiente descompresión de los tejidos. El resultado es un aumento del flujo sanguíneo capilar, lo que mejora la perfusión y la angiogénesis, así como la provisión de oxígeno, nutrientes y factores de crecimiento.

3. *Efectos mecánicos en el flujo sanguíneo, el crecimiento y la proliferación celulares:* La TPN crea fuerzas mecánicas y un gradiente de presión en los tejidos, y esto aumenta el flujo sanguíneo en la zona lesionada. Además, la TPN somete las células a una tensión mecánica que las estimula, haciendo que interactúen con los factores de crecimiento solubles en la MEC.

4.3 Terapia con factores de crecimiento

El PDGF es el único factor de crecimiento que ha sido aprobado por la FDA cuyo nombre comercial es Regranex® (Becaplermin gel 0,01%); éste se obtiene por recombinación genética insertando el gen para la cadena B del PDGF en *Saccharomyces cerevisiae* (Jiménez, C.E., 2008). Está especialmente indicado en pacientes con úlceras de origen neuropático diabético en las extremidades inferiores, sin embargo, no debe usarse en pacientes con enfermedades malignas, ya que ha habido reportes que aumenta la mortalidad en esta población (Castellanos, D.K. y cols, 2014).

4.4 Terapia fotodinámica con azul de metileno en úlceras cutáneas

La terapia fotodinámica (TFD) es una modalidad terapéutica, segura y con escasos efectos secundarios, basada en la fotooxidación de materiales biológicos con acción directa. Es inducida por un fotosensibilizante que, al ser iluminado con una determinada luz, consigue la destrucción selectiva de células; tiene indicación aprobada en el tratamiento del cáncer cutáneo queratinocitario y tiene actividad antimicrobiana. Además de disminuir la carga microbiana, promueve la reepitelización mediante procesos inmunomoduladores y regenerativos, mejora la angiogénesis y los efectos moduladores de la colágena (Aspiroz, C. y cols, 2016).

Aunque la experiencia práctica en el uso de la TFD en el manejo de úlceras es escasa, existen dos ensayos clínicos publicados con prometedores resultados.

4.5 Terapia con células madre

Las células madre son células que pueden diferenciarse en muchos tipos celulares y pueden ser útiles para la curación de heridas. Las células madre derivadas de adipocitos son cultivadas a partir de tejido extraído por liposucción y se ha estudiado su uso en heridas crónicas, demostrando que pueden acelerar el cierre de estas. Estas células se

diferencian en células epiteliales y endoteliales y secretan citocinas angiogénicas, ayudando a la neovascularización, así como se ha demostrado que promueven la proliferación de fibroblastos por contacto y por activación paracrina, mientras que las células madre derivadas de la médula ósea promueven la cicatrización aumentando la población de fibroblastos y la producción de colágena en heridas crónicas que no han mejorado con las terapias convencionales (Castellanos, D.K. y cols, 2014).

4.6 Terapia larval

Entre los diferentes tipos de técnicas para el retiro de material necrótico de las heridas, el quirúrgico es el más importante. No obstante, cuando no es posible realizarlo se recurre a otras técnicas, una de las más antiguas, aunque poco empleadas es el llamado *biodesbridamiento* en el cual se trabaja con larvas de la mosca *Lucilia sericata* cultivadas en un ambiente estéril; debido a que esta especie posee hábitos de alimentación necrófagos puede eliminar el tejido necrótico y promover el crecimiento tisular (Jiménez, C.E., 2008); entre las secreciones de las larvas se encontró un compuesto con actividad antimicrobiana: *Lucifensina* (Valachova, I. y cols, 2014).

4.7 Uso de plasma rico en plaquetas

El plasma rico en plaquetas (PRP) es la fracción del plasma derivado de la sangre que, después de ser procesada, presenta una mayor concentración de plaquetas; sirve como medio sellante y la liberación de sus gránulos actúa localmente estimulando el inicio de la cicatrización, tal y como se revisó en la sección 2. Es utilizado como terapia adyuvante en el tratamiento de úlceras crónicas de miembros inferiores, con resultados particularmente esperanzadores en pacientes con pie diabético (Salazar, A.E. y cols, 2014).

4.8 Terapia génica

Se ha estudiado la inserción de genes en la piel, ya sea de forma tópica o inyectada en la forma de vectores virales y no virales, la forma no viral tiende a ser menos costosa y con menor riesgo de infección. En diversos estudios se ha comprobado que esta terapia promueve la granulación, vascularización y la epitelización y mejora la calidad de la cicatriz (Castellanos, D.K. y cols, 2014).

5. Hidrogeles

Los hidrogeles son materiales que han sido ampliamente investigados en diversos campos esencialmente por su capacidad para absorber grandes cantidades de agua o fluidos biológicos, debido a la presencia de grupos funcionales en su estructura tales como -OH, -COOH, -CONH₂, y -SO₃H (Escobar, J.L. y cols, 2002).

Los hidrogeles consisten en redes poliméricas con una configuración tridimensional; estas redes están compuestas por una fase sólida, fluido intersticial y especies iónicas; se les ha considerado como biomateriales inteligentes, ya que algunos de ellos responden variando su volumen a estímulos del medio ambiente tales como cambios de pH, temperatura, concentración de especies, radiaciones, entre otros (Echeverri, C. y cols, 2009).

En relación con el tratamiento de heridas, los hidrogeles son considerados apósitos ideales ya que pueden mantener un ambiente húmedo alrededor de la herida y absorber el exudado (Hwang, M. y cols, 2010). La propiedad de hinchamiento no sólo les confiere la capacidad de absorción, sino también de retener y liberar bajo condiciones controladas algunas soluciones orgánicas (Arredondo, P.A. & Londoño, L. M., 2009).

Su capacidad de absorción se debe al balance que ocurre entre las fuerzas osmóticas, causadas por el agua que entra en la red y las fuerzas que ejercen las cadenas poliméricas en oposición a esa expansión (Arredondo, P.A. & Londoño, L.M., 2009).

Diversos estudios han demostrado su buena interacción con los tejidos vivos. Sus propiedades de biocompatibilidad se deben principalmente a su consistencia blanda, flexible, permeable y, como se mencionó anteriormente, su contenido de agua; pueden ser materiales inertes, dependiendo del polímero empleado, lo cual significa que las células y proteínas no tienden a pegarse a su superficie (Arredondo, A. y cols, 2011).

Se ha reportado que la flexibilidad del hidrogel está en función de: el peso molecular, el grado de pureza del polímero⁷ del que se parte y de su concentración en solución acuosa,

⁷ Macromolécula que está formada por la unión repetitiva de moléculas más pequeñas denominadas monómeros. Estas macromoléculas son producidas por la adición sucesiva de los monómeros a un sitio activo en la cadena.

además de factores propios del método de obtención (Arredondo, P.A. & Londoño, L.M., 2009).

Dadas sus propiedades únicas, los hidrogeles son indicados para heridas con tejido necrótico, quemaduras, úlceras de pie diabético, UPPs y heridas exudativas y a pesar de tener en existencia diversos productos a base de hidrogeles en el mercado, hay una búsqueda constante dirigida a optimizar su eficiencia clínica, alivio y comodidad del paciente (Gupta, A. y cols, 2018).

5.1 Polímeros empleados para sintetizar hidrogeles empleados en el tratamiento de heridas.

Para que los hidrogeles posean las características necesarias para el correcto tratamiento de heridas, sin duda se requiere partir de polímeros que posean las propiedades que por sí mismos favorezcan la regeneración tisular. Los polímeros a continuación descritos sólo son algunos que cumplen con dichas características.

5.1.1 Alginato

Como se menciona en la sección 4, el alginato se emplea en apósitos bioactivos; son los polisacáridos más abundantes presentes en las algas marinas, componentes estructurales de la pared celular cuya función principal es dar rigidez, elasticidad y capacidad de enlazar agua (Avendaño R. y cols, 2013).

Los alginatos son una familia de polisacáridos lineales, conteniendo cantidades variables de ácido β -D-manurónico y de ácido α -L-gulurónico (Figura 6). Su composición, dada por la relación característica manurónico/gulurónico (M/G), y secuencias, varían dependiendo de la fuente de la cual proviene el polisacárido. Si en la estructura polimérica hay mayor cantidad de bloques G, generalmente el gel es duro y frágil, mientras que con la presencia de mayor proporción de bloques M, el gel formado se presenta suave y elástico. Los bloques de secuencias MM y MG se encuentran unidos por enlaces glucosídicos β (1-4), en tanto que los bloques GG y GM, por enlaces glucosídicos α (1-4) (Avendaño R y cols, 2013).

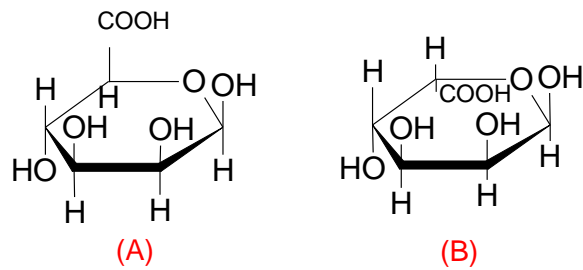


Figura 6. Estructura química del ácido β -D-manurónico (A) y de ácido α -L-gulurónico (B).

El alginato ha sido utilizado en dispositivos en el área biomédica, fundamentalmente por su biodegradabilidad, biocompatibilidad, no toxicidad y por sus propiedades como espesante, emulsificante con base en una de sus características distintivas como es la formación de geles con iones polivalentes, tales como el Ca^{+2} , el cual actúa como un agente hemostático (Valencia, L.E. y cols, 2016).

5.1.2 Quitosano

El quitosano es un polímero natural que se obtiene a partir de la quitina, uno de los biopolímeros más abundantes en la naturaleza. Se trata de un copolímero⁸ de 2-acetamido-2-desoxy- β -D-glucosa y 2-amino-2-desoxy- β -D-glucosa (Figura 7). Algunas de las propiedades funcionales del quitosano, tales como la biodegradabilidad, biocompatibilidad, mucoadhesión, capacidad filmogénica y hemostática, promotor de absorción, actividad antimicrobiana, anticolesterolémica y antioxidante, han promovido su uso en la medicina (Salazar, C. & Valderrama, A., 2013).

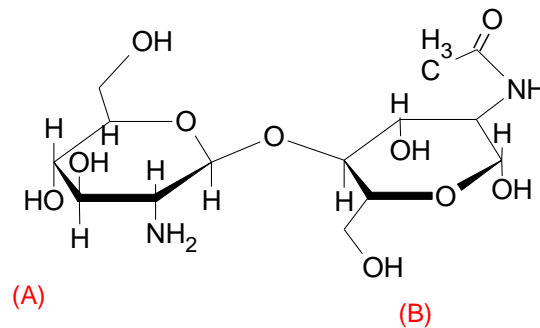


Figura 7. Estructura química del Quitosano; (A) 2-amino-2-desoxy- β -D-glucosa y (B) 2-acetamido-2-desoxy- β -D-glucosa.

⁸ Cuando una reacción de polimerización da lugar a dos monómeros distintos, la macromolécula resultante se llama copolímero.

Se ha demostrado clínicamente que es biocompatible, debido a que no produce reacciones alérgicas después de su implantación, inyección o aplicación tópica (Fuentes, L. & Pastor, A., 2009).

Su carácter filmogénico dio lugar a una de las primeras aplicaciones investigadas de este polímero natural. Es posible formar películas de quitosano con buenas propiedades mecánicas y de permeabilidad a partir de sus disoluciones en ácidos diluidos, tales como fórmico, acético o propiónico; estas propiedades filmogénicas se deben a la formación de enlaces de hidrógeno intermoleculares entre los grupos amino e hidroxilo de sus cadenas. A pH neutro o básico posee grupos amino libres, a pH ácido estos enlaces de hidrógeno se disocian debido a la protonación de los grupos amino y se produce un rápido hinchamiento de la película (Fuentes, L. & Pastor, A., 2009).

Su actividad antimicrobiana se debe principalmente a la presencia de grupos amino, cargados positivamente, que interaccionan con la membrana celular de la bacteria, cargada negativamente, provocando el deterioro de las proteínas y de otros componentes de la membrana de los microorganismos (León, K. & Santiago, J., 2007).

5.1.3 Colágena

La colágena es una macromolécula proteica rica en prolina, lisina y glicina, que se considera como principal ingrediente de la MEC de varios tejidos; desempeña un papel activo en la migración y adhesión celular, debido a su propiedad de reconocimiento a células específicas. La colágena es uno de los biopolímeros más utilizados para la fabricación de diversos biomateriales con aplicaciones en regeneración de piel, ya que incrementa la capacidad de fibroblastos y queratinocitos para proliferar, migrar y diferenciarse, además de poseer una estructura porosa y baja inmunogenicidad. También ha sido demostrado que ayuda en la síntesis de proteínas de la MEC de la piel, mejorando así el proceso de regeneración y cicatrización. Sin embargo, sus deficientes propiedades mecánicas y su rápida degradación, han limitado en gran medida sus aplicaciones en la ingeniería de tejidos (Valencia, L.E. y cols, 2016).

5.1.4 Elastina

La elastina es una de las proteínas que constituye el tejido conjuntivo, óseo y cartilaginoso, y proporciona elasticidad a la piel. Las fibras de elastina sujetan a las fibras de colágena y las mantienen en su lugar, y a diferencia de la colágena (que confiere dureza, resistencia y firmeza a los tejidos), ésta aporta flexibilidad y elasticidad, como bien indica su nombre. Además de su principal papel de aportar elasticidad a los tejidos, también es capaz de regular el comportamiento celular y promover la reparación tisular (Rodríguez. J.C, 2018).

Los polímeros tipo elastina (*ELRs* “*Elastin Like Recombinamers*”) son polipéptidos artificiales cuya secuencia está basada en la propia elastina natural. Constituyen una nueva clase de biomateriales con una extraordinaria biocompatibilidad y una interesante bioactividad ya que el sistema inmunológico del huésped no distingue entre la elastina endógena y la *ELRs*, cuando ésta tiene secuencias idénticas a la proteína natural, ya que se puede ejercer un control absoluto de su secuencia (Girotti, A. y cols, 2011).

5.1.5 Gelatina

La gelatina es uno de los polímeros naturales más conocidos en la ciencia de los biomateriales, es un polipéptido que se deriva usualmente de la hidrólisis de la colágena con una estructura de triple hélice. En los últimos años, la gelatina ha sido ampliamente utilizada en la ingeniería tisular como ingrediente principal en varios biomateriales para regeneración de tejido de piel, debido a sus propiedades de adherencia, proliferación y propagación en fibroblastos y queratinocitos, ayudando de esta manera a mejorar la cicatrización de heridas cutáneas. Asimismo, su fácil obtención, su bajo costo, su buena solubilidad en agua y su afinidad con varios polímeros han impulsado a los investigadores a implementar la gelatina como uno de los ingredientes más utilizados en la ingeniería tisular (Valencia, L.E. y cols, 2016).

En la actualidad, una gran variedad de biomateriales con gelatina han arrojado buenos resultados en pruebas de proliferación y adhesión de fibroblastos *in vitro*. La gelatina presenta la ventaja de poseer la secuencia de adhesión arginina-glicina-ácido aspártico (RGD), esta secuencia es de gran importancia en los procesos de regeneración. Las

células reconocen estas secuencias a través de las integrinas presentes en su membrana celular, uniéndose a ellas y formando complejos de adhesión más fuertes (Gautam, S., 2014).

5.1.6 Ácido hialurónico

El ácido hialurónico (AH) es un glucosaminoglicano lineal, es el único entre la familia de los glicosaminoglicanos que no está unido covalentemente a proteínas, ni contiene azufre. Compuesto por unidades repetitivas de ácido glucurónico y N-acetil-glucosamina (Figura 8), es un componente esencial de la MEC de todos los tejidos. El AH tiene un papel importante en la migración celular, debido a que está involucrado en procesos de crecimiento, inflamación y reparación, así como estimulación de diferentes células del tejido conectivo (Corte, D., 2017).

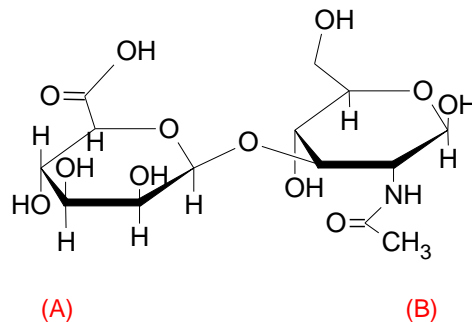


Figura 8. Estructura química del AH: ácido glucurónico (A) y N-acetil-glucosamina (B).

Las unidades de N-acetil-glucosamina son hidrofílicas, su propiedad más relevante es que puede aumentar 50 veces su peso seco, lo que le confiere un alto grado de elasticidad, permitiéndole actuar como una barrera contra otras macromoléculas. Como el ácido hialurónico no varía su composición entre especies en los estudios de hipersensibilidad efectuados independientemente de su origen, no muestran reactividad cutánea. (Corte, D., 2017).

5.1.7 Alcohol Polivinílico

El alcohol polivinílico (PVA) es un polímero sintético (Figura 9), obtenido por hidrólisis ácida o básica del acetato de polivinilo, muy utilizado en la preparación de películas por sus propiedades elásticas, mecánicas y permeabilidad (León, K. & Santiago, J., 2007).

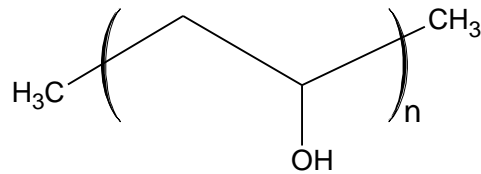


Figura 9. Estructura química del PVA.

5.1.8 Poli(vinil-2 pirrolidona)

La poli(vinil-2 pirrolidona) (PVP) es un polímero sintético soluble en agua y otros solventes polares (Figura 10). Dado que es biocompatible, su uso en aplicaciones biomédicas ha sido extenso por muchos años; se emplea como componente de apósitos ya que es transparente, tiene excelentes propiedades humectantes y forma películas fácilmente. Se ha empleado como expansor del plasma⁹ sanguíneo desde la Segunda Guerra Mundial. Actualmente también se utiliza como aglutinante en muchos comprimidos farmacéuticos. (Poonguzhali, R. y cols, 2018).

El PVP añadido al yodo forma un complejo llamado povidona yodada (PVP-I), que posee propiedades desinfectantes. Este complejo se utiliza en diversos productos como soluciones, ungüentos, óvulos vaginales, jabones líquidos, esterilización de filtros para hemodiálisis y desinfectantes quirúrgicos (Poonguzhali, R. y cols, 2018).

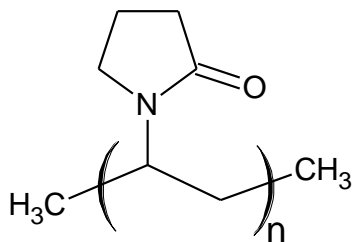


Figura 10. Estructura química del PVP.

5.1.9 Polietilenglicol

El polietilenglicol (PEG) es un polímero sintético biocompatible y versátil (Figura 11), sin embargo, carece de propiedades de adhesión celular (Barcenás, A.E. y cols, 2018). Es resistente a las proteínas, no es inmunogénico y no es tóxico, además de tener una buena solubilidad en agua (Masood, N. y cols, 2019).

⁹ Los expansores de plasma son empleados para restaurar la circulación sanguínea en pacientes hipovolémicos (McCahon, R. & Hardman, J., 2017).

Al estar aprobado por la FDA, también es usado como componente para algunos medicamentos y dispositivos médicos ya que no es costoso (Wang, F. y cols, 2018).

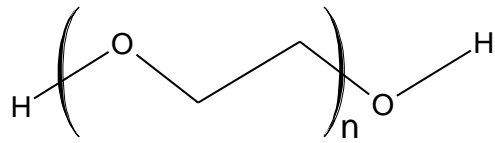


Figura 11. Estructura química del PEG.

5.1.10 Poliacrilamida

La poliacrilamida (PAAm) está constituida por una gran cantidad de unidades de acrilamida (Figura 12). Las características de la PAAm están determinadas principalmente por las propiedades que le confiere el grupo funcional amida. La alta interacción por puentes de hidrógeno y otras fuerzas de van der Waals le permiten a la PAAm ser una sustancia con gran afinidad por las moléculas de agua. Otra cualidad importante es su elasticidad. (Sánchez, G. 2006).

Algunas de las ventajas que presentan los hidrogeles basados en poliacrilamida son su transparencia y estabilidad en un amplio intervalo de pH, temperatura y fuerza iónica (Laya, J. y cols, 2017).

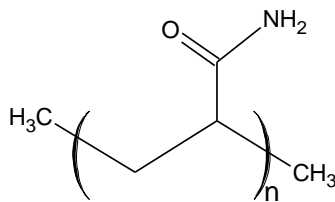


Figura 12. Estructura química de la Poliacrilamida.

5.2 Métodos de entrecruzamiento de polímeros para sintetizar hidrogeles

Los hidrogeles se obtienen mediante el entrecruzamiento de polímeros el cual puede definirse como la formación de cadenas ramificadas hasta producir una malla tridimensional insoluble, en la cual hay un decremento rotacional. Los enlaces pueden ser intermoleculares tetrafuncionales, intermoleculares trifuncionales y entre moléculas vecinas.

De acuerdo con la naturaleza de las uniones involucradas en la conformación de la estructura de la red tridimensional que los componen los hidrogeles se pueden obtener por entrecruzamiento químico o por entrecruzamiento físico (Zuluaga, C.F. y cols, 2006).

Los hidrogeles que se obtienen por entrecruzamiento físico presentan uniones no covalentes, dichas uniones pueden ser originadas por las interacciones entre los grupos funcionales específicos que conforman la molécula, habitualmente, estas uniones son de tipo Van der Waals o de enlaces de hidrógeno, mientras que los hidrogeles por entrecruzamiento químico se produce comúnmente cuando las cadenas de polímero se unen entre ellas por medio de enlaces covalentes, lo que impedirá el plegamiento de las cadenas; este tipo de enlace es muy fuerte y su ruptura implica la degradación del hidrogel (Coreño, J. & Méndez, M.T., 2010).

La Tabla 13 muestra una serie de métodos que actualmente son empleados principalmente para la síntesis de hidrogeles empleados en el tratamiento de heridas.

Tabla 13. Métodos de entrecruzamiento físicos y químicos para sintetizar hidrogeles (Gupta, A. y cols, 2018).

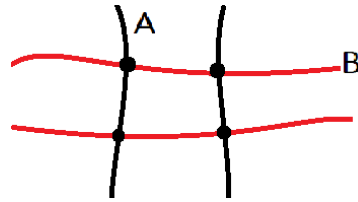
	Método	Características
Entrecruzamiento Físico	Interacciones iónicas	Los polímeros polianiónicos que se acomplejan con polímeros catiónicos llevan a la formación de un hidrogel por medio de un proceso llamado coacervación.
	Freezing-thawing (Congelamiento-Descongelamiento)	El entrecruzamiento se logra a través de los ciclos repetidos de enfriamiento y descongelamiento a los que se somete una solución polimérica. Cuando el agua se enfría causa la separación de fases llevando a la formación de cristales.
	Enlaces de hidrógeno	Esta clase de hidrogeles se sintetizan cuando se disminuye el pH de la solución polimérica acuosa cuando grupos carboxilo están presentes en la cadena. A un pH ácido, disminuye la solubilidad del polímero en solución, promoviendo la formación de enlaces de hidrogeno, dando lugar a un hidrogel.

Tabla 13. Métodos de entrecruzamiento físicos y químicos para sintetizar hidrogeles (Continuación).

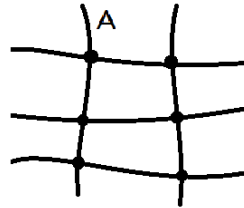
	Método	Características
Entrecruzamiento Físico	Copolímeros de bloques anfifílicos	Estos hidrogeles son sintetizados a partir de dos homopolímeros: uno hidrofóbico y otro hidrofílico. Estos copolímeros se entrelazan en medio acuoso formando la red debido a su incompatibilidad termodinámica.
	Interacciones proteínicas	En el área biotecnológica, se emplean proteínas recombinantes, lo que facilita el control sobre la estructura de la proteína. Los hidrogeles se forman por medio de interacciones proteína-proteína o por la agregación de polipéptidos.
Entrecruzamiento Químico	Polimerización de crecimiento de cadena	En este método un iniciador genera sitios con radicales libres a lo largo de la cadena, seguida de la elongación de la cadena por la adición de bloques monoméricos a dichos sitios. Las cadenas elongadas se entrecruzan de manera aleatoria por medio de un agente entrecruzante hasta la formación propia de un hidrogel.
	Por reacciones químicas entre grupos funcionales	Los polímeros hidrofílicos tienen grupos funcionales como COOH, OH y NH ₂ que pueden ser empleados para la formación de un hidrogel debido a su reactividad propia; estos grupos son capaces de establecer enlaces covalentes empleando agentes entrecruzantes.
	Por radiación de alta energía	Con la exposición a radiación de alta energía, se generan radicales a lo largo de la cadena llevando a la polimerización por radicales libres; la recombinación de estos radicales en las cadenas lleva a la formación.

El entrecruzamiento se puede llevar a cabo de la siguiente manera:

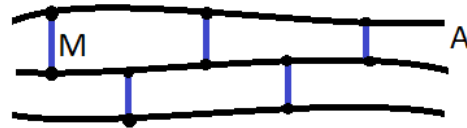
- a) A/B: La unión de las cadenas del polímero A con las cadenas del polímero B.



b) A/A: Es la unión del polímero A consigo mismo.



c) A/M/A: es la unión del polímero A consigo mismo por la adición de una molécula orgánica que funciona como agente entrecruzante (*crosslinker*).



El método por el cual se obtenga el hidrogel determinará la capacidad de hinchamiento que éste tendrá, dado que los espacios que se establezcan entre las redes poliméricas flexibles que se formen en dicho proceso determinará la cantidad de agua que el hidrogel pueda albergar (Arredondo, P. A. & Londoño, L. M., 2009).

5.2.1 Freezing-thawing

Como se menciona en la Tabla 13, *Freezing-thawing* es uno de los métodos empleados para el entrecruzamiento físico de polímeros debido a que no emplea agentes entrecruzantes que pueden resultar tóxicos (Gupta, A. y cols, 2018). Los hidrogeles que son obtenidos por este método también son denominados *criogeles (cryogels)* (Echeverri, C.E. y cols, 2009). Además de su naturaleza no tóxica, los criogeles han demostrado propiedades mecánicas mejoradas, particularmente para aplicaciones biomédicas (Hassan, C.M. & Peppas N.A., 2000).

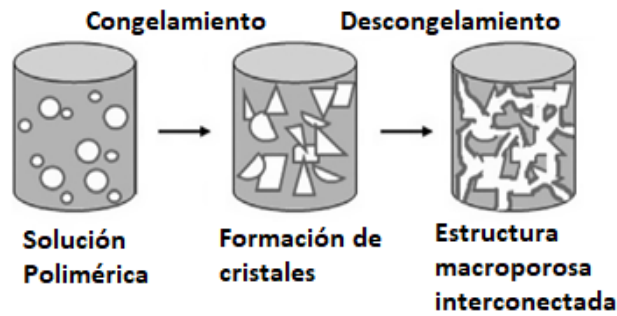


Figura 13. Esquematización del método de *freeze-thawing* (Imagen modificada de Hixon, K.R. y cols, 2017).

Cuando una solución polimérica se congela, cristaliza primero el solvente mientras el soluto se concentra en la fase que aún está líquida de la muestra. Este proceso produce una interacción polímero-polímero de gran intensidad que finalmente conducen a la formación de uniones estables de la red tridimensional. Este proceso genera hidrogeles con microporos y macroporos de diferente tamaño y geometría (el solvente hace las veces de agente porogénico). La estabilidad espacial de la red de los criogeles se debe a las interacciones intermoleculares originadas por los múltiples vínculos de hidrógeno entre grupos funcionales de la cadena del polímero en zonas microcristalinas. El ingreso de agua al hidrogel genera cambios en su estructura que pueden ser visualizados mediante estudios de espectroscopía (Londoño, M.E. & Jaramillo, J.M, 2010).

A continuación, se describen ejemplos de hidrogeles obtenidos por el método *freeze-thawing*.

En el trabajo realizado por Claudia E. Echeverri y su equipo en 2009, emplearon esta técnica para obtener criogeles de PVA (Peso molecular 130.000 y grado de hidrolisis del 99.0%). Se prepararon soluciones de PVA con concentraciones de 7,5 % y 12 % p/v en agua destilada con agitación continua a 80 °C de temperatura, durante 3 horas. Las soluciones obtenidas se sometieron a congelamiento a -14 °C durante 12 horas y descongelamiento a temperatura ambiente durante 12 horas, repitiendo dicho proceso hasta completar 2 y 4 ciclos de congelamiento/descongelamiento. Los criogeles se dejaron secar durante una semana a temperatura ambiente hasta tener un peso constante.

De igual forma, Marta E. Londoño y Juan M. Jaramillo (2010) emplearon este método utilizando PVA, pero éste con pesos moleculares de 84.000 a 94.000. Para obtener las

soluciones de PVA, se disolvió en agua destilada para obtener una concentración de 20% p/v. Las mezclas también se colocaron en agitación continua a 80°C de temperatura durante 3 horas. Las soluciones obtenidas se vertieron en cajas de Petri y se sometieron a dos ciclos de congelamiento y descongelamiento. El congelamiento, sin embargo, se realizó a -20 °C durante 12 horas y el descongelamiento a una tasa de aproximadamente 1.7 °C/min hasta alcanzar los 20 °C. Los criogeles se dejaron secar a temperatura ambiente hasta que su peso se mantuvo constante.

El mismo año, Hwang y su equipo emplearon esta técnica para producir un hidrogel de PVA-Dextrano cargado con gentamicina para el tratamiento de heridas. Se utilizó PVA de diferentes pesos moleculares (146,000–186,000). En este estudio se demostró que el dextrano aumentó las propiedades elásticas y de hinchamiento del hidrogel, además de que la presencia de dextrano favoreció la cristalización del PVA durante los ciclos de congelamiento, dando lugar a una estructura más uniforme y homogénea. Sumado a lo anterior, sus modelos *in vivo* en ratas revelaron que la reepitelización fue mayor ($98 \pm 2\%$ en comparación al control (apósito de espuma), lo cual demuestra su potencial en el tratamiento de heridas.

Más adelante, en el año 2013, Kamoun, E. A. y su equipo de colaboradores entrecruzaron polímeros de PVA y Alginato de Sodio (AS) cargándolos con ampicilina; las soluciones contenían 10% p/v de PVA ($M_w=72.000$), 1.5% p/va de AS y 20 mg de ampicilina sódica. El método de *freeze-thawing* se llevó a cabo con tres ciclos continuos de congelamiento a -20° C por 18 h y descongelamiento por 6 h a 25° C. Los hidrogeles obtenidos se congelaron con nitrógeno líquido por 10 minutos para después de ser liofilizadas.

Estos hidrogeles demostraron buena biocompatibilidad y una amplia actividad antibacteriana lo que sugieren que tienen potencial para ser empleados en el tratamiento de heridas.

La estructura microscópica de los hidrogeles por *freeze-thawing*, cambia significativamente con los parámetros del proceso (concentración de polímero, temperatura, ciclos de congelamiento, descongelamiento, entre otros).

Se tienen estudios en donde han combinado gelatina con fibrinógeno. Específicamente, en el de Allan, I.U. y sus colaboradores (2016), en el cual desarrollaron un criogel

compuesto de Fibrinógeno-Gelatina observando un incremento en la migración de los fibroblastos dentro del hidrogel dependiente de las concentraciones de fibrinógeno.

También se ha trabajado con la incorporación de diversos aditivos en los criogeles para promover aún más la regeneración tisular. Criogeles compuestos de 1% de quitosano-ácido glucónico con 5% de PVA combinado con Factor de crecimiento de fibroblastos humano recombinante (bFGF), se evaluaron *in vivo* para el tratamiento de heridas con un espesor considerable y se observó que el cierre de la herida al 50% incrementó con la adición de bFGF comparados con los controles de apósitos de gasa (Hixon, K.R. y cols, 2017).

Martínez, Y.N. y sus colaboradores desarrollaron criogeles de PVA-Pectina adicionando keratinasa y enrofloxacin para el tratamiento de cicatrices con alta probabilidad de infectarse. Este trabajo demuestra la capacidad de inmovilizar enzimas dentro de los criogeles para aplicaciones de curación de heridas.

Finalmente, se han explorado alternativas como la de criogeles de dos capas que simulen las capas de la piel. Particularmente en el estudio de Priya, S.G. y sus colaboradores se analizó la combinación de criogeles de PVP yodada (PVA-I) y de gelatina por sus propiedades antisépticas y de regeneración celular respectivamente.

En este estudio se obtuvieron criogeles de PVA-I, de Gelatina y de PVA-I/Gelatina. Individualmente cada criogel posee las típicas características de porosidad, hinchamiento y estabilidad mecánica, sin embargo, de manera conjunta se observó un aumento de soporte celular y efectos antibacterianos.

Cuando se considera emplear la técnica de *freeze-thawing* es importante caracterizar la estabilidad del sistema durante largos períodos de tiempo. Algunos de los problemas que se han asociado con los hidrogeles obtenidos por *freeze-thawing* incluyen la disolución de las cadenas de PVA y la cristalización adicional durante largos períodos de tiempo, o la cristalización secundaria. Estos problemas pueden alterar de manera significativa el comportamiento del hidrogel a lo largo del tiempo, aspecto que debe ser considerado para aplicaciones a largo plazo (Hassan, C.M. & Peppas N.A., 2000).

5.2.2 Entrecruzamiento Químico

Como se indicó anteriormente, los hidrogeles por entrecruzamiento químico son aquellos en los que la red se encuentra formada por medio de enlaces covalentes; la formación de estos enlaces es posible por medio de radiaciones de alta energía o agentes entrecruzantes.

Las radiaciones pueden clasificarse en ionizantes y no ionizantes.

- *Radiación no ionizante:* Se caracteriza por ser de baja energía y tener longitudes de onda grandes. Las radiaciones no ionizantes, aun cuando no sean de alta intensidad no pueden causar ionización. Se extiende desde 1 Hz hasta 3×10^{16} Hz e incluye las ondas de radio, microondas, infrarrojo y luz visible.
- *Radiación ionizante:* La radiación correspondiente a esta zona va desde la radiación ultravioleta de origen solar, pasando por los rayos X usados en medicina hasta los rayos gamma producto de procesos radiactivos. Esta se extiende desde los 3×10^{16} Hz hasta por encima de 1×10^{24} Hz. Tiene como características altas energías, longitud de ondas pequeñas y puede ionizar la materia.

En años recientes, ha incrementado de manera notable el interés en hidrogeles obtenidos por radiación ionizante o de alta energía (Tabla 13) en particular por radiación gamma; su uso se destaca por las ventajas del proceso que puede llevarse a cabo en medio acuoso a temperatura ambiente y pH fisiológico, se evita el uso de agentes entrecruzantes que pueden resultar tóxicos y los materiales obtenidos de esta manera quedan esterilizados facilitando su aplicación biomédica (Hennink, W.E. & van Nostrum. C.F., 2001).

La interacción de la radiación gamma en los polímeros conduce a la formación de intermediarios muy reactivos: radicales libres, iones y moléculas excitadas. Estas especies generan diversas transformaciones químicas que dan como resultado cambios fundamentales en la estructura química y, por lo tanto, en las propiedades de los polímeros.

Durante la irradiación de una solución acuosa polimérica, la radiación es absorbida primeramente por el agua, lo cual genera radicales hidroxilo y otras especies reactivas (Figura 14).

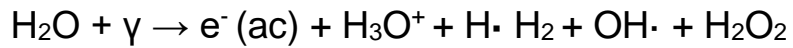


Figura 14. Reacción de Radiólisis del Agua.

Los radicales $\text{OH}\cdot$ y $\text{H}\cdot$ son las principales especies responsables por la formación de macroradicales¹⁰, los cuales pueden formarse en la cadena polimérica por escisión homolítica de los enlaces C-H. La Figura 15 demuestra el mecanismo de reacción propuesto para la formación de la red tridimensional de PVP, por primera vez propuesto en 1981.

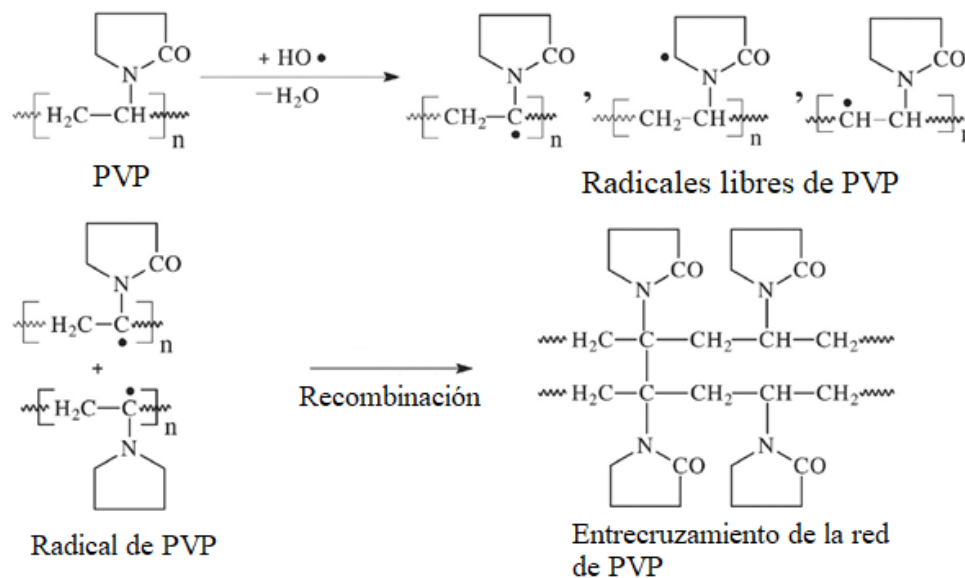


Figura 15. Mecanismo de reacción del entrecruzamiento de PVP por radiación Gamma (Imagen modificada de Demeter, M. y cols, 2016)

La recombinación de macroradicales en diferentes cadenas resulta en la formación de enlaces covalentes y finalmente en un entrecruzamiento. Dado que los macroradicales pueden reaccionar con el oxígeno, este proceso se realiza normalmente en una atmósfera inerte de argón o nitrógeno (Hennink, W.E. & van Nostrum. C.F., 2001).

¹⁰ En química orgánica, los macroradicales son macromoléculas que se comportan como radicales libres (Nicota, F. 2009).

El PVA y el PVP son ejemplos muy bien estudiados de polímeros que pueden entrecruzarse por radiación de alta energía. Las propiedades resultantes de estos hidrogeles, especialmente las características de hinchamiento y permeabilidad dependerán de la concentración del polímero y la dosis de radiación que se le aplique; en general la densidad del entrecruzamiento incrementa con concentraciones de polímero y dosis de radiación crecientes (Hennink, W.E.& van Nostrum. C.F., 2001).

A continuación, se describen algunos trabajos en donde se empleó la técnica por entrecruzamiento por radiación gamma.

Cabrera, J. y colaboradores trabajaron con PVA combinándolo con PVP. En este estudio se empleó PVA de peso molecular 70-100 kDa con grado de hidrólisis 99% y PVP de 1000-1500 kDa. Se prepararon soluciones acuosas de PVA y PVP a distintas concentraciones, entre 8 y 10%, las que fueron mezcladas en las siguientes proporciones de PVA/PVP: 25:75, 50:50 y 75:25. Se obtuvieron en total 45 muestras diferentes. Las diferentes mezclas se llenaron en recipientes de Poliestireno, fueron empaquetadas y selladas en bolsas de doble capa, impermeables al oxígeno, en atmósfera de N₂. Luego, las muestras fueron irradiadas a diferentes dosis, entre 10 y 30 kGy.

Los hidrogeles obtenidos luego de la irradiación fueron enjuagados con agua destilada y secadas a temperatura ambiente; mostraron buena transparencia, adhesividad a la piel, grado de hinchamiento y propiedades mecánicas. Las características físicas y mecánicas del hidrogel resultante dependen de la dosis de radiación, así como de la proporción del PVA y PVP.

En 2015, Swaroop, K. y colaboradores en esta ocasión, sintetizaron hidrogeles de Ag/PVA por radiación gamma para evaluar su actividad antimicrobiana, empleando PVA y nitrato de plata (AgNO₃), ambos de grado analítico. En este estudio se preparó una solución de PVA al 5% disolviendo 5 mg de PVA en 95 mL de agua destilada a 80° C manteniendo agitación constante por 4 horas. Por otro lado, para la preparación del hidrogel se añadieron 8.49 mg de AgNO₃ a la solución de PVA al 5% p/v.

Transfirieron 20 mL de solución de PVA y 20 mL de solución de Ag/PVA en cajas de Petri de 5 cm de diámetro. La dosis de radiación gamma fue de 25 kGy para el

entrecruzamiento del PVA. La reducción de iones Ag^+ a nanopartículas de plata y su encapsulamiento en la matriz de PVA tiene lugar durante este proceso.

Los hidrogeles obtenidos en este trabajo mostraron una eficiencia de absorción de fluidos considerablemente alta en los hidrogeles de Ag/PVA en comparación a los de PVA, adicionalmente demostraron actividad antibacteriana contra las cepas de *E. coli* y *S. aureus*.

De igual manera, se ha estudiado la incorporación de polímeros que potencien las propiedades del PVA y del PEG. Se cuenta con un antecedente de 2007, León, K. & Julio, S., trabajaron con hidrogeles de Quitosano/PVA embebidas en “Sangre de grado”¹¹ (*Croton lechleri*). En este trabajo, se prepararon soluciones de quitosano al 1% en ácido acético 0.1M y de PVA al 10 % en agua destilada a 80°C. Estas soluciones se mezclaron en una proporción de 4:6 (Quitosano/PVA), se transfirieron 20 mL de esta solución en placas Petri (125 mm de diámetro) y se empacaron en bolsas de polietileno para ser irradiadas a 15 kGy. Cuando se emplea la radiación para obtener hidrogeles de quitosano, durante la radiación, los radicales $H\cdot$ y $OH\cdot$ resultantes de la radiólisis del agua pueden provocar la degradación del quitosano.

Las películas fueron enjuagadas con agua destilada y secadas a temperatura ambiente durante cuatro días. Por otro lado, se disolvió 0.1 g de Sangre de grado y se disolvió en 10 mL de solución hidroalcohólica al 10%. En esta solución, se introdujeron cuadros de 3 x 3 cm de las películas Quitosano/PVA. Después de la inmersión y secado a temperatura ambiente, la textura del hidrogel fue lisa y brillante.

Las películas embebidas en la solución hidroalcohólica mostraron un halo de inhibición bien marcado frente a *S. aureus*.

En 2016, Demeter, M. y colaboradores trabajaron con hidrogeles de Colágena-PVP. Estos hidrogeles fueron sintetizados en ausencia de oxígeno usando PVP de alto peso molecular y colágena Tipo I. La colágena Tipo I al 2.1% se obtuvo a partir de piel de

¹¹ Resina que se obtiene de la planta *Croton lechleri*. Es empleada en la medicina tradicional en el tratamiento de úlceras estomacales, gastritis crónicas, cirrosis al hígado, y como cicatrizante de heridas internas y externas.

becerro y su peso molecular promedio fue de 300 kDa. Las soluciones de PVP al 5% p/v se obtuvieron con la disolución de 5 g PVP en 95 mL de agua desionizada a 80°C con agitación constante.

Para preparar la solución de Colágena-PVP se mezclaron volúmenes iguales de colágena al 2.1 % y de PVP al 5 % con agitación a temperatura ambiente hasta homogeneizar. Las dosis de radiación fueron en un rango de 5-50 kGy.

En un estudio realizado en 2018, el equipo de Choipang C. trabajó con hidrogeles de PVA cargados con nanopartículas de Ciprofloxacino/PLGA¹² específicamente para tratar UPPs. Se evaluaron diferentes concentraciones de CIP 6.25 mg/mL, 39 mg/mL y 244 mg/mL, cada muestra de CIP fue añadida a una solución PLGA (250 mg en 5 mL de Diclorometano); las nanopartículas obtenidas fueron secadas por congelamiento y se mantuvieron a 4 °C.

La solución de PVA fue de 10% (v/v) en agua destilada con agitación constante y a 90 °C; se añadieron 0.3 g de nanopartículas de cada una de las concentraciones de CIP/PLGA a 10 mL de la solución de PVA. Para el entrecruzamiento se emplearon bolsas de nylon cerradas aplicando una dosis de radiación de 25 kGy de radiación gama.

En este trabajo, no solamente se estudió el comportamiento del hidrogel, sino la liberación del ciprofloxacino. Los hidrogeles que mostraron propiedades antimicrobianas aceptables y baja citotoxicidad fueron los que contenían 244 mg de CIP/PLGA, dosis en la cual el hidrogel se considera apropiado para su aplicación en el tratamiento de UPPs.

En ese mismo año, Baljit, R. trabajó con un hidrogel de PVP, PVA, goma acacia (GA) y goma tragacanto (GT) cargados con gentamicina. Los hidrogeles obtenidos variaron en su contenido de goma arábica (1-5% p/v).

Antes comenzar la reacción, se agitó la solución de PVA y PVP ambas al 6% p/v a 90 °C durante 1 h. Posteriormente se mezcló la goma tragacanto al 4% p/v con las diferentes concentraciones de goma arábica; cada una de las soluciones de PVA/PVP, GT/GA (1-

¹² Ácido poli(láctico-co-glicólico).

5%) y sulfato de gentamicina se mezclaron durante 2 horas. Cada mezcla final fue vertida en cajas de Petri que contenían glicerol al 2% y fueron irradiadas a una dosis de 27.3 kGy.

La goma acacia y la goma tragacanto exhiben actividad antioxidante, la cual también es beneficiosa para el proceso de curación de heridas, debido a que pueden contrarrestar los efectos destructivos de los radicales libres generados en las lesiones. De tal manera, en este estudio se evalúa la capacidad antioxidante de los hidrogeles sintetizados con dos métodos diferentes; en el primero se empleó el reactivo de Folin-Ciocalteu y el segundo el 2,2-Difenil-1-Picrilhidrazilo (DPPH).

5.3 Hidrogeles y apósitos convencionales

Con la información recopilada se puede establecerse por qué emplear hidrogeles en el tratamiento de heridas.

Los hidrogeles pueden cargarse con antimicrobianos o diseñarlo con polímeros con esta propiedad. No obstante, el uso de algunos antimicrobianos puede impactar de manera adversa en la actividad celular por lo tanto su uso debe ser restringido y reservado para indicaciones específicas (Vowden, K. & Vowden, P, 2017).

Emplear la radiación Gamma y *Freezing-Thawing* permite fabricar un producto puro y no contaminado con agentes entrecruzantes tóxicos, además de que los materiales empleados en su fabricación resultan menos costosos. En el caso de la radiación Gamma el material obtenido queda esterilizado en el mismo proceso de fabricación y la aplicación de radiaciones ionizantes es segura para el humano y el medio ambiente.

Los hidrogeles son adecuados para utilizar sobre una herida seca o necrótica ya que rehidratan el tejido y mejoran el *debridamiento autolítico*. Los recubrimientos de hidrogeles son no reactivos, permeables a metabolitos, no irritantes y refrescan la superficie de la herida, lo cual podría producir como consecuencia una disminución del dolor y alta aceptabilidad para el paciente. Su alta porosidad promueve la migración celular y su naturaleza esponjosa previene que se acumule el fluido en la herida (Hixon, K.R. y cols, 2017).

El hecho de que no sean adherentes representa una ventaja sobre un apósito convencional, ya que no causa disrupción de la herida cuando es removido.

Tras la síntesis de cada hidrogel, por el método de elección, siempre le seguirán una serie de pruebas que evalúen sus propiedades, especialmente si su uso pretende ser destinado al tratamiento de heridas. Existen ciertos métodos de caracterización que permanecen constantes en los experimentos con nuevos hidrogeles; dichas pruebas se describen en la siguiente sección.

6. Caracterización de los hidrogeles

Las características que deben ser medidas en los hidrogeles para evaluar su potencial como alternativa terapéutica en el tratamiento de heridas son tales como grado de hinchamiento, actividad antimicrobiana y biocompatibilidad (Kamoun, E.A. y cols, 2013), además de analizar sus características fisicoquímicas, como la absorción, la morfología, las interacciones químicas, entre otras.

Las técnicas más comúnmente empleadas son: Espectroscopía Infrarroja con Transformada de Fourier (FT-IR), Microscopía Electrónica de Barrido (MEB) y Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB) (Ramírez, A. y cols 2016), entre otras. A continuación, se describen las técnicas comúnmente empleadas en la caracterización de los hidrogeles.

6.1 Espectroscopía Infrarroja con Transformada de Fourier (FT-IR)

La FT-IR es una técnica empleada para obtener la huella dactilar molecular de una muestra que absorbe la onda infrarroja de acuerdo con los enlaces químicos, proporcionando información sobre la estructura específica de biomoléculas como lípidos, proteínas, carbohidratos y ácidos nucleicos, a través de una serie de bandas identificables de grupos funcionales en la región electromagnética del infrarrojo medio. La absorción de radiación en el infrarrojo se limita en gran parte, a especies moleculares para las cuales existen pequeñas diferencias de energía entre los distintos estados vibracionales y rotacionales. Es importante que exista un cambio neto en el momento dipolar como consecuencia de su movimiento de vibración o de rotación, para que la molécula absorba radiación en el infrarrojo (Mata, M.M. y cols, 2016).

Esta técnica es utilizada frecuentemente para estudiar y verificar la incorporación de monómeros a la estructura de hidrogeles, la misma permite observar la presencia de los grupos funcionales característicos de cada monómero. Para preparar el xerogel¹³ se emplea el método de la pastilla de KBr (Ramírez, A., y cols, 2016).

¹³Se refiere al tipo de gel en su forma sólida que son preparados por medio del lento secado a temperatura ambiente (Scherer, G.W., 2001).

A continuación, se muestra un espectro de IR del trabajo publicado por Elbadawy A. Kamoun y sus colaboradores (Figura 15) con la finalidad de ejemplificar el uso de la técnica de FT-IR para evaluar la incorporación de PVA y el Alginato en el hidrogel.

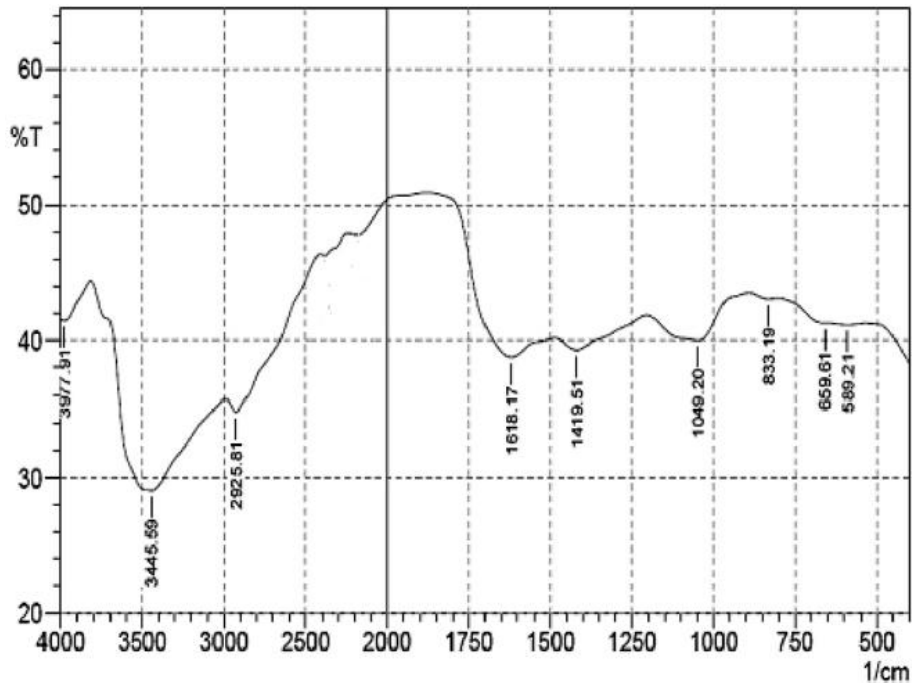


Figura 16. Espectro FT-IR del xerogel PVA-Alginato obtenido mediante el entrecruzamiento por el método de *freeze-thawing* (Kamoun, E.A. y cols, 2013).

Como se puede observar, el espectro exhibe bandas de absorción características para grupos hidroxilo ($-\text{OH}$) a 3445 cm^{-1} y grupos carboxílicos ($-\text{COOH}$) a 1419 cm^{-1} , revela claramente los principales picos asociados con los criogeles de PVA, por ejemplo, se puede observar fácilmente la banda amplia de estiramiento del alquilo (C-H) a los 2925 cm^{-1} , las típicas bandas anchas en $3650\text{--}3590\text{ cm}^{-1}$ del grupo ($-\text{OH}$) para el alcohol libre sin reaccionar y bandas de estiramiento del hidrógeno unidas al oxígeno entre $3590\text{--}3200\text{ cm}^{-1}$. El enlace de hidrógeno entre los grupos $-\text{OH}$ a los 3445 cm^{-1} puede ocurrir entre las cadenas de PVA debido a las altas fuerzas hidrofílicas (Mansur, H.S. y cols, 2004).

La presencia de un pico agudo de absorción se observó entre $1150\text{--}1050\text{ cm}^{-1}$, esta banda de estiramiento se ha utilizado como un indicador de la estructura de PVA, porque es un polímero sintético semicristalino capaz de formar algunos dominios en función de

varios parámetros del proceso, como el número de ciclos de congelamiento y descongelamiento, el peso molecular y la concentración del PVA empleado.

Además, se encontró una banda de estiramiento en $1549\text{--}1453\text{ cm}^{-1}$ grupos de -CH_2 que se consideran como grupos de características para la estructura química del polímero de mezcla de PVA y PVA-SA. Todos los últimos picos de estiramiento mencionados se detectaron en la estructura del polímero de mezcla de PVA y PVA-SA.

En el estudio de María Demeter y su equipo emplearon (2016) la técnica de FT-IR no sólo para evaluar la estructura de los hidrogeles sintetizados con diferentes dosis de radiación (0 kGy-50 kGy), sino también permitió evaluar la integridad de la molécula de colágena posterior a la radiación comparándola con el espectro IR de colágena pura.

Para determinarlo se emplean la proporción de la intensidad de los picos que muestra la amida III (1240 cm^{-1}) con la intensidad del pico a los 1450 cm^{-1} . En este caso la porción $1240\text{ cm}^{-1}/1450\text{ cm}^{-1}$ en el espectro de colágena pura fue de 1.09. Cuando la mezcla Colágena-PVP fue irradiada esta proporción decrece conforme aumenta la dosis de radiación, obteniendo un valor mínimo a los 50 kGy de 0.79 y un valor máximo de 0.96 a los 5 kGy. Lo que sugiere que algunas estructuras de la triple hélice de la estructura de colágena fueron dañadas.

6.2 Microscopía Electrónica de Barrido (MEB)

En la década de 1920 diversos descubrimientos comprobaron que un haz de electrones acelerados en el vacío, además de recorrer trayectorias rectas, se comportaba también como una onda similar a la luz visible caracterizada por una longitud de onda 100.000 veces más pequeña (Ipohorski, Miguel & Bozzano, P.B., 2013).

El fundamento de la microscopía electrónica de barrido (MEB) es precisamente irradiar una muestra con un haz de electrones de alta energía de tal manera que las señales resultantes de las interacciones entre el haz con la materia sean detectadas y procesadas. Estas interacciones pueden proporcionar información sobre morfología, composición y estructura (Ipohorski, Miguel & Bozzano, P.B., 2013).

La MEB consiste en un cañón electrónico en una columna de alto vacío en la cual se genera el haz de electrones de alta energía. Este haz es focalizado sobre la muestra

analizada. Los detectores registran las señales originadas por la interacción entre el haz de electrones y la muestra, que son procesadas y visualizadas en el sistema final de observación (monitor o pantalla de computadora). El cañón electrónico es el primer componente de la columna del microscopio y es el que produce el haz de electrones. Consta de un filamento emisor de electrones que son luego acelerados por un ánodo polarizado positivamente a una tensión variable. La parte final de la columna del microscopio electrónico es la cámara con cierre de vacío que contiene la platina donde se coloca la muestra, En esta cámara se colocan los detectores para registrar las distintas señales emitidas por la muestra (Pereira da Silva & Ferri, F.A., 2017).

Se pueden obtener así imágenes de todo tipo de materiales estructurales o de material biológico con un mínimo de preparación previa, para esto solamente es necesario asegurar que las muestras sean limpias, secas, resistentes al alto vacío del instrumento y buenas conductoras eléctricas. Si se trata de observar un material no conductor, normalmente se recubren las muestras con una delgada capa metálica, p.ej. oro, o desecando previamente las muestras que tuviesen altos contenidos de vapor de agua (Ipohorski, Miguel & Bozzano, P.B., 2013).

Por lo tanto, para la observación de una muestra de hidrogel mediante MEB convencional se exige que cumpla con estas propiedades, entre ellas, la de ser conductora y deshidratada (Urbina, C. y cols, 2016).

La muestra puede secar mediante métodos como secado por congelamiento o por punto crítico, esta técnica consiste en deshidratar un material basado en el concepto de que, para un gran número de líquidos, dos de sus fases están en equilibrio y no existe interfase entre ellas, por lo que no hay tensión superficial: esto ocurre a ciertos valores de presión y temperatura y es conocido como el punto crítico (Urbina, C. y cols, 2016).

La MEB técnica es muy útil ya que permite determinar la influencia de los parámetros del proceso de síntesis en el tamaño de poro y morfología del hidrogel, ya sea concentración de polímero(s), ciclos de congelamiento, dosis de radiación o incluso cuando un elemento es añadido; como en el caso de los hidrogeles en donde se incorpora Ag, factores de crecimiento entre otros.

Tal como se puede observar en la MEB del Criogel de PVA/Dextrano cargado con Gentamicina (Fig. 17) se puede observar que con la adición del Dextrano se obtienen hidrogeles más homogéneos, posiblemente porque favorece la cristalización de PVA. Por otro lado, se puede observar que la adición del antibiótico no afecta la estructura de manera considerable.

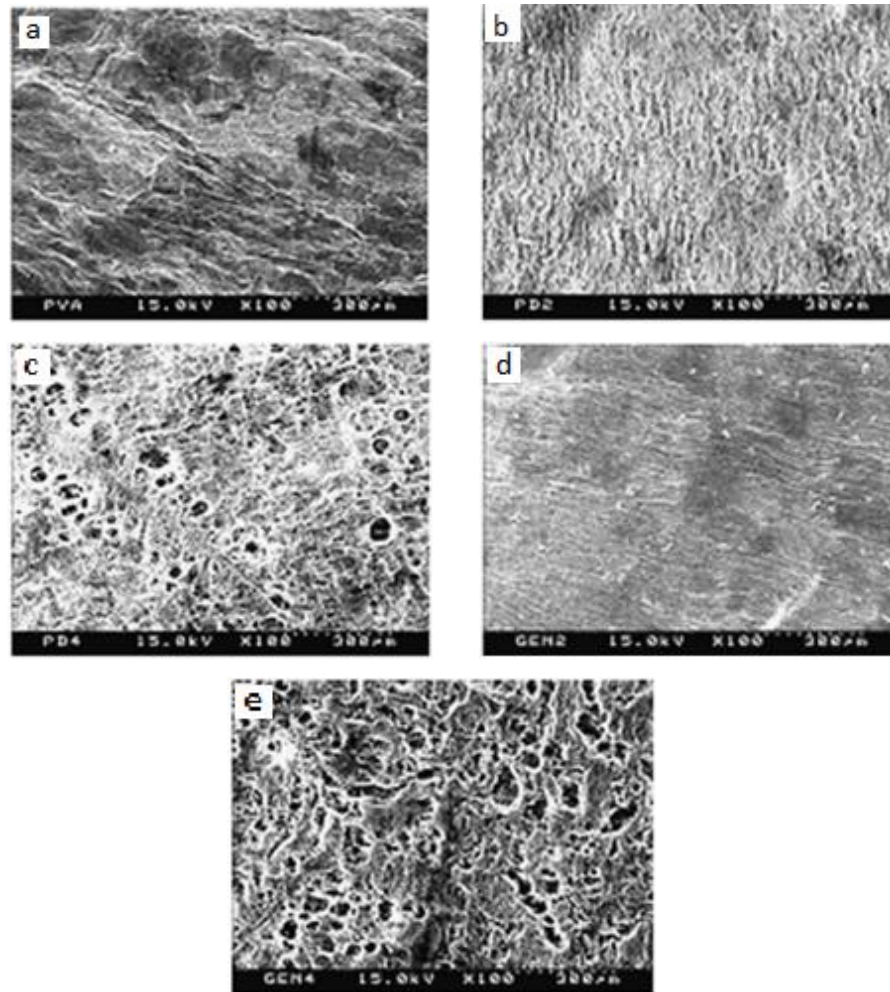


Fig. 17. MEB de los hidrogeles de PVA/Dextrano + Gentamicina; a) Criogel de PVA; b) Criogel con 0.56% de Dextrano sin antibiótico; c) Criogel con 1.13% de Dextrano sin antibiótico; d) Criogel 0.56% de Dextrano y 0.1% de Gentamicina; e) Criogel con 1.13% de Dextrano y 0.1% de Gentamicina (Imagen modificada de Hwang M. y cols, 2010).

En la figura 18, las MEB obtenidas del hidrogel con 3% de goma acacia, concentración a la cual se determinó que era la concentración óptima; en este estudio se empleó una variante denominada Crio-MEB.

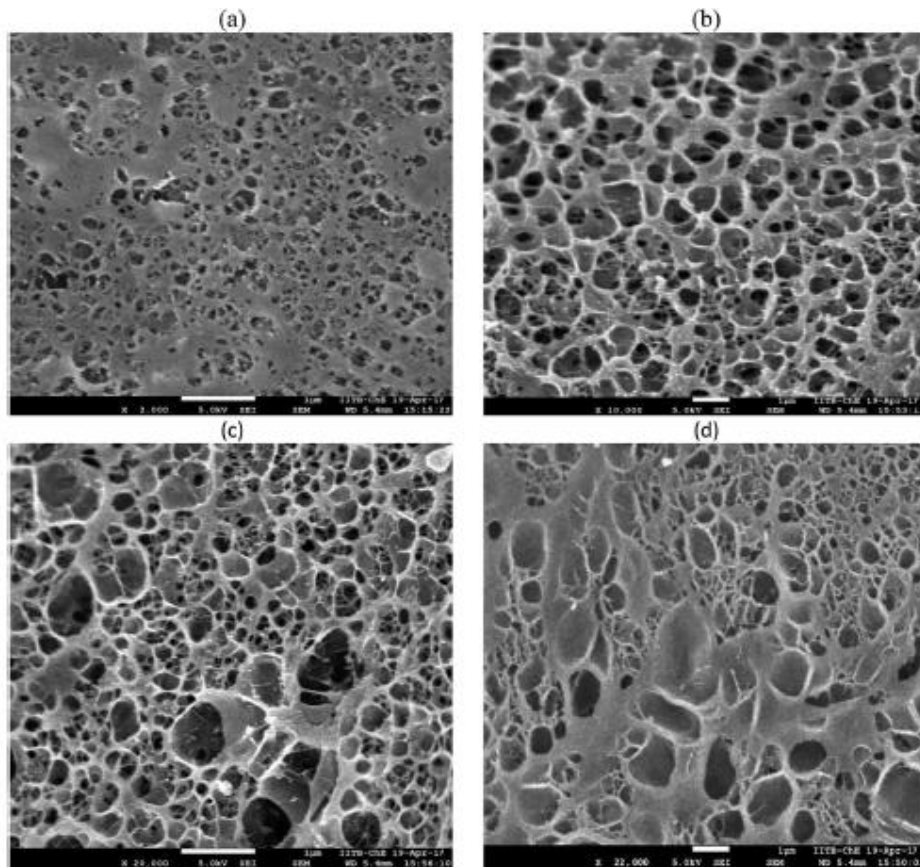


Figura 18. Crio-MEB del hidrogel PVA-PVP-GT-GA (3%). (a) x 2000 (b) x 10000 (c) 20000 and (d) x 22000 (Imagen modificada de Rajnesh, B.S, 2018).

Las imágenes revelan una estructura tridimensional con poros interconectados. La importancia en esta determinación recae en que, como alternativa terapéutica, un hidrogel requiere poseer una estructura porosa que permita la absorción de fluidos y que pueda dar soporte al crecimiento celular, así como ser permeable al oxígeno y al vapor de agua.

El tamaño del poro y la estructura de su superficie son parámetros que determinan si el hidrogel es adecuado o no para aplicarlo en heridas.

6.3 Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB)

La Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB) es una técnica termoanalítica que es utilizada para el estudio de los hidrogeles, debido a que las transiciones térmicas están íntimamente ligadas a su estructura y a su comportamiento. Con esta técnica pueden medirse los cambios de masa y efectos térmicos en los hidrogeles, en función de la temperatura (Ramírez, A. y cols 2016).

La determinación de la temperatura de transición vítrea (T_g) es una de las aplicaciones importantes de la CDB. Las propiedades físicas de un polímero sufren cambios drásticos en su T_g , en donde el material pasa de un estado vítreo a uno flexible. En la transición vítrea, el polímero experimenta cambios en el volumen y la expansión, el flujo de calor y la capacidad calorífica. La CDB mide fácilmente el cambio en la capacidad calorífica (Koshy, O. y cols, 2018).

La CDB convencional consiste en calentar de una forma constante y uniforme una muestra, así como una sustancia de referencia que no sufra ningún cambio en el intervalo de temperaturas que se estudia. Si la muestra no sufre ningún cambio físico ni químico, la cantidad de calor que se aporta a la muestra y a la referencia son iguales y la temperatura de los dos también. En el momento en que se produce un cambio en la muestra habrá un desprendimiento o absorción de calor que producirá una diferencia de temperatura entre la muestra y la referencia. Cuando esto sucede el equipo proporciona una cantidad de calor extra para igualar las temperaturas (la cantidad de calor será igual a la absorbida o desprendida de la muestra) y entonces mide ese aporte extra de energía (Drzezdzon, J. y cols, 2018).

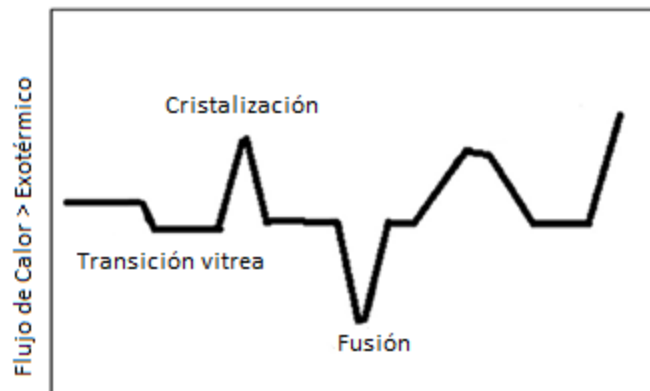


Figura 19. Ejemplo de un termograma que muestra los cambios que pueden encontrarse en un estudio de CDB: T_g , Cristalización, Fusión (Imagen modificada de Koshy, O. y cols, 2017).

La información que se puede obtener a partir de un termograma (Figura 19) es la siguiente: la naturaleza de la reacción, si es exotérmica o endotérmica, la cantidad de calor absorbido o desprendido en la transición, la velocidad a la que se produce la transición y la temperatura a la que tiene lugar la transición.

Tomando como referencia la línea basal, todos los procesos que se produzcan por encima de ésta serán procesos exotérmicos y las curvas que desciendan son representación de procesos endotérmicos.

6.4 Grado de hinchamiento

El grado de hinchamiento indica la capacidad de almacenar líquido del hidrogel, y esta característica es muy importante ya que les confiere a estos materiales la propiedad de ser superabsorbentes permitiéndoles retener una mayor y diversa cantidad de líquidos (Urbina, C. y cols, 2016).

El proceso de hinchamiento de un hidrogel es un proceso complejo que comprende ciertas etapas.

- En la primera etapa, el grupo polar hidrofílico del hidrogel es hidratado por el agua, los cuales forman enlaces primarios.
- En la segunda etapa, el agua también interactúa con los grupos hidrofóbicos, mediante enlaces secundarios. Los enlaces primarios y secundarios forman el total de los enlaces con el agua.
- En la tercera etapa, la fuerza impulsora ósmótica que tiende a una disolución infinita de la red es resistida por el entrecruzamiento físico o químico, por lo que el agua es absorbida.

El agua absorbida en el hinchamiento de equilibrio llena los espacios entre la red o cadenas y el centro de los grandes poros. La cantidad de agua absorbida por un hidrogel depende de la temperatura y de interacciones específicas entre las moléculas de agua y las cadenas del polímero que pueden ser explicadas por la teoría de Flory -Huggings.

La relación de entrecruzamiento es uno de los factores más importantes que afectan el hinchamiento de los hidrogeles. Los hidrogeles muy entrecruzados tienen una estructura más compacta y se hinchan menos comparándolos con el mismo hidrogel con un entrecruzamiento menor

Es posible medir la rapidez con la que un hidrogel llega a su máximo hinchamiento, (Hinchamiento límite), con la relación anterior realizando mediciones en intervalos regulares de tiempo del hidrogel hinchado. Esta rapidez de hinchamiento es el tiempo en

el que el hidrogel alcanza el equilibrio. El hinchamiento de un hidrogel entrecruzado es comúnmente descrito como una cinética de primer orden.

Para los estudios de hinchamiento, primeramente, las pastillas de polímero en estado xerogel son pesadas y luego son sumergidas en agua desionizada. El estudio se realiza determinando el incremento de peso de las pastillas en función del tiempo, empleando una balanza analítica; el seguimiento se realiza hasta cuando no se presenten variaciones considerables en el peso la pastilla, punto en el cual se alcanza el equilibrio de hinchamiento. Mediante este método se estudia la cinética de hinchamiento, es posible realizarlo a diferentes temperaturas y diferentes pH (Muñoz, G.A. & Zuluaga F., 2009).

La medición del grado de hinchamiento de los hidrogeles puede ser medido de forma gravimétrica con la siguiente relación: La cantidad de líquido retenido dentro de cada hidrogel se determinó mediante el grado de hinchamiento (W).

$$\text{Hinchamiento (\%)} = \frac{W_s - W_d}{W_d} \times 100$$

Donde W_d y W_s son las masas del hidrogel seco (*dried*) e hinchado (*swollen*) respectivamente.

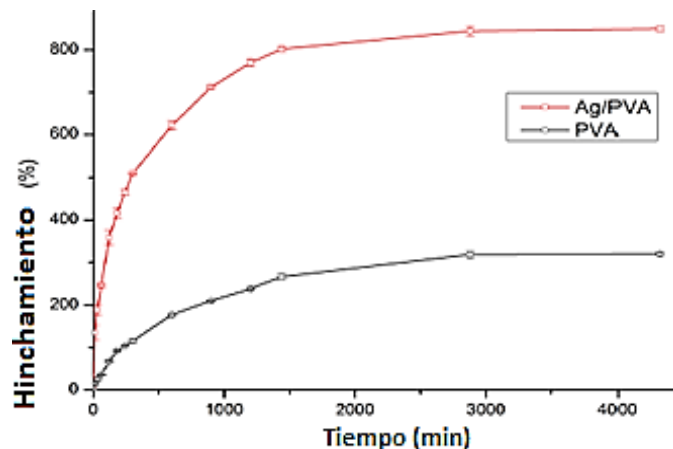


Figura 20. Curvas de Grado de hinchamiento de hidrogeles PVA y Ag/PVA por entrecruzamiento por radiación gamma en función del tiempo en inmersión en agua (Swaroop, K. y cols, 2015).

La Figura 20 es un ejemplo de la determinación del grado de hinchamiento; en el estudio en donde se sintetizaron hidrogeles de PVA y Ag/PVA; ambas muestras alcanzaron el equilibrio a los 3,000 minutos, tiempo en el cual el grado de hinchamiento del hidrogel

Ag/PVA fue notablemente mayor, alcanzando un 850 % comparado con el hidrogel de PVA.

En la Figura 21 se pueden observar las curvas de cada uno de los hidrogeles sintetizados con diferentes dosis de radiación (5 kGy, 10 kGy, 25 kGy y 50 kGy), para ello se empleó agua desionizada.

Los hidrogeles alcanzaron el equilibrio a los 700 minutos con un grado de hinchamiento de hasta 2000%, se puede apreciar que éste decrece a mayores dosis de radiación absorbidas, lo que sugiere que la densidad del entrecruzamiento aumenta conforme aumenta la radiación (Demeter M. y cols, 2016) reduciendo el espacio disponible entre las cadenas para el agua.

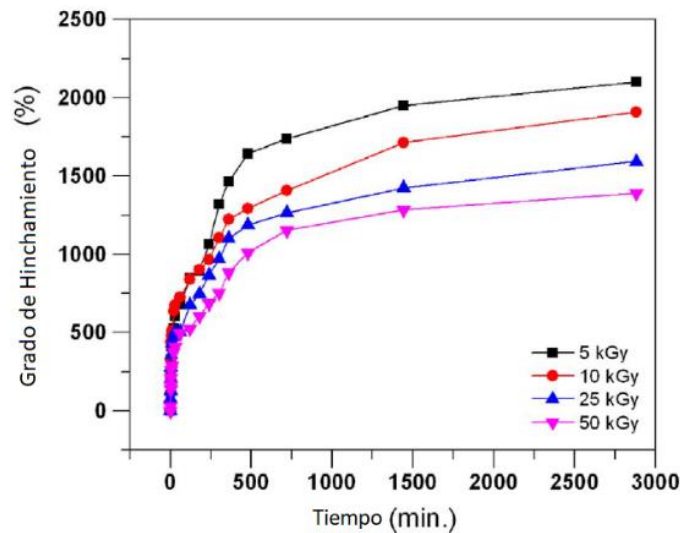


Figura 21. Curvas de Grado de hinchamiento de hidrogeles Colágena-PVP. (Imagen modificada de Demeter M. y cols, 2016).

De tal manera, la determinación del grado de hinchamiento de un hidrogel puede arrojar información, además de su capacidad de absorción, como la estructura de la red y calcular la densidad del entrecruzamiento.

6.5 Actividad antimicrobiana

Existen diversos métodos reportados que permiten determinar la actividad antimicrobiana. En la mayoría de los estudios se depositan películas del hidrogel estudiado en placas que han sido previamente inoculadas con cepas patogénicas.

En el trabajo de hidrogeles de PVA/Ag sintetizados mediante radiación gamma de Swaroopa, K. y colaboradores se empleó el método de difusión usando dos cultivos

bacterianos, gram negativo y gram positivo: *E. coli* y *S. aureus*, respectivamente. En este ensayo la estreptomycinina se utilizó como control positivo contra las cepas bacterianas.

Se tomaron 200 μ L de cada uno de los cultivos de 24 h y se depositaron en 20 mL de caldo nutritivo estéril y se incubó cada preparación durante 5 h a 37° C con el objetivo de estandarizar el cultivo de 10⁵ UFC/mL. Los cultivos se extendieron en placas de agar Muller-Hinton. Se empleó un juego de hidrogeles de PVA y de PVA/Ag de aproximadamente 3 g que se cortaron en forma cilíndrica y se cargaron en los pocillos de forma individual y aséptica antes de la determinación de la actividad antibacteriana.

Los hidrogeles de PVA no mostraron un efecto antibacteriano *in vitro* en ambas bacterias. Los halos de inhibición para *E. coli* y *S. aureus* en las placas que contenían los hidrogeles de PVA/Ag revelan que estos poseen una potencial actividad antibacteriana dado que se ha comprobado que la Ag por sí sola ha demostrado ser un agente antibacteriano. La placa con *E. coli* mostró un halo de inhibición (21.8 ± 0.83) con mayor diámetro que el de *S. aureus* (16.6 ± 2.60).

Por otro lado, para evaluar la actividad antimicrobiana de los hidrogeles de doble capa de PVP-I/Gelatina se equilibraron películas 1 cm² en PBS para después ser depositadas en placas de agar previamente incubadas con cepas patogénicas de *S. aureus* y *S. epidermidis*, bacterias Gram positivas más comunes encontradas en la piel (Priya, A. y cols, 2016). Se incubaron el juego placas con hidrogeles de PVA-I y PVA-I/Gelatina a 37° C durante 24 h. Después de la incubación la zona de inhibición se midieron los halos de inhibición.

El hidrogel de PVP-I demostró tener actividad inhibitoria (1.7 ± 0.1 cm) suficiente ante ambas cepas mientras que la zona de inhibición del hidrogel PVP-I/Gelatina (2 ± 0.2 cm) lo que sugiere que el yodo tiene la capacidad de difundir del hidrogel de PVP-I hasta la segunda capa de hidrogel de Gelatina.

Cabe señalar que se emplea *S. aureus* debido a que es la bacteria que comúnmente se encuentra en la piel como flora habitual y por lo tanto en heridas infectadas, por otro lado *S. epidermidis*, aunque generalmente no es patogénica, si lo es para pacientes inmunocomprometidos o a aquellos que recibieron un implante quirúrgico (Priya, A. y cols, 2016).

6.6 Biocompatibilidad

De acuerdo con el apéndice informativo “Pruebas de Biocompatibilidad” de la FEUM la biocompatibilidad se refiere a *“la tendencia de los dispositivos médicos para permanecer inertes biológicamente durante la permanencia de su contacto con el organismo”*. Las pruebas de biocompatibilidad referenciadas están diseñadas para detectar las características físicas o químicas inespecíficas, biológicamente reactivas, de los dispositivos médicos o los materiales utilizados en su construcción.

En el capítulo de Métodos Generales de Análisis para Dispositivos Médicos del Suplemento para Dispositivos Médicos de la FEUM se incluye una sección de Pruebas biológicas que son indicadas como requisitos de carácter obligatorio en diferentes monografías de este Suplemento (Tabla 14).

Tabla 14. Pruebas de evaluación en dispositivos médicos (Suplemento para Dispositivos Médicos de la FEUM, 2017).

Clasificación del dispositivo médico por:			Efecto biológico									
Categoría	Naturaleza del cuerpo	Duración del contacto	Citotoxicidad	Sensibilización	Irritación o reactividad intracutánea	Toxicidad sistémica aguda	Pirogenicidad	Toxicidad subaguda/subcrónica	Genotoxicidad	Implantación	Toxicidad crónica	Carcinogenicidad
			Contacto	A, B o C								
Dispositivos de superficie	Piel intacta	A	x	x	x							
		B	x	x	x							
		C	x	x	x							
	Membrana mucosa	A	x	x	x							
		B	x	x	x	O	O	O		O		
		C	x	x	x	O	O	X	X	O	O	
	Superficie lesionada o afectada	A	x	x	x	O	O					
		B	x	x	x	O	O	O		O		
		C	x	x	x	O	O	X	X	O	O	O

A= Contacto limitado (menor o igual a 24 horas)

B= Contacto prolongado (mayor de 24 horas a 30 días)

C= Contacto permanente (mayor de 30 días)

X= ISO 10993-1:2009 criterios de valoración recomendadas para la evaluación*

O= La FDA recomienda criterios de valoración adicional para la evaluación*

En este apéndice se indica con carácter de informativo la Tabla 1 como una guía para la identificación de pruebas y procedimientos para evaluar la biocompatibilidad de los dispositivos médicos y sus materiales en función del tipo y duración del contacto con el organismo. Esta información está basada en el estándar ISO 10993-1 Biological evaluation of medical devices Part 1: Evaluation and testing within a risk management (Evaluación biológica de dispositivos médicos Parte 1: Evaluación y pruebas dentro de una gestión de riesgos).

6.8 Hidrogeles como insumos para la salud

Los hidrogeles pertenecen al listado de insumos para la salud que son considerados como de bajo riesgo para efectos de obtención del registro sanitario (Secretaría de Salud, 2011).

Así mismo, de acuerdo con la NOM-241-SSA1-2012 *Buenas prácticas de fabricación para establecimientos dedicados a la fabricación de dispositivos médicos* y con la NOM-137-SSA1-2008 *Etiquetado de dispositivos médicos*, para la obtención de su registro sanitario y por ende su comercialización, se tiene que demostrar el control de los aspectos críticos de operaciones particulares como instalaciones, equipos, sistemas críticos que impacten en la calidad del dispositivo médico; estos deben estar calificados y los procesos de producción, métodos de limpieza y analíticos deben validarse.

El área de terapia avanzada, en la cual los hidrogeles forman parte, representa alrededor de \$7.1 mil millones en el mercado e incrementa a una tasa anual del 8.3% conforme las crecientes demanda (Gupta, A. y cols, 2018).

Siguiendo cifras de *Global Trade Atlas*, en 2014 México exportó 7,699 millones de dólares, ubicándose como el noveno exportador de dispositivos médicos a nivel global, el primer exportador en América Latina y el principal proveedor de Estados Unidos. Los principales productos exportados del sector fueron instrumentos y aparatos de medicina,

cirugía, odontología o veterinaria, los cuales representaron 76% de las exportaciones mexicanas de dispositivos médicos (PROMEXICO, 2016).

En términos de comercio mundial de dispositivos médicos México fue:

- El 2º exportador mundial de agujas tubulares de sutura.
- El 4º exportador mundial de instrumentos y aparatos de medicina, cirugía, odontología o veterinaria.
- El 5º de jeringas, catéteres, cánulas e instrumentos similares.

Con esta información, cabe la posibilidad de la producción de hidrogeles a bajo costo que puedan cubrir las necesidades actuales en materia de salud de la población, no sólo mexicana, sino a nivel mundial.

Conclusiones

Esta revisión permite ubicar la situación del tratamiento de las heridas como problema de salud pública en los sistemas de salud en México. Es cierto que, debido a su importancia clínica, se han implementado estrategias que mitiguen el problema de salud pública, sin embargo, aún siguen sin ser suficientes para cubrir la demanda.

Por otro lado, también es importante destacar que la falta de la cultura de la prevención en nuestro país se refleja en las cifras de padecimientos que van en aumento, como hipertensión, obesidad y, especialmente, la diabetes cuyas complicaciones potencialmente derivan en heridas crónicas.

Se presentaron alternativas terapéuticas que existen actualmente, no obstante, siempre es importante considerar la situación económica del paciente, debido a que algunas terapias e insumos resultan costosos; por lo tanto, el abordaje de cada individuo y cada herida deberá siempre ser el adecuado y fundamentado por el personal de salud, con el fin de causar el menor dolor e incomodidad o que la elección del tratamiento resulte contraproducente.

Los estudios revisados demuestran que es posible moldear hidrogeles con características propias del apósito ideal. Los métodos de entrecruzamiento de polímeros son diversos, no obstante, los que se abordan en esta revisión (Radiación Gamma y Freezing-Thawing) ya que ofrecen diversas ventajas entre las cuales se debe destacar la ausencia de productos tóxicos resultantes del entrecruzamiento, bajo costo, biocompatibilidad y buena actividad antimicrobiana.

Los resultados, en conjunto, de la caracterización permiten determinar cambios dimensionales del material, así como establecer los cambios morfológicos que se derivan de las interacciones con el agua y la determinación del tamaño de los poros, en función de los parámetros del proceso.

Las variables observadas por microscopía tienen relación directa y explican las propiedades macroscópicas que exhibe el material; así como la CDB, determinación del grado de hinchamiento, actividad antimicrobiana y biocompatibilidad, entre otras más específicas, permiten sustentar las aplicaciones médicas de los hidrogeles, sobre todo porque su comercialización requiere de un control en la fabricación y mantener estándares de calidad, seguridad, eficacia, efectividad y funcionalidad para su uso.

Referencias

- Allan, I.U. et al. (2016). An in vitro evaluation of fibrinogen and gelatin containing cryogels as dermal regeneration scaffolds. *Biomaterials Science*; 4(6). 1007-1014.
- Aranaz, J.M., et al. (2011). Diseño del estudio IBEAS: prevalencia de efectos adversos en hospitales de Latinoamérica. *Revista de Calidad Asistencial*; 26(3). 194-200.
- Aranda, J.M. et al. (2006). Valoración y cuidado de pacientes con heridas crónicas dolorosas. *Guía de consulta (Versión Española)*. Coloplast®. 3-7.
- Arredondo, P.A. & Londoño, L.M. (2009). Hidrogeles, Potenciales biomateriales para la liberación controlada de medicamentos. *Revista Ingeniería Biomédica*; 3(5). 83-94.
- Arroyo, M.T. (2014). Clínica de heridas y estomas, una propuesta de enfermería especializada. [Versión electrónica]. *Revista de Enfermería Neurológica del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía*,13(1). 31-32.
- Aspiroz, C. et al. (2016). Terapia fotodinámica con azul de metileno en úlceras cutáneas infectadas con *Pseudomonas aeruginosa* y *Fusarium spp.* *Actas, Dermo-Sifiliográficas*, 108(6). e45-e48.
- Avendaño, R.G., López, M.A. & Palou, E. (2013). Propiedades del alginato y aplicaciones en alimentos. *Temas Selectos de Ingeniería de Alimentos*. Universidad de las Américas Puebla. 87-96.
- Baljit, R. (2018). Gamma radiation synthesis and characterization of gentamicin loaded polysaccharide gum based hydrogel wound dressings. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*; 47. 200-208.
- Bárcenas, A.E., Flores, M.V. & Oros, R., (2018). Efectos del hidrogel polietilenglicol diacrilato quitosano sobre la evolución de herida traumática en ratones CD1 sanos y diabéticos. *Memorias Del XLI Congreso Nacional De Ingeniería Biomédica*; 5(1). 314-317.
- Benavides, J. (2008). Reparación de heridas cutáneas. *Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica*; 16(1). 29-35.
- Benedí, J. & Romero, C. (2006). Apósitos: Revisión. *Farmacia Profesional*; 20(6). 52-56.

- Buendía, A., Mazuecos, J. & Camacho, F.M. (2018). Cap 1 Anatomía y fisiología de la piel en *Manual de Dermatología*, Vol 1. 2da edición. Grupo Aula Médica. 3-27.
- Cabrera, J., Mondino, A., Smolko, E. & Santiago, E. (2008). Síntesis y caracterización de hidrogeles de alcohol polivinílico–polivinil pirrolidona obtenidos con radiación gamma. *Informe Científico Tecnológico*; 7. 92-97.
- Cabrerizo, E., Villanueva, H. & Salguero, M. (2015). Estudio histopatológico de la evolución temporal de las lesiones. *Cuadernos de Medicina Forense*; 21(3-4). 127-134.
- Castellanos, D.K., González, V.D. & Gracia, B.L. (2014). Manejo de Heridas. *Cirujano General*; 36(2). 112-120.
- Choipang, C. et al. (2018). Hydrogel wound dressings loaded with PLGA/ciprofloxacin hydrochloride nanoparticles for use on pressure ulcers. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*; 47. 106-114.
- Consenso Internacional. (2013). La importancia del tratamiento de heridas eficiente. Wounds International desde www.woundsinternational.com [Consultado el 11 de abril del 2018].
- Coreño, J. & Méndez M.T. (2010). Relación estructura-propiedades de polímeros. *Educación Química*; 21(4). 291-299.
- Cornejo, U. R. (2011). El Factor de Crecimiento Epidérmico y la Diferenciación Celular del Epitelio Mamario. *International Journal Morphology Impact Factor*; 29(3).821-824.
- Corte, D., Yáñez, B.R & Esquivel, C.A. (2017). Uso de ácido hialurónico como alternativa para la reconstrucción de la papila interdental. *Revista Odontológica Mexicana*, 21(3).199-207.
- Demeter, M. et al. (2016). Network structure studies on γ -irradiated collagen–PVP superabsorbent hydrogels. *Radiation Physics and Chemistry*, 131. 51-59.
- DeRoyal Industries Inc. (2014). Catálogo Tratamiento de heridas con terapia de presión negativa [en línea]. Consultado el 31 de diciembre de 2018 de <http://www.royalmed.cl>.
- Dirección de Enfermería de la Dirección General de Calidad y Educación en Salud. (2018). Manual Clínico para la Estandarización del Cuidado y Tratamiento a Pacientes con Heridas Agudas y Crónicas. Secretaría de Salud.

- Drzezdzon, J., Jacewicz D., Sielicka, A. & Chmurzynski, L. (2018). Characterization of polymers based on differential scanning calorimetry-based techniques. *Trends in Analytical Chemistry*; 110. 51-56.
- Echeverri, C.E., Vallejo, C. & Londoño M.E. (2009). Síntesis y caracterización de hidrogeles de alcohol polivinílico por la técnica de congelamiento/descongelamiento para aplicaciones médicas. *EIA*; 12. 59-66.
- Eming, A.S., Krieg, T. & Davidson, M.J. (2007). Inflammation in Wound Repair: Molecular and Cellular Mechanisms. *Journal of Investigative dermatology*; 127. 514-525.
- Escobar, J.L., García, D.M., Zaldivar D. & Katime I. (2002). Hidrogeles. principales características en el diseño de sistemas de liberación controlada de fármacos [versión electrónica] *Revista Iberoamericana Polímeros*; 3(3).1-25.
- Falcón, L. & Martínez, B. (2012). Dermatitis provocadas por la luz solar e influencia en la calidad de vida. *Revista Cubana de Medicina Militar*; 41(3). 248-255.
- Fornes, B., Palomar, F., Díez, P., Muñoz, V. & Lucha, V. (2008). Apósitos en el tratamiento de úlceras y heridas. *Enfermería Dermatológica*; 4. 16-19.
- Fuentes, L. & Pastor, A. (2009). Preparación, Caracterización Y Evaluación De Películas De Quitosano Proveniente De Calamar Gigante “*Dosidicus gigas*” Para Uso Médico. *Revista de la Sociedad Química del Perú*; 75(1). 3-11.
- Gautam, S., Chou C.F., Dinda, A.K., Potdar P.D., Mishra, N.C. (2014). Surface modification of nanofibrous polycaprotactone/gelatin composite scaffold by collagen type I grafting for skin tissue engineering. *Materials Science and Engineering*; 34. 402-409.
- Girotti, A., Fernández, A., López, I.M., Rodríguez J.C, Arias, J.A. (2011). Elastin-like recombinamers: Biosynthetic strategies and biotechnological applications. *Biotechnology Journal*; 6(10). 1174–1186.
- González, J.M. (2010). Cap 26 Estudio de la hemostasia en *Técnicas y Métodos de Laboratorio Clínico*. 3ª edición. Elsevier. España. 355-358.
- Guarín, C., Quiroga, P., Landínez, N. S., (2013). Proceso de Cicatrización de heridas de piel, campos endógenos y su relación con las heridas crónicas. *Revista Facultad de Medicina*. Universidad Nacional de Colombia; 61(4). 441-448.

- Guillamás, C. et al. (2017). Técnicas básicas de enfermería. Madrid. Editex. 25-27.
- Gupta, A. et al. (2018). The production and application of hydrogels for wound management: A review. *European Polymer Journal*; 111.134-151.
- Hassan, C.M. & Peppas N.A. (2000). Structure and Morphology of Freeze/Thawed PVA Hydrogels. *Macromolecules*; 33(7). 2472-2479.
- Hennink, W.E.& van Nostrum. C.F. (2001). Novel crosslinking methods to design hydrogels. *Advanced Drug Delivery Reviews*; 64. 223-236.
- Higashida, B. (2008). Ciencias de la salud. 6ª edición. México. McGraw-Hill Interamericana. 116-119.
- Hixon, K.R., Lu, T. & Sell, S.A. (2017). A comprehensive review of cryogels and their roles in tissue engineering applications. *Acta Biomaterialia*; 62. 29-41.
- Hwang, M. et al. (2010). Gentamicin-Loaded Wound Dressing with Polyvinyl Alcohol/Dextran Hydrogel: Gel Characterization and In Vivo Healing Evaluation. *AAPS PharmSciTech*; 11(3). 1092-1103.
- Ipohorski, M. & Bozzano, P.B. (2013). Microscopía Electrónica De Barrido En La Caracterización De Materiales. *Ciencia e Investigación*; 63(3). 43-53.
- Jiménez, C.E. (2008). Curación avanzada de heridas. *Revista Colombiana de Cirugía*; 23(3). 146-155.
- Kamoun, E.A. et al. (2013). Poly (vinyl alcohol)-alginate physically crosslinked hydrogel membranes for wound dressing applications: Characterization and bio-evaluation. *Arabian Journal of Chemistry*; 8. 38-47.
- Koshy, O., Subramanian, L., & Thomas, S. (2017). Differential Scanning Calorimetry in Nanoscience and Nanotechnology. *Thermal and Rheological Measurement Techniques for Nanomaterials Characterization*; 109-122.
- Laya, J. et al. (2017). Hidrogeles semi-interpenetrados de poliacrilamida/poli(vinil alcohol): estudio de su estructura, capacidad de absorción y propiedades mecánicas. *Avances en Química*; 12(3). 37-40.
- León, K. & Santiago, J. (2007). Propiedades Antimicrobianas De Películas De Quitosano-Alcohol Polivinílico Embebidas En Extracto De Sangre De Grado. *Revista de la Sociedad Química del Perú*; 79(3). 158-165.

- Leyva, F. (2012). Guía: Heridas y Cicatrización en Enfermería. Servicio de Cirugía Plástica. *Meda Pharma, S.A.* 7-9.
- Londoño, M.E. & Jaramillo, J.M. (2010). Comportamiento Dieléctrico De Hidrogeles De Alcohol Polivinílico Obtenidos Por La Técnica Congelamiento/Descongelamiento. *DYNA*; 78(165). 1-6.
- Masood, N. et al. (2019). Silver nanoparticle impregnated chitosan-PEG hydrogel enhances wound healing in diabetes induced rabbits. *International Journal of Pharmaceutics*; 559. 23-36.
- McCahon, R. & Hardman, J. (2017). Pharmacology of Plasma expander. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*; 18(8). 418-420.
- Maibach, H. & Honari, G. (2014). Applied Dermatotoxicology: Clinical Aspects. Estados Unidos. *Academic Press*. 2-10.
- Mansur, H.S., Oréfice, R.L. & Mansur, A.A. (2004). Characterization of poly(vinyl alcohol)/poly(ethylene glycol) hydrogels and PVA-derived hybrids by small-angle X-ray scattering and FTIR spectroscopy. *Polymer*; 45(21). 7193–7202.
- Marín, D. & Del Pozo, A. (2005). Conceptos básicos de dermofarmacología. *Unidad de Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Barcelona*; 24(5). 136-137.
- Marks, J.G. & Miller, J.J. (2018). Lookingbill and Marks' Principles of Dermatology. 6ª edición. Estados Unidos. Elsevier. 2-10.
- Martín, S. & Marcos, E. (2008). Tratamiento de las cicatrices. *Farmacia Profesional*; 22(6). 39-43.
- Martínez, Y.N. et al. (2013). Immobilized keratinase and enrofloxacin loaded on pectin PVA cryogelpatches for antimicrobial treatment. *Bioresource Technology*; 145. 280-284.
- Mata, M.M. et al. (2016). Componentes Principales mediante Espectroscopia FTIR como Técnica de Caracterización Innovadora durante la Diferenciación de Células Madre Pluripotentes a Células Pancreáticas. *Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica*; 38(1). 225-234.

- Muñoz, G.A. & Zuluaga F. (2009). Síntesis de Hidrogeles a partir de Acrilamida y Ácido Alilmalónico y su Utilización en la Liberación Controlada de Fármacos. *Revista Académica Colombiana Exactas, Físicas y Naturales*; 33(129). 540-548.
- Navarrete, G. (2003). Histología de la piel. *Revista de la Facultad de Medicina, UNAM*; 46(4). 130-133.
- Nicotra, F. (2009). Organic and Biomolecular chemistry, Vol 2. United Kingdom. Encyclopedia of Life Support System. 288-289.
- NORMA Oficial Mexicana NOM-241-SSA1-2012, Buenas prácticas de fabricación para establecimientos dedicados a la fabricación de dispositivos médicos.
- Pacheco, F.J. (2016). Heridas y Cicatrización. *Revista de la Sociedad Española de Heridas*; 6(1). 7-8.
- Pancorbo, P.L. (2016). Investigación sobre las heridas. *Gerokomos*; 27(3). 89-90.
- Pereira da Silva, M. & Ferri, F.A. (2017). Cap 1 Scanning Electron Microscopy en *Nanocharacterization Techniques*. William Andrew. 1-35.
- Pérez, P., Sánchez, J., Rumbo, J.M. (2016). Medición de parámetros cutáneos a través de un dispositivo no invasivo multi-sonda. Estudio de casos en lesiones radio inducidas. *Enfermería Dermatológica*; 10(28). 23-29.
- Poonguzhali, R., Khaleel, S. & Sugantha, V. (2018). Fabrication of asymmetric nanostarch reinforced Chitosan/PVP membrane and its evaluation as an antibacterial patch for in vivo wound healing application. *International Journal of Biological Macromolecules*; 114. 204-213.
- Poonguzhali, R., Khaleel, S. & Sugantha, V. (2018). Novel asymmetric chitosan/PVP/nanocellulose wound dressing: In vitro and in vivo evaluation. *International Journal of Biological Macromolecules*; 112. 1300–1309.
- Priya, A. et al. (2016). Bilayer Cryogel Wound Dressing and Skin Regeneration Grafts for the Treatment of Acute Skin Wounds. *ACS Applied Materials Interfaces*; 8(24). 15145–15159.
- Ramírez, A. et al. (2016). Materiales Polímeros de Tipo Hidrogeles: Revisión Sobre Su Caracterización Mediante FTIR, DSC, MEB y MET. *Revista Latinoamericana de Metalurgia y Materiales*; 36(2). 108-130.

- Ramírez, R. & Dagnino B. (2006). Curación de heridas. Antiguos conceptos para aplicar y entender su manejo avanzado. *Cuadernos de cirugía*; 20. 92-99.
- Rodríguez. J.C. et al. (2018). Bioactive scaffolds based on elastin-like materials for wound healing. *Advanced Drug Delivery Reviews*; 129. 118-133.
- Salazar, A.E. et al. (2014). Uso de plasma rico en plaquetas para cicatrización de úlceras crónicas de miembros inferiores. *Actas, Dermo-Sifiliográficas*; 105(6). 597-604.
- Salazar, C. & Valderrama, A. (2013). Preparación y caracterización de películas de quitosano despolimerizado y reticulado con tripolifosfato de sodio. *Revista de la Sociedad Química del Perú*; 79(3). 195-197.
- Sánchez, G. (2006). Evaluación del comportamiento físico y químico de la poliacrilamida catiónica grano medio y sus efectos en suelos agrícolas. *Tesis de Licenciatura*. Universidad Nacional Autónoma de México.
- Sánchez, J. (2015). Apósitos dérmicos con agentes bioactivos especiales. *El Farmacéutico*; 526. 36-40.
- Scherer, G.W. (2001). Xerogels. *Encyclopedia of Materials: Science and Technology*. 2a edición. Elsevier. 9797-9799.
- Sinno, H. & Prakash, S. (2013). Complements and the Wound-Healing Cascade: An Updated Review. *Plastic Surgery International*. 1-7.
- Senet P. (2007). Fisiología de la cicatrización cutánea [versión electrónica]. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Dermatologie, 98-040-A-10.
- Swaroopa, K., Francis, S. & Somashekarappaa, H.M. (2015). Gamma irradiation synthesis of Ag/PVA hydrogels and its antibacterial activity. *Materials Today: Proceedings*; 3. 1792-1798.
- Urbina, C. et al. (2016). Análisis Morfológico Comparativo de Hidrogeles Copolímeros por Microscopía Electrónica de Barrido. *Acta Microscópica*; 25(2). 111-120.
- Valachova, I. et al. (2014). Antibacterial properties of lucifensin in *Lucilia sericata* maggots after septic injury. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*; 4(5). 358-361.
- Valencia, C. (2010). Cicatrización: proceso de reparación tisular. *Aproximaciones terapéuticas. Investigaciones Andina*; 12(20). 85-98.

- Valencia, L.E., et al. (2016). Apósitos de polímeros naturales para regeneración de piel. *Revista Mexicana de Ingeniería Biomédica*; 37(3). 235-249.
- Vela, G., Stegensek, E. M., & Leija, C. (2018). Características epidemiológicas y costos de la atención de las heridas en unidades médicas de la Secretaría de Salud [versión electrónica]. *Revista de Enfermería del Instituto Mexicano del Seguro Social*; 26(2). 105-14.
- Vowden, K. & Vowden, P. (2017). Wound dressings: Principles and practice. *Surgery*; 35(9). 489-494.
- Wang, F. et al. (2018). Enhanced wound healing activity of PEG/PCL copolymer combined with bioactive nanoparticles in wound care after anorectal surgery: Via bioinspired methodology. *Journal of Photochemistry & Photobiology, B: Biology*; 187. 54-60.
- Zuluaga, C. F., Valderruten, N. E. & Muñoz, F. (2006). Síntesis y estudio de hidrogeles de acrilamida/ácido metacrílico y su aplicación en la liberación de fármacos. *El Hombre y la Máquina*; 27. 100-107.