

ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Consideraciones teóricas de la terapia con hidrogel para la regeneración del tejido periodontal

Britto Ebert Falcón-Guerrero <sup>1,a</sup> | Guido Sebastián Falcón-Pasapera <sup>2,b</sup>

<sup>1</sup> Asociación Peruana de Periodoncia y Oseointegración-APPO, Tacna, Perú.

<sup>2</sup> Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

<sup>a</sup> Doctor en Estomatología.

<sup>b</sup> Cirujano dentista.

**Palabras clave:**

hidrogel; regeneración del tejido periodontal; periodontitis; material de andamio; Ingeniería de tejidos (Fuente: DeCS - BIREME).

## RESUMEN

La eliminación del hueso alveolar y el ligamento periodontal gracias a la enfermedad periodontal a menudo requiere un abordaje quirúrgico para remodelar la construcción biológica y las funciones del periodonto. El hidrogel, un material polimérico funcional, se ha transformado en una tecnología prometedora para terapias de enfermedades periodontales. Tiene la pluralidad de imitar la matriz extracelular y proporcionar sitios de unión adecuados y entornos de crecimiento para las células periodontales, con alta biocompatibilidad, retención de agua y liberación lenta. Se ha hecho una revisión de los últimos 5 años en lo que va de la literatura, donde hemos resumido los principales componentes del hidrogel en la regeneración del tejido periodontal.

## Theoretical considerations of hydrogel therapy for periodontal tissue regeneration

**Keywords:**

hydrogel; periodontal tissue regeneration; periodontitis; scaffold material; tissue engineering (Source: MeSH - NLM).

## ABSTRACT

The removal of alveolar bone and periodontal ligament due to periodontal disease often requires a surgical approach to reshape the biological structure and functions of the periodontium. Hydrogel, a functional polymeric material, has emerged as a promising technology for periodontal disease therapies. It has the versatility to mimic the extracellular matrix and provide suitable binding sites and growth environments for periodontal cells, with high biocompatibility, water retention, and slow release. A review of the past 5 years of literature has been conducted, summarizing the main components of hydrogel in periodontal tissue regeneration.

**Citar como:** Falcón-Guerrero BE. Consideraciones teóricas de la terapia con hidrogel para la regeneración del tejido periodontal. Rev Peru Cienc Salud. 2024; 6(2):145-53. doi: <https://doi.org/10.37711/rpcs.2024.6.2.448>

**Correspondencia:**

Britto Ebert Falcón-Guerrero  
Tacna, Perú

+51 988 500 046  
artdent2000@hotmail.com



## INTRODUCCIÓN

La periodontitis es una enfermedad oral muy extendida que afecta a casi la mitad de la población adulta en todo el mundo. Continuamente causa deterioro de la inflamación de los tejidos periodontales, lo que conduce a una adsorción irreversible del hueso periodontal e incluso a la pérdida de dientes <sup>(1)</sup>. La evidencia epidemiológica muestra que aproximadamente entre el 20 y el 50 % de la población mundial sufre de enfermedades relacionadas con el periodonto, y aproximadamente el 10 % de la población mundial se ve afectada por la periodontitis grave. Existe por consiguiente la necesidad apremiante de abordar los desafíos de la periodontitis y la pérdida ósea en las poblaciones mayores. Además, ahora es bien aceptado que la enfermedad periodontal está fuertemente asociada con enfermedades sistémicas como la diabetes, las enfermedades cardiovasculares, la enfermedad de Alzheimer y otras comorbilidades inflamatorias <sup>(2)</sup>.

La ingeniería de tejidos implica el crecimiento de células en un entorno tridimensional apropiado, conocido como andamio, al que las células se adhieren y colonizan. La función principal de un andamio es replicar la estructura de la matriz extracelular natural que ayuda a la proliferación, diferenciación y biosíntesis de las células, de modo que una vez colocado en el sitio de un defecto para ayudar a la regeneración también evita que las células invasoras indeseables ocupen el espacio del defecto <sup>(3)</sup>.

Los hidrogeles son materiales poliméricos tridimensionales hinchados en agua con biocompatibilidad, resistencia mecánica y accesibilidad superiores, que se han utilizado ampliamente en aplicaciones biomédicas como el cultivo celular, la administración de fármacos y la ingeniería de tejidos <sup>(4)</sup>. Se han aplicado ampliamente con fines biomédicos, incluso como andamios para medicina regenerativa y como portadores para la administración de fármacos, debido a su estructura de red reticulada, y se han modificado de varias maneras para imitar el entorno nativo de la matriz extracelular. El complejo entorno físico y químico de la cavidad oral, como la saliva y los alimentos, influirá en el efecto de los medicamentos libres, como agentes antimicrobianos y factores de crecimiento (GF), para promover propiedades antibacterianas, regeneración de tejidos e ingeniería para la difusión de fármacos <sup>(5)</sup>.

También existe el metacrilato de gelatina (GelMA), el cual es un andamio útil, de bajo costo y seguro para la ingeniería de tejidos y se ha informado que promueve la proliferación, migración y propagación celular en entornos 3D. El hidrogel GelMA se obtiene

incorporando ¿grupos de metacrilato? en los grupos laterales de gelatina que contienen aminas, produciendo un hidrogel a base de gelatina <sup>(6)</sup>.

Se han probado varias técnicas potenciales de administración de fármacos para administrar fármacos directamente en el surco gingival, incluidos hidrogeles poliméricos, como carboximetilcelulosa, quitosano y polímeros de origen natural. El hidrogel utilizado de esta manera debe tener propiedades favorables, incluida la biocompatibilidad, la biodegradabilidad y la buena integridad mecánica. Sin embargo, sus redes no homogéneas y sus débiles propiedades mecánicas impiden en gran medida su aplicación clínica para la regeneración de tejidos duros. Las metodologías actuales para adaptar hidrogeles generalmente implican manipular múltiples estímulos externos, como pH, temperatura, redox y luz <sup>(7)</sup>.

Los hidrogeles poliméricos también se han utilizado como andamio en ingeniería de tejidos, donde la presencia de porosidades es una propiedad esencial para la adhesión celular y la proliferación celular en el crecimiento tisular; un estudio previo ha creado un hidrogel a base de poli(2-hidroxietil metacrilato) dopado con las nanopartículas de plata (AgNPs), que presentaba una estructura porosa biocompatible con efectos antimicrobianos in vitro contra *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* <sup>(8,9)</sup>. Las observaciones mostraron que los iones de plata son capaces de afectar diferentes estructuras de las células bacterianas, aumentando, por ejemplo, la permeabilidad de la membrana que conduce a la lisis celular, de lo que se obtiene los últimos avances en hidrogel para tratar la periodontitis <sup>(10)</sup>.

Por lo tanto, esta revisión hace un recuento de los estudios de los últimos 5 años en terapia de hidrogel para el tratamiento de tejido periodontal con el fin de sistematizar lo que se ha avanzado hasta el momento.



## MÉTODOS

A partir de una búsqueda sobre el tema de los últimos 5 años, del 2018 al 2023, se realizó el siguiente criterio y justificación de las fuentes consultadas que tienen una información y análisis documental más reciente. Los datos fueron seleccionados de los siguientes motores de búsqueda: Medline, PubMed y Scopus. La estrategia de búsqueda incluyó los términos más relevantes de hidrogel y el tratamiento de la enfermedad periodontal. Se excluyeron los artículos que no cumplieron con estas condiciones. Esto permitió el estudio de 57 referencias bibliográficas, las cuales fueron citadas en el presente manuscrito.

## DESARROLLO Y DISCUSIÓN

Esta revisión bibliográfica usa los hidrogeles como potencial biomaterial terapéutico para la regeneración del hueso perdido, por sus capacidades antiinflamatorias, osteogénicas y osteoinmunológicas, y para mejorar el efecto regenerativo del tejido periodontal, según sea necesario. Los biomateriales basados en sustancia bioactivas se han propuesto para enfoques de ingeniería de tejidos, debido a su ensamblaje predecible en morfologías complejas y su facilidad de funcionalización.

### Compuestos del hidrogel en la regeneración del tejido periodontal

Las terapias tradicionales, incluida la eliminación mecánica de la placa y el raspado, no son lo suficientemente efectivas a largo plazo, ya que estas solo pueden ocasionar efectos secundarios. Los tratamientos clásicos para la periodontitis requieren mucho tiempo, son técnicamente sensibles pero subóptimos en la reparación de defectos tisulares. Los hidrogeles pueden encapsular sustancias bioactivas para proporcionar a los hidrogeles capacidades antibacterianas, antiinflamatorias, osteogénicas y osteoinmunológicas, y mejorar así el efecto regenerativo del tejido periodontal según sea necesario <sup>(11)</sup>.

### Compuesto fundamental del hidrogel en la regeneración del tejido periodontal

#### 1. Polímeros naturales

Los componentes fundamentales de los hidrogeles se clasifican principalmente en polímeros naturales y sintéticos. La superficie hidrofílica facilita la adhesión, proliferación y diferenciación celular. Sin embargo, la resistencia mecánica y la estabilidad de los polímeros naturales no son tan altas como las de los hidrogeles sintéticos, lo que también limita su aplicación en cierta medida <sup>(12)</sup>.

##### 1.1. Quitosano

El quitosano es un polisacárido natural con una estructura química y propiedades biológicas similares a las de los glicosaminoglicanos, un componente importante de la matriz extracelular. Con buena biocompatibilidad, propiedades hemostáticas, adhesividad mucho mayor y actividad antimicrobiana, el quitosano puede usarse potencialmente para la síntesis de varios geles en la terapia periodontal <sup>(13)</sup>. Se ha construido un gel compuesto de poli(etilenglicol) (PEG) y quitosano utilizando prostaglandina para mejorar la alta resistencia mecánica del hidrogel y encapsular el ácido acetilsalicílico (AAS) a través de interacciones electrostáticas. La liberación sostenida

del AAS del gel compuesto durante más de dos semanas promovió la proliferación y la diferenciación osteogénica de las células madre del ligamento periodontal y mejoró la regeneración ósea en un modelo de defecto óseo calvarial de ratón <sup>(14)</sup>.

El hidrogel de quitosano que contiene fucoidan ahora se está investigando para estudiar sus propiedades combinadas y ha demostrado una cicatrización superior de las heridas en animales, con una formación papilar dérmica más rápida y el cierre de la herida después de 14 días de tratamiento. Del mismo modo, se ha demostrado que el andamio quitosano-alginato-fucoidan es un material prometedor para la regeneración ósea <sup>(15)</sup>.

#### 1.2. Alginato de sodio

El alginato de sodio es un polisacárido polianiónico natural de alta productividad derivado principalmente de algas pardas y bacterias (bacterias fijadoras de nitrógeno y *Pseudomonas*). Los hidrogeles a base de alginato de sodio se han aplicado ampliamente en la cicatrización de heridas, la administración de fármacos y el trasplante de células, debido a su alto contenido de agua y biocompatibilidad favorable <sup>(16)</sup>. Sin embargo, los hidrogeles a base de alginato de sodio tienen varias deficiencias, ya que son difíciles de degradar en condiciones fisiológicas en mamíferos debido a la falta de enzimas para degradar, lo cual no es deseable para la regeneración periodontal. Estudios recientes informaron que la oxidación del alginato por periodato podría aumentar su tasa de biodegradación y mejorar su seguridad biológica a largo plazo <sup>(17)</sup>. Además, las células prefieren adherirse a interfaces neutras o catiónicas. Los hidrogeles a base de alginato de sodio tienen una adhesión celular deficiente en los mamíferos como resultado de la formación de una capa superficial hidratada que carece de sustancias útiles para el crecimiento y la adhesión celular <sup>(18)</sup>.

#### 1.3. Ácido hialurónico

El ácido hialurónico (AH) es un glicosaminoglicano lineal natural que se encuentra abundantemente en el cuerpo humano y consiste en unidades repetitivas de N-acetil-d-glucosamina y d-glucurónido. Las concentraciones más altas de este compuesto se encuentran en los ojos y las articulaciones <sup>(18)</sup>. El ácido hialurónico (típicamente existente en forma de polímeros que pesan más de 106 daltons) puede ser escindido por la hialuronidasa y su función biológica está relacionada con su peso molecular <sup>(19)</sup>. Los estudios han informado que el AH de alto peso molecular tiene efectos antiinflamatorios e inmunosupresores, además de promover la migración en las células de fibroblastos gingivales, lo que puede tener efectos beneficiosos sobre la inflamación periodontal, por lo que deben combinarse con otros

materiales para mejorar sus propiedades mecánicas y de adhesión. Las modificaciones químicas de tres grupos funcionales específicos (el ácido carboxílico del ácido glucurónico, los grupos hidroxilo primario y secundario y el grupo N-acetilo), en una cadena HA con moléculas reactivas (por ejemplo, acrilatos, metacrilatos, maleimidias) podrían permitir la reticulación (incluso a través de reacciones de adición de Michael o polimerizaciones radicales fotoiniciadas) y generar hidrogeles de rigidez <sup>(20)</sup>.

#### 1.4. Colágeno

El colágeno (Col) es un componente esencial de la matriz extracelular, con una variedad de sitios de unión de señalización celular y una excelente biocompatibilidad, por lo que es ampliamente utilizado en el desarrollo de andamios de ingeniería de tejidos periodontales <sup>(21)</sup>. El colágeno puede apoyar la adhesión, el crecimiento, la proliferación y la diferenciación dirigida de las células funcionales asociadas con la regeneración periodontal. Sin embargo, los hidrogeles a base de colágeno tienen propiedades mecánicas y estabilidad deficientes, y el colágeno de origen animal terrestre puede causar reacciones inmunes. Por lo tanto, algunos investigadores están explorando nuevas fuentes de colágeno para biomateriales <sup>(22)</sup>.

#### 1.5. Otros

Diversos polímeros naturales, como la gelatina, el sulfato de condroitina y las proteínas de seda, también se utilizan en la ingeniería de tejidos. Se ha demostrado que estos tienen una excelente biocompatibilidad, degradabilidad y citocompatibilidad <sup>(23,24)</sup>.

## 2. Polímeros sintéticos

Estos se preparan a través de reacciones químicas y son los compuestos sintéticos comunes, como el polietilenglicol (PEG), el alcohol polivinílico (PVA) y el ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA). Son generalmente accesibles y se pueden adaptar para lograr excelentes propiedades mecánicas y estabilidad de hidrogel, pero carecen de bioactividad inherente. Sin embargo, la biocompatibilidad y degradabilidad de los hidrogeles sintéticos a base de polímeros no son tan buenas como las de los hidrogeles naturales a base de polímeros <sup>(25)</sup>.

#### 2.1. Polietilenglicol (PEG)

EL PEG es un poliéter sintético hidrófilo y biocompatible que es un biomaterial hidrófilo prometedor para la regeneración periodontal y es bien conocido por su flexibilidad, biocompatibilidad e hidrofiliidad. Desde que fue aprobado por la Federación Dental Americana, El PEG se ha aplicado ampliamente en la investigación biomédica <sup>(26)</sup>. Las

químicas bien definidas de PEG permiten la inserción precisa de componentes bioactivos y sensibles a las células en un hidrogel <sup>(27)</sup>.

#### 2.2. Gelatina metacriloyl (GelMA)

GelMA es un material de hidrogel fotosensible con excelente Biocompatibilidad, y capacidad para permitir la encapsulación celular, fabricado a partir de anhídrido metacrílico (MA) y gelatina (gelatina). En general, los hidrogeles GelMA se curan con luz UV o visible y recientemente se han desarrollado para imitar el microambiente de células 3D <sup>(28)</sup>.

#### 2.3. Otros

El alcohol polivinílico (PVA) es un polímero soluble en agua, hidrolizado a partir de acetato de polivinilo, con buena biocompatibilidad, un alto módulo de elasticidad y propiedades físicas fácilmente ajustables. La incorporación de PVA y polímeros naturales compensó significativamente las pobres propiedades mecánicas de los hidrogeles naturales a base de polímeros y se mantuvo favorable para la citocompatibilidad y la bioactividad. El ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA) es un compuesto orgánico polimérico no tóxico y degradable, producido por la polimerización del ácido láctico y el ácido hidroxiacético, que tiene una alta biocompatibilidad y propiedades formadoras de cápsulas y películas como portador para la implantación celular <sup>(29)</sup>.

## Múltiples compuestos del hidrogel en la regeneración del tejido periodontal

El tejido periodontal tiene una composición estructural y composicional compleja, que incluye tejido blando y duro, y deviene una enfermedad inflamatoria crónica causada por una infección bacteriana con una patología compleja: los microorganismos patógenos causan inflamación de la encía, lo que sobreactiva la respuesta inmune y resulta en la destrucción del tejido. A medida que la enfermedad progresa, el huésped y los microorganismos liberan una variedad de proteasas y citoquinas proinflamatorias que estimulan la resorción ósea <sup>(30)</sup>. Según sea necesario, los sistemas de hidrogel pueden transportar productos químicos, factores de crecimiento, nanopartículas, exosomas y células madre en su estructura polimérica, prevenir su disolución y proporcionar una liberación lenta y controlada para lograr la terapia regenerativa <sup>(31)</sup>.

#### a) Agentes antibacterianos

La perioclina (Perio) es un complemento generalmente recomendado para el raspado y la planificación radicular para la periodontitis adulta en la práctica clínica, y es esencialmente un gel de minociclina al 2,1 %. Sin embargo, hay algunos

efectos adversos del perio comercial, incluida la fotosensibilidad y la decoloración permanente de los dientes en desarrollo. El metronidazol (MTZ) puede matar eficazmente las bacterias anaeróbicas e inhibir el crecimiento bacteriano para controlar la inflamación. Dado que MTZ es soluble en agua, la aplicación tópica se diluye fácilmente con saliva y surco gingival, lo que resulta en una liberación inadecuada <sup>(31)</sup>.

La simvastatina (SIM), uno de los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-cosenzima A reductasa, que es conocido por su capacidad como medicamento hipolipemiente, ha demostrado ser un agente antiinflamatorio y anabólico óseo eficaz que trae beneficios prometedores para mitigar la pérdida ósea periodontal. Sin embargo, la administración local de la SIM en la bolsa periodontal ha sido un desafío debido a la pobre solubilidad en agua de la SIM y su falta de osteotropía <sup>(32)</sup>.

Investigadores fabricaron con éxito un hidrogel de contenido de dos polímeros con celulosa microcristalina y chalcona para la liberación sostenida simultánea de agentes antimicrobianos. En su formulación se analizaron la alantoína, el dexpanthenol, el linezolid y el resveratrol, por su liberación de fármacos, citotoxicidad, cicatrización de heridas y propiedades antibacterianas. Los hidrogeles son buenas plataformas de administración de fármacos para agentes antibacterianos que se dirigen a la inhibición de la biopelícula bacteriana <sup>(33)</sup>.

### b) Citoquinas

Las citoquinas están involucradas en la regulación de la proliferación celular, la diferenciación, la respuesta inmune y las interacciones intercelulares en la regeneración y mineralización del tejido duro periodontal <sup>(34)</sup>. Se ha demostrado que los factores de crecimiento como las proteínas morfogenéticas óseas (BMP) y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) <sup>(35)</sup> inducen la mineralización de la matriz y participan en la formación y reconstrucción ósea. La secreción de citoquinas proinflamatorias y macrófagos polarizados en el fenotipo proinflamatorio tendría efectos negativos sobre la osteogénesis de las MSC para la regeneración periodontal <sup>(30)</sup>.

### c) Células madre mesenquimales y exosomas (MSC)

La ingeniería de tejidos basada en MSC combinada con hidrogeles inyectables se ha investigado ampliamente para la regeneración periodontal <sup>(36,37,38)</sup>. Las MSC comunes son las células madre de dientes deciduos exfoliados humanos (SHEDs) <sup>(36)</sup>, células del folículo dental <sup>(37)</sup> y la diferenciación osteogénica de las células madre del ligamento periodontal (PDLs) <sup>(38)</sup>. Se demostró que los PDL poseen

múltiples potenciales de diferenciación y el ligamento periodontal (PDL) y hueso alveolar, considerándose las MSC más adecuadas para la regeneración periodontal <sup>(38)</sup>.

Más recientemente, la ingeniería de tejidos libres de células se ha desarrollado significativamente. Las vesículas extracelulares (EV) son mediadores paracrinos indispensables y tienen un efecto terapéutico significativo sobre la regeneración periodontal sin ningún otro efecto tóxico <sup>(39)</sup>. Los estudios sugieren que los exosomas desempeñan un papel importante en la regeneración de tejidos al regular el microambiente inmune, promover la angiogénesis, equilibrar el metabolismo óseo y participar en la mineralización <sup>(37)</sup>.

### d) Nanopartículas inorgánicas

Las nanopartículas inorgánicas han atraído una atención considerable en los últimos años, ya que podrían usarse tanto como portadores para administrar medicamentos como medicamentos propiamente, mostrando un gran potencial y seguridad en el campo de la aplicación médica. Las cadenas estructurales de los hidrogeles contienen un número significativo de grupos reactivos que pueden unirse con nanopartículas inorgánicas <sup>(40)</sup>. Además, las nanopartículas inorgánicas como la sílice mesoporosa podrían servir como portadores para cargar diversos fármacos y sustancias bioactivas <sup>(36)</sup>, y tener múltiples efectos, como las capacidades antibacterianas y osteogénicas <sup>(41)</sup>. A la luz de estos hallazgos, la combinación de nanopartículas inorgánicas con hidrogeles podría optimizar las propiedades mecánicas y la función biológica de los materiales de hidrogel para lograr el objetivo de promover la regeneración de tejidos <sup>(42)</sup>. El marco de imidazolato zeolítico-8 es un material cristalino poroso autoensamblado por iones de zinc y ligandos 2-metilimidazol, con una gran área de superficie específica, alta porosidad, fácil síntesis y dimensiones controlables, y se ha aplicado en el tratamiento de la periodontitis y la regeneración ósea <sup>(43,44)</sup>.

Los marcos metal-orgánicos porosos (MOF) se han investigado como nanopartículas terapéuticas prometedoras para aplicaciones antibacterianas, ya que pueden actuar como un reservorio de iones metálicos y proporcionar una liberación gradual para ejercer actividades bactericidas. Estudios previos demostraron que los marcos de imidazolato-8 zeolítico (ZIF), un tipo de MOF basado en Zn, exhiben actividad antibacteriana sostenida y presentan un perfil de liberación de fármaco sensible al ácido <sup>(45)</sup>. Sin embargo, este nanomaterial carece de propiedades antiinflamatorias, lo cual es importante en los tratamientos de periodontitis. Investigaciones recientes han indicado que los liposomas mediados

por polidopamina que contienen dexametasona (DEX) y minociclina como recubrimiento de la superficie del implante mostraron funciones duales de antiinflamatorio y antibacteriano. Un recubrimiento superficial de titanio que contiene nanopartículas ZIF cargadas con dexametasona (DZIF) puede promover la proliferación celular y la diferenciación osteogénica <sup>(46)</sup>.

### e) Compuestos naturales

Varias sustancias naturales de las hierbas poseen una variedad de propiedades, como propiedades antiinflamatorias, antibacterianas, antioxidantes y promotoras de factores del crecimiento <sup>(47)</sup>. Puerarin (PUE), un flavonoide natural, exhibe propiedades antiinflamatorias, antibacterianas y antioxidantes. El ácido ferúlico (FA) es un compuesto fenólico con excelente actividad antioxidante <sup>(48)</sup>.

Se ha diseñado un sistema de administración de fármacos basado en albúmina e incorporamos a las redes de hidrogel de carbopol, en el que se introdujo óxido de zinc (ZnO) para aumentar la estabilidad de las nanopartículas de albúmina y proporcionar sitios de coordinación para cargar el fármaco antibacteriano. El hidrogel puede realizar pH sensible para liberar el fármaco antibacteriano <sup>(49)</sup>.

### Estrategias de hidrogeles en la regeneración del tejido periodontal

Los hidrogeles proporcionan un espacio de supervivencia para que las células intercambien nutrientes y gases, regulando la morfología y función celular. Si bien los hidrogeles tienen muchas ventajas, debido a sus pobres propiedades mecánicas, a menudo se necesitan ajustes en los componentes del hidrogel, la estructura de la red, el proceso de gelificación y la reticulación, para lograr hidrogeles con la resistencia mecánica adecuada para mejorar la regeneración del tejido <sup>(50)</sup>. Hay dos métodos principales de preparación de hidrogel: reticulación química y reticulación física. La reticulación física se refiere a las conexiones a través de interacciones iónicas, interacciones electrostáticas, interacciones hidrofóbicas, cristalización y enlaces de hidrógeno <sup>(51)</sup>, mientras que las reacciones de reticulación química incluyen la reacción de adición de Michael, la reacción de base de Schiff, la reacción de cicloadición de Diels-Alder y la polimerización de radicales libres <sup>(52)</sup>.

Las integrinas son receptores heterodiméricos en las membranas celulares que están involucrados en la regulación de comportamientos biológicos como la morfología celular, la migración, la proliferación y la diferenciación al unirse a proteínas de adhesión en la superficie de los biomateriales <sup>(51)</sup>. La composición química, las propiedades mecánicas, la hidrofiliidad

y la morfología de los biomateriales son factores clave que regulan el control de los comportamientos celulares por parte de los materiales correspondientes. Como resultado, diseñar y procesar el material seleccionando la acumulación adecuada es crucial para promover la regeneración del tejido periodontal. Esto conduce al desarrollo de hidrogeles cuatridimensionales cuya geometría cambia con el tiempo o estimulaciones externas <sup>(53)</sup>.

### Efecto del hidrogel sensible a la temperatura/fotocurado en la regeneración periodontal

Los hidrogeles sensibles a la temperatura son un material adecuado y, cuando se inyecta en el cuerpo, la temperatura constante del organismo hará que el gel se solidifique, lo que es propicio para preservar las células y los factores bioactivos transportados por el hidrogel en la región periodontal. Los hidrogeles de  $\beta$  glicerofosfato de sodio ( $\beta$ -GP) / gelatina cargados con aspirina / eritropoyetina (EPO) pueden lograr simultáneamente efectos farmacológicos de regeneración tisular antiinflamatoria y periodontal a través de la liberación continua de aspirina y EPO <sup>(54)</sup>. Los hidrogeles termosensibles juegan un papel importante con respecto a la administración *in situ* del gel. Los portadores sensibles al calor con temperaturas de gelificación en el rango de 30-36 ° C pueden inyectarse fácilmente en forma líquida y convertirse en gel después de la inyección. Al mezclar PX con ácido poliacrílico (PAA) y ajustar la temperatura del gel de poloxámero 407 (PX), se preparó un nuevo tipo de gel casi térmico. La mezcla se comporta como un líquido de baja viscosidad a temperatura ambiente. El comportamiento de adelgazamiento por cizallamiento lo hace inyectable y se gelifica rápidamente a temperatura corporal <sup>(55)</sup>. Por supuesto, los hidrogeles fotocurados tienen las mismas ventajas en la regeneración periodontal, ya que poseen una excelente fluidez para la inyección y luego pueden solidificarse con luz a partir de una longitud de onda específica. Se ha demostrado que la sal de zinc 2-metilimidazol (ZIF-8), un hidrogel compuesto ZIF-8 / GelMA fotopolimerizado inyectable (Gelma-Z), puede reducir la inflamación y promover la regeneración del tejido periodontal cuando se inyecta en defectos periodontales de ratas <sup>(56)</sup>.

La terapia fototérmica (PTT) inducida por infrarrojo cercano (NIR) puede matar eficazmente las bacterias con penetración de tejido profundo y poco fotodaño, por lo que es un buen complemento para el tratamiento médico convencional. Entre los numerosos nanomateriales fototérmicos, las nanobipirámides Au, se han convertido en un excelente agente fototérmico debido a la fuerte resonancia del plasmón superficial, la buena biocompatibilidad

y el eficiente rendimiento de conversión de PTT. Por lo tanto, los Au NBP se pueden utilizar como un excelente reactivo fototérmico con controlabilidad NIR para fototerapia sinérgica y farmacoterapia <sup>(57)</sup>.

## Conclusiones

Este artículo revisó el potencial del hidrogel aplicados para la terapia de regeneración periodontal en los últimos años, introduciendo los componentes y estrategias de construcción para la preparación de hidrogeles relevantes. El hidrogel tiene buena biocompatibilidad, retención de agua y liberación lenta y proporciona apoyo para la interacción celular y la función biológica durante la regeneración periodontal en términos de promover la adhesión y la migración, proliferación de las células mesenquimales; además, reduce la respuesta inflamatoria y regula el entorno inmunológico para remodelar la estructura y función de los tejidos periodontales. Se tiene pensado que se han logrado avances notables en el desarrollo del tratamiento con el hidrogel dentro de la regeneración periodontal, ¿pero sigue? siendo un desafío proporcionar suficiente resistencia mecánica y más propiedades biológicas a los hidrogeles para lograr efectos regenerativos ideales, algo que debe tenerse en cuenta a posteriori. Este trabajo proporciona una nueva estrategia terapéutica de un sistema de hidrogeles para la terapia periodontal, por lo que se hace necesario una investigación ulterior que permita emprender las cuestiones más relevantes.



## REFERENCIAS

- Wang H, Chang X, Ma Q, Sun B, Li H, Zhou J, et al. Bio-inspired drug-delivery system emulating the natural bone healing cascade for diabetic periodontal bone regeneration. *Bioact Mater* [Internet]. Sep 14 [Consultado el 13 de mayo de 2023];21:324-339. doi: 10.1016/j.bioactmat.2022.08.029.
- Li M, Lv J, Yang Y, Cheng G, Guo S, Liu C, et al. Advances of Hydrogel Therapy in Periodontal Regeneration-A Materials Perspective Review. *Gels*. [Internet]. 2022 Sep 30 [Consultado el 13 de mayo de 2023];8(10):624. doi: 10.3390/gels8100624.
- Goto R, Nishida E, Kobayashi S, Aino M, Ohno T, Iwamura Y, et al. Gelatin Methacryloyl-Riboflavin (GelMA-RF) Hydrogels for Bone Regeneration. *Int J Mol Sci*. [Internet]. 2021 Feb 6 [Consultado el 13 de mayo de 2023];22(4):1635. doi: 10.3390/ijms22041635.
- Zhan H, Löwik DW. A hybrid peptide amphiphile fiber PEG hydrogel matrix for 3D cell culture. *Adv.Funct.Mater*. [Internet]. 2019 [Consultado el 17 de julio de 2023];29(16):1808505. doi: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/adfm.201808505
- Zhang Y, Jiang R, Lei L, Yang Y, Hu T. Drug delivery systems for oral disease applications. *J Appl Oral Sci*. [Internet]. 2022 Mar 9 [Consultado el 17 de julio de 2023];30:e20210349. doi: 10.1590/1678-7757-2021-0349.
- Yuan W, Wang H, Fang C, Yang Y, Xia X, Yang B, et al. Microscopic local stiffening in a supramolecular hydrogel network expedites stem cell mechanosensing in 3D and bone regeneration. *Mater. Horiz*. [Internet]. 2021 [Consultado el 17 de julio de 2023];8(6):1722-1734. Disponible en: https://pubs.rsc.org/r/content/articlelanding/2021/MH/D1MH00244A
- Yu T, Zhang L, Dou X, Bai R, Wang H, Deng J, et al. Mechanically Robust Hydrogels Facilitating Bone Regeneration through Epigenetic Modulation. *Adv Sci (Weinh)*. [Internet]. 2022 Nov [Consultado el 17 de julio de 2023];9(32):e2203734. doi: 10.1002/advs.202203734.
- Rajeshwari HR, Dhamecha D, Jagwani S, Rao M, Jadhav K, Shaikh S, et al. Local drug delivery systems in the management of periodontitis: a scientific review. *J Control Release*. [Internet]. 2019 [Consultado el 17 de julio de 2023];307:393-409. doi: 10.1016/j.jconrel.2019.06.038.
- Praveen P, Suzuki S, Carson CF, Saunders M, Clode PL, Myers M, et al. Poly(2-hydroxyethyl methacrylate) sponges doped with Ag nanoparticles as antibacterial agents. *ACS Applied Nano Materials*. [Internet]. 2020 28 February [Consultado el 24 de agosto de 2023];3(2):1630-1639. doi: 10.1021/acsnanm.9b02384.
- Karade VC, Patil RB, Parit SB, Kim JH, Chougale AD, Dawkar VV. Insights into shape-based silver nanoparticles: a weapon to cope with pathogenic attacks. *ACS Sustainable Chem Eng* [Internet]. 2021 [Consultado el 24 de agosto de 2023];9(37):12476-12507. doi: 10.1021/acssuschemeng.1c03797.
- Ye S, Wei B, Zeng L. Advances on Hydrogels for Oral Science Research. *Gels*. [Internet]. 2022 May 15 [Consultado el 24 de agosto de 2023];8(5):302. doi: 10.3390/gels8050302.
- Kreller T, Distler T, Heid S, Gerth S, Detsch R, Boccaccini AR. Physico-chemical modification of gelatine for the improvement of 3D printability of oxidized alginate-gelatine hydrogels towards cartilage tissue engineering. *Mater. Des*. [Internet]. 2021 [Consultado el 24 de agosto de 2023];208:109877. doi: https://doi.org/10.1016/j.matdes.2021.109877
- Meena LK, Raval P, Kedaria D, Vasita R. Study of locust bean gum reinforced cyst-chitosan and oxidized dextran based semi-IPN cryogel dressing for hemostatic application. *Bioact Mater*. [Internet]. 2017 Dec 8 [Consultado el 10 de setiembre de 2023];3(3):370-384. doi: 10.1016/j.bioactmat.2017.11.005.
- Zhang Y, Dou X, Zhang L, Wang H, Zhang T, Bai R, et al. Facile fabrication of a biocompatible composite gel with sustained release of aspirin for bone regeneration. *Bioact Mater*. [Internet]. 2021 Oct 5 [Consultado el 10 de setiembre de 2023];11:130-139. doi: 10.1016/j.bioactmat.2021.09.033.
- Eshwar S, Konuganti K, Manvi S, Bharadwaj AN, Sajjan S, Boregowda SS, et al. Evaluation of Osteogenic Potential of Fucoidan Containing Chitosan Hydrogel in the Treatment of Periodontal Intra-Bony Defects-A Randomized Clinical Trial. *Gels*. [Internet]. 2023 Jul 13 [Consultado el 10 de setiembre de 2023];9(7):573. doi: 10.3390/gels9070573.
- Shafei S, Khanmohammadi M, Heidari R, Ghanbari H, Taghdiri Nooshabadi V, Farzambar S, et al. Exosome loaded alginate hydrogel promotes tissue regeneration in full-thickness skin wounds: An in vivo study. *J Biomed Mater Res A*. [Internet]. 2020 Mar [Consultado el 10 de setiembre de 2023];108(3):545-556. doi: 10.1002/jbm.a.36835.
- Iskandar L, Rojo L, Di Silvio L, Deb S. The effect of chelation of sodium alginate with osteogenic ions, calcium, zinc, and strontium. *J Biomater Appl*. [Internet]. 2019 Oct [Consultado el 10 de setiembre de 2023];34(4):573-584. doi: 10.1177/0885328219861904.
- Lueckgen A, Garske DS, Ellinghaus A, Desai RM, Stafford AG, Mooney DJ, et al. Hydrolytically-degradable click-cross-linked alginate hydrogels. *Biomaterials*. [Internet]. 2018 Oct [Consultado el 10 de setiembre de 2023];181:189-198. doi: 10.1016/j.biomaterials.2018.07.031.
- Chen M, Li L, Wang Z, Li P, Feng F, Zheng X. High molecular weight hyaluronic acid regulates P. gingivalis-induced inflammation and migration in human gingival fibroblasts via MAPK and NF-κB signaling pathway. *Arch Oral Biol*. [Internet]. 2019 Feb [Consultado el 10 de setiembre de 2023];98:75-80. doi: 10.1016/j.archoralbio.2018.10.027.

20. Rosaming P, Jirayupapong J, Thamnum S, Win YY, Limprasut V, Roodsiri R, et al. Interpenetrating Low-Molecular Weight Hyaluronic Acid in Hyaluronic Acid-Based *In Situ* Hydrogel Scaffold for Periodontal and Oral Wound Applications. *Polymers* (Basel). [Internet]. 2022 Nov 17 [Consultado el 10 de setiembre de 2023];14(22):4986. doi: 10.3390/polym14224986.
21. Guo S, He L, Yang R, Chen B, Xie X, Jiang B, et al. Enhanced effects of electrospun collagen-chitosan nanofiber membranes on guided bone regeneration. *J Biomater Sci Polym Ed.* [Internet]. 2020 Feb [Consultado el 10 de setiembre de 2023];31(2):155-168. doi: 10.1080/09205063.2019.1680927.
22. Janjić K, Agis H, Moritz A, Rausch-Fan X, Andrukhov O. Effects of collagen membranes and bone substitute differ in periodontal ligament cell microtissues and monolayers. *J Periodontol.* [Internet]. 2022 May [Consultado el 12 de octubre de 2023];93(5):697-708. doi: 10.1002/JPER.21-0225.
23. Pańczyszyn E, Jaśko M, Miłek O, Niedziela M, Męcik-Kronenberg T, Hoang-Bujnowicz A, et al. Gellan gum hydrogels cross-linked with carbodimide stimulates vacuolation of human tooth-derived stem cells in vitro. *Toxicol In Vitro.* [Internet]. 2021 Jun [Consultado el 12 de octubre de 2023];73:105111. doi: 10.1016/j.tiv.2021.105111.
24. Oliveira IM, Gonçalves C, Shin ME, Lee S, Reis RL, Khang G, et al. Anti-Inflammatory Properties of Injectable Betamethasone-Loaded Tyramine-Modified Gellan Gum/Silk Fibroin Hydrogels. *Biomolecules.* [Internet]. 2020 Oct 17 [Consultado el 12 de octubre de 2023];10(10):1456. doi: 10.3390/biom10101456.
25. Zhou T, Zheng K, Sui B, Boccaccini AR, Sol J. In vitro evaluation of poly (vinyl alcohol)/collagen blended hydrogels for regulating human periodontal ligament fibroblasts and gingival fibroblasts. *Int. J. Biol. Macromol.* [Internet]. 2020 [Consultado el 12 de octubre de 2023];163: 1938–1946. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.09.033.
26. Chin SY, Poh YC, Kohler AC, Sia SK. An Additive Manufacturing Technique for the Facile and Rapid Fabrication of Hydrogel-based Micromachines with Magnetically Responsive Components. *J Vis Exp.* [Internet]. 2018 Jul 18 [Consultado el 12 de octubre de 2023];(137):56727. doi: 10.3791/56727.
27. Isaac A, Jivan F, Xin S, Hardin J, Luan X, Pandya M, et al. Microporous Bio-orthogonally Annealed Particle Hydrogels for Tissue Engineering and Regenerative Medicine. *ACS Biomater Sci Eng.* [Internet]. 2019 Dec 9 [Consultado el 12 de octubre de 2023];5(12):6395-6404. doi: 10.1021/acsbomaterials.9b01205.
28. Zhu M, Wang Y, Ferracci G, Zheng J, Cho NJ, Lee BH. Gelatin methacryloyl and its hydrogels with an exceptional degree of controllability and batch-to-batch consistency. *Sci Rep.* [Internet]. 2019 May 3 [Consultado el 19 de noviembre de 2023];9(1):6863. doi: 10.1038/s41598-019-42186-x.
29. Shen S, Zhang Y, Zhang S, Wang B, Shang L, Shao J, et al. 6-Bromoindirubin-3'-oxime Promotes Osteogenic Differentiation of Periodontal Ligament Stem Cells and Facilitates Bone Regeneration in a Mouse Periodontitis Model. *ACS Biomater Sci Eng.* [Internet]. 2021 Jan 11 [Consultado el 19 de noviembre de 2023];7(1):232-241. doi: 10.1021/acsbomaterials.0c01078.
30. Gruber R. Osteoimmunology: Inflammatory osteolysis and regeneration of the alveolar bone. *J Clin Periodontol.* [Internet]. 2019 Jun [Consultado el 19 de noviembre de 2023];46 Suppl 21:52-69. doi: 10.1111/jcpe.13056.
31. Mou J, Liu Z, Liu J, Lu J, Zhu W, Pei D. Hydrogel containing minocycline and zinc oxide-loaded serum albumin nanoparticle for periodontitis application: preparation, characterization and evaluation. *Drug Deliv.* [Internet]. 2019 Dec [Consultado el 19 de noviembre de 2023];26(1):179-187. doi: 10.1080/10717544.2019.1571121.
32. Chen N, Ren R, Wei X, Mukundan R, Li G, Xu X, et al. Thermo-responsive Hydrogel-Based Local Delivery of Simvastatin for the Treatment of Periodontitis. *Mol Pharm.* [Internet]. 2021 May 3 [Consultado el 19 de noviembre de 2023];18(5):1992-2003. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.0c01196.
33. Mensah A, Rodgers AM, Larrañeta E, McMullan L, Tambuwala M, Callan JF, et al. Treatment of Periodontal Infections, the Possible Role of Hydrogels as Antibiotic Drug-Delivery Systems. *Antibiotics* (Basel). [Internet]. 2023 Jun 19 [Consultado el 19 de noviembre de 2023];12(6):1073. doi: 10.3390/antibiotics12061073.
34. Giannobile WV, Berglund T, Al-Nawas B, Araujo M, Bartold PM, Bouchard P, et al. Biological factors involved in alveolar bone regeneration: Consensus report of Working Group 1 of the 15<sup>th</sup> European Workshop on Periodontology on Bone Regeneration. *J Clin Periodontol.* 2019 Jun [Consultado el 19 de noviembre de 2023];46 Suppl 21:6-11. doi: 10.1111/jcpe.13130.
35. Divband B, Aghazadeh M, Al-Qaim ZH, Samiei M, Hussein FH, Shaabani A, et al. Bioactive chitosan biguanidine-based injectable hydrogels as a novel BMP-2 and VEGF carrier for osteogenesis of dental pulp stem cells. *Carbohydr Polym.* [Internet]. 2021 Dec 1 [Consultado el 22 de diciembre de 2023];273:118589. doi: 10.1016/j.carbpol.2021.118589.
36. Qu L, Dubey N, Ribeiro JS, Bordini EAF, Ferreira JA, Xu J, et al. Metformin-loaded nanospheres-laden photocrosslinkable gelatin hydrogel for bone tissue engineering. *J Mech Behav Biomed Mater.* [Internet]. 2021 Apr [Consultado el 22 de diciembre de 2023];116:104293. doi: 10.1016/j.jmbbm.2020.104293.
37. Shi W, Guo S, Liu L, Liu Q, Huo F, Ding Y, et al. Small Extracellular Vesicles from Lipopolysaccharide-Preconditioned Dental Follicle Cells Promote Periodontal Regeneration in an Inflammatory Microenvironment. *ACS Biomater Sci Eng.* [Internet]. 2020 Oct 12 [Consultado el 22 de diciembre de 2023];6(10):5797-5810. doi: 10.1021/acsbomaterials.0c00882.
38. Liu S, Wang YN, Ma B, Shao J, Liu H, Ge S. Gingipain-Responsive Thermosensitive Hydrogel Loaded with SDF-1 Facilitates *In Situ* Periodontal Tissue Regeneration. *ACS Appl Mater Interfaces.* [Internet]. 2021 Aug 11 [Consultado el 22 de diciembre de 2023];13(31):36880-36893. doi: 10.1021/acscami.1c08855.
39. Liu L, Guo S, Shi W, Liu Q, Huo F, Wu Y, et al. Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell-Derived Small Extracellular Vesicles Promote Periodontal Regeneration. *Tissue Eng Part A.* [Internet]. 2021 Jul [Consultado el 22 de diciembre de 2023];27(13-14):962-976. doi: 10.1089/ten.TEA.2020.0141.
40. Cui P, Pan P, Qin L, Wang X, Chen X, Deng Y, et al. Nanoengineered hydrogels as 3D biomimetic extracellular matrix with injectable and sustained delivery capability for cartilage regeneration. *Bioact Mater.* [Internet]. 2022 May 4 [Consultado el 22 de diciembre de 2023];19:487-498. doi: 10.1016/j.bioactmat.2022.03.032.
41. Farazin A, Aghadavoudi F, Motiffard M, Saber-Samandari S, Khandan A. Nanostructure, Molecular Dynamics Simulation and Mechanical Performance of PCL Membranes Reinforced with Antibacterial Nanoparticles. *J. Appl. Comput. Mech.* [Internet]. 2021 [Consultado el 22 de diciembre de 2023];7:1907–1915. doi: 10.22055/jacm.2020.32902.2097.
42. Xu Y, Zhao S, Weng Z, Zhang W, Wan X, Cui T, et al. Jelly-Inspired Injectable Guided Tissue Regeneration Strategy with Shape Auto-Matched and Dual-Light-Defined Antibacterial/Osteogenic Pattern Switch Properties. *ACS Appl Mater Interfaces.* [Internet]. 2020 Dec 9 [Consultado el 22 de diciembre de 2023];12(49):54497-54506. doi: 10.1021/acscami.0c18070.
43. Liu Y, Zhu Z, Pei X, Zhang X, Cheng X, Hu S, et al. ZIF-8-Modified Multifunctional Bone-Adhesive Hydrogels Promoting Angiogenesis and Osteogenesis for Bone Regeneration. *ACS Appl Mater Interfaces.* [Internet]. 2020 Aug 19 [Consultado el 22 de diciembre de 2023];12(33):36978-36995. doi: 10.1021/acscami.0c12090.



44. Mustfa SA, Maurizi E, McGrath J, Chiappini C. Nanomedicine Approaches to Negotiate Local Biobarrriers for Topical Drug Delivery. *Adv. Ther.* [Internet]. 2020 [Consultado el 5 de agosto de 2023];4:2000160. doi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/adtp.202000160>
45. Li N, Xie L, Wu Y, Wu Y, Liu Y, Gao Y, et al. Dexamethasone-loaded zeolitic imidazolate frameworks nanocomposite hydrogel with antibacterial and anti-inflammatory effects for periodontitis treatment. *Mater Today Bio.* [Internet]. 2022 Jul 20 [Consultado el 22 de diciembre de 2023];16:100360. doi: [10.1016/j.mtbio.2022.100360](https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2022.100360).
46. Ran J, Zeng H, Cai J, Jiang P, Yan P, Zheng L, et al. Rational design of a stable, effective, and sustained dexamethasone delivery platform on a titanium implant: an innovative application of metal organic frameworks in bone implants. *Chem. Eng. J.* [Internet]. 2018 [Consultado el 22 de diciembre de 2023];333:20–33. doi: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1385894717316443>
47. Cui P, Pan P, Qin L, Wang X, Chen X, Deng Y, Zhang X. Nanoengineered hydrogels as 3D biomimetic extracellular matrix with injectable and sustained delivery capability for cartilage regeneration. *Bioact Mater.* [Internet]. 2022 May 4 [Consultado el 22 de diciembre de 2023];19:487–498. doi: [10.1016/j.bioactmat.2022.03.032](https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2022.03.032).
48. Zhang S, Ou Q, Xin P, Yuan Q, Wang Y, Wu J. Hybrid hydrogels incorporated with polydopamine/puerarin nanoparticles to improve wound healing. [Internet]. 2019 October 1 [Consultado el 22 de diciembre de 2023];7(10):4230–4236. doi: [10.1039/C9BM00991D](https://doi.org/10.1039/C9BM00991D).
49. Mou J, Liu Z, Liu J, Lu J, Zhu W, Pei D. Hydrogel containing minocycline and zinc oxide-loaded serum albumin nanoparticle for periodontitis application: preparation, characterization and evaluation. *Drug Deliv.* [Internet]. 2019 Dec [Consultado el 22 de diciembre de 2023];26(1):179–187. doi: [10.1080/10717544.2019.1571121](https://doi.org/10.1080/10717544.2019.1571121).
50. Alipour M, Ashrafihelan J, Salehi R, Aghazadeh Z, Reza-bakhsh A, Hassanzadeh A, et al. In vivo evaluation of biocompatibility and immune modulation potential of poly(caprolactone)-poly(ethylene glycol)-poly(caprolactone)-gelatin hydrogels enriched with nano-hydroxyapatite in the model of mouse. *J Biomater Appl.* [Internet]. 2021 May [Consultado el 22 de diciembre de 2023];35(10):1253–1263. doi: [10.1177/0885328221998525](https://doi.org/10.1177/0885328221998525).
51. Madl CM, Heilshorn SC. Engineering Hydrogel Microenvironments to Recapitulate the Stem Cell Niche. *Annu Rev Biomed Eng.* [Internet]. 2018 Jun 4 [Consultado el 22 de diciembre de 2023];20:21–47. doi: [10.1146/annurev-bioeng-062117-120954](https://doi.org/10.1146/annurev-bioeng-062117-120954).
52. Atia GAN, Shalaby HK, Ali NG, Morsy SM, Ghobashy MM, Attia HAN, et al. New Challenges and Prospective Applications of Three-Dimensional Bioactive Polymeric Hydrogels in Oral and Craniofacial Tissue Engineering: A Narrative Review. *Pharmaceutics (Basel).* [Internet]. 2023 May 5 [Consultado el 22 de diciembre de 2023];16(5):702. doi: [10.3390/ph16050702](https://doi.org/10.3390/ph16050702).
53. Sun H, Xu J, Wang Y, Shen S, Xu X, Zhang L, Jiang Q. Bone microenvironment regulative hydrogels with ROS scavenging and prolonged oxygen-generating for enhancing bone repair. *Bioact Mater.* [Internet]. 2023 Jan 9 [Consultado el 22 de diciembre de 2023];24:477–496. doi: [10.1016/j.bioactmat.2022.12.021](https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2022.12.021).
54. Champeau M, Heinze DA, Viana TN; de Souza ER, Chinellato AC, Titotto S. 4D Printing of Hydrogels: A Review. *Adv. Funct. Mater.* [Internet]. 2020 [Consultado el 22 de diciembre de 2023];30:1910606. doi: <https://doi.org/10.1002/adfm.201910606>
55. Zhang Z, Bi F, Guo W. Research Advances on Hydrogel-Based Materials for Tissue Regeneration and Remineralization in Tooth. *Gels.* [Internet]. 2023 Mar 20 [Consultado el 22 de diciembre de 2023];9(3):245. doi: [10.3390/gels9030245](https://doi.org/10.3390/gels9030245).
56. Liu Y, Li T, Sun M, Cheng Z, Jia W, Jiao K, Wang S, Jiang K, Yang Y, Dai Z, Liu L, Liu G, Luo Y. ZIF-8 modified multifunctional injectable photopolymerizable GelMA hydrogel for the treatment of periodontitis. *Acta Biomater.* [Internet]. 2022 Jul 1 [Consultado el 22 de diciembre de 2023];146:37–48. doi: [10.1016/j.actbio.2022.03.046](https://doi.org/10.1016/j.actbio.2022.03.046).
57. Lin J, He Z, Liu F, Feng J, Huang C, Sun X, Deng H. Hybrid Hydrogels for Synergistic Periodontal Antibacterial Treatment with Sustained Drug Release and NIR-Responsive Photothermal Effect. *Int J Nanomedicine.* [Internet]. 2020 Jul 29 [Consultado el 22 de diciembre de 2023];15:5377–5387. doi: [10.2147/IJN.S248538](https://doi.org/10.2147/IJN.S248538).

#### Contribución de los autores

**BEFG:** metodología, análisis de resultados, discusión y revisión

**GSFP:** metodología, análisis de resultados, discusión y revisión

#### Fuentes de financiamiento

La investigación fue realizada con recursos propios.

#### Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.