

Hidrogeles: una revisión de su historia

Hydrogels: a review of its history

Cristóbal Lárez Velásquez*

Grupo de Polímeros, Departamento de Química, Universidad de Los Andes. Mérida 5101 –Venezuela.

*clarez@ula.ve; larez.cristobal@gmail.com

Resumen

Se presentan los resultados de una investigación documental sobre las principales etapas del desarrollo de los materiales denominados hidrogeles, desde unos inicios que pudieran establecerse en las dispersiones de nanopartículas de oro y plata usadas en cristalería entre los años 290-325 D.C., cuyas formulaciones estuvieron aparentemente basadas en conocimiento puramente empírico, pasando por los hidratos líquidos y gelatinosos del ácido silícico que Graham definió como “hidrosol” e “hidrogel”, respectivamente. La etapa siguiente se desarrolló paralelamente al surgimiento de los polímeros sintéticos, aprovechándolos para la obtención de hidrogeles con características reproducibles y controladas. Posteriormente, los estudios teóricos predijeron cambios de volumen debido a transiciones de fase en estos materiales, en respuesta a algunos estímulos externos, llevando al surgimiento de los hidrogeles responsivos o inteligentes. Más recientemente, el desarrollo de diversas áreas relacionadas con su preparación y aplicación, como la química clic, las reacciones bio-ortogonales, la ingeniería genética, la nanotecnología, la bio-nanotecnología, etc., que a su vez han sido impulsadas por los hidrogeles, ha permitido obtener materiales más sostenibles, biocompatibles y con respuestas cada vez más específicas, es decir, materiales mucho más inteligentes. Por ello, para distinguirlos de sus predecesores, quizás sea conveniente en el futuro llamarlos “hidrogeles hiper inteligentes”.

Palabras clave: Química sostenible, Nanohidrogeles, Inicios de los hidrogeles, Materiales inteligentes, Transición de fase, Estímulo externo.

Abstract

The results of a documentary investigation are presented on the main stages of the development of materials called hydrogels, from the beginning that could be established in the dispersions of gold and silver nanoparticles used in glassware between the years 290-325 A.D., whose formulations were apparently based on purely empirical knowledge, passing through the liquid and gelatinous hydrates of silicic acid that Graham defined as “hydrosol” and “hydrogel”, respectively. The next stage was developed parallel to the emergence of synthetic polymers, taking advantage of them to obtain hydrogels with reproducible and controlled characteristics. Subsequently, the theoretical studies predicted volume changes due to phase transitions in these materials, in response to external stimuli, leading to the emergence of responsive or smart hydrogels. More recently, the development of various areas related to its preparation and application, such as click chemistry, bio-orthogonal reactions, genetic engineering, nanotechnology, bio-nanotechnology, etc., which in turn have been driven by hydrogels, has made it possible to obtain more sustainable, biocompatible materials with increasingly specific responses, that is, much more intelligent materials. Therefore, to distinguish them from their predecessors, it may be appropriate in the future to call them “hyper-intelligent hydrogels.”

Keywords: Sustainable chemistry, Nanohydrogels, Beginnings of hydrogels, Smart materials, Phase transition, External stimuli.

Introducción

Los resultados obtenidos durante la búsqueda del origen del término hidrogel, el cual es usualmente reportado de forma errónea en la literatura tecnocientífica de estos materiales –además de la existencia de trabajos con información confusa sobre el tema (Lárez-Velásquez, 2019)– han motivado el desarrollo de este nuevo trabajo. La revisión de la historia de los hidrogeles es un tema actual debido al enorme desarrollo que estos materiales han alcanzado en los últimos años, además del extraordinario impacto que han tenido en distintas áreas del quehacer humano, a las cuales han contribuido de manera fundamental y sinérgica. En tal sentido, la historia de estos materiales, vista desde una perspectiva pedagógica, permite apreciar los grandes cambios que han ocurrido durante su desarrollo, desde un uso inicial del término “hidrogel” para materiales sustancialmente diferentes –dispersiones de un óxido metálico en agua que mostraban un comportamiento gelatinoso– a los que conocemos en la actualidad –redes tridimensionales poliméricas entrecruzadas que pueden absorber grandes cantidad de agua manteniendo su forma– y que, seguramente, se aplicará en los próximos años, probablemente modernizado o ampliado, a la creciente diversidad de nuevos hidrogeles que se logran preparar en la actualidad, con nombres como “hidrogeles inteligentes, hidrogeles responsivos, nanohidrogeles, hidrogeles nanoestructurados, hidrogeles supramoleculares”, etc. Similarmente, se aprecia que estos cambios han sido drásticos en relación a las concepciones con las cuales se ha abordado su estudio a lo largo del tiempo, pasando de ser la novedad de una época, conocida por unos pocos y entendida parcialmente por muchos menos, hasta llegar a la realidad actual, que requiere de la multidisciplinariedad de los equipos que se dedican a desarrollos y aplicaciones cada vez más asombrosos de estos materiales, incluyendo el increíble desarrollo de hidrogeles inteligentes basados en péptidos, proteínas, enzimas, ADN, virus, etc. Los logros que se han alcanzado con ellos han elevado a grados superiores áreas como la nanomedicina, la nano-tecnología, la nano-robótica, entre otras.

En este trabajo, que pretende ser la continuación natural del artículo previamente comentado, se presenta una investigación documental sobre las principales etapas por las cuales ha atravesado el desarrollo de los materiales conocidos hoy en día como hidrogeles, desde lo que se pudieran considerar sus etapas iniciales, relacionadas con la descripción de los sistemas coloidales de oro usados en medicina y en cristalería, hasta la actualidad.

2. Las etapas iniciales de los hidrogeles

Debido a que el término hidrogel no se conocía previamente al siglo 19, se mencionan en la tabla 1 solo unos pocos hechos relacionados con estos materiales, aunque tales menciones se

presentan por estar en sintonía con la visión que se tuvo para los coloides antes y durante buena parte del siglo 18, cuando aparece dicho término.

Como se ha mencionado en un trabajo previo (Lárez-Velásquez, 2019), numerosos autores coinciden erróneamente en considerar el trabajo del científico neerlandés Jakob Maarten van Bemmelen (Van Bemmelen, 1894a) como la fuente donde aparece por primera vez reportado el término “hidrogel”, especialmente en años muy recientes (Lee y col., 2013; Buwalda y col., 2014; Ng y col., 2014; Luliński y Woźnica, 2017; Thakur y col., 2018; Pyarasani y col., 2019). Dicho trabajo, que está escrito en idioma alemán y referenciado usualmente en el año 1894, parece haber sido realizado realmente en 1893, como podría inferirse de la nota al final del artículo indicando que fue recibido en la redacción el 25 de noviembre de 1893. Adicionalmente, habría que indicar que una especie de resumen de este trabajo, realizado por el mismo autor, y publicado en idioma francés en 1894 (Van Bemmelen, 1894b), confirmaría el año 1893 como el año de realización del mencionado trabajo. Por otra parte, se pueden encontrar también algunos trabajos recientes donde la información sobre el origen del término necesitaría ser revisada porque se presenta de manera muy confusa (Luliński y Woźnica, 2017; Rizwan y col., 2017).

En los dos trabajos de van Bemmelen mencionados anteriormente (Van Bemmelen, 1894a; Van Bemmelen, 1894b) el autor usa el término “*hydrogel*”, tanto en idioma alemán como en francés, de una manera llamativamente familiar, lo que permite suponer que éste era ya conocido para la época. Aclarando que dicho término fue usado para referirse a un sistema distinto (dispersiones de un óxido metálico en agua que mostraban un comportamiento gelatinoso) a los sistemas para los cuales se aplica hoy en día (redes tridimensionales poliméricas entrecruzadas que pueden absorber grandes cantidad de agua manteniendo su forma), se podría decir, con un grado de seguridad razonable, que el término fue utilizado por este reconocido científico debido a la influencia de la descripción de los sistemas coloidales realizada por el científico escocés Thomas Graham en el año 1861 (Graham, 1861a; Graham, 1861b) como se infiere de la alusión directa que hace van Bemmelen a los “*Hydrogels von Graham*” (Van Bemmelen, 1894a). Independientemente de ello, es notable el hecho que van Bemmelen lograra discutir en este tiempo sobre la presencia en estos “hidrogeles” de un tipo de agua, que llamó agua de absorción o de imbibición, distinta a la que existe en los hidratos de dichos óxidos (Van Bemmelen, 1894a). Adicionalmente, logró establecer que la cantidad de esta agua de absorción depende “...de la presión de vapor del medio (es decir, la concentración de la fase gaseosa), la temperatura y los cambios que transforman el cuerpo coloidal poco a poco durante el secado o bajo agua...” (traducción propia).

En este punto, merece la pena indicar que en su trabajo pionero sobre los coloides Graham dividió las sustancias en cristaloides

y coloides (Van Bemmelen, 1894a), indicando en relación a estos últimos que pueden ser ejemplificados por la gelatina animal pero incluyendo también entre ellos “... el ácido silícico hidratado y un número de peróxidos metálicos hidratados solubles, de los cuales poco se conoce hasta ahora; también almidón, gomas vegetales y dextrina, caramelo, taninos, albúmina y extractos vegetales y animales. ...” (traducción propia).

Con la seguridad de que el término “*hydrogel*” había sido usado antes de 1893, y sabiendo que para la época Van Bemmelen hablaba de los “hidrogeles de Graham”, se realizó una búsqueda de dicho término en publicaciones que pudieran ser accesibles a través de Internet. En tal sentido, una biografía de Van Bemmelen publicada en el Instituto de Química Inorgánica de la Universidad de Kiel, Alemania, presenta una lista de sus publicaciones (Beneke y Lagaly, 2005), entre las que destacan dos trabajos en cuyos títulos aparece el término “*hydrogel*”: el primero fechado en 1888, relacionado con el estudio de sistemas basados en el ácido silícico (Van Bemmelen, 1888), y el segundo publicado en 1882, relacionado con “hidrogeles” de los óxidos de berilio y de aluminio (Van Bemmelen, 1882). Este último trabajo parece haber sido publicado previamente en 1881 (Van Bemmelen, 1881). De esta manera, se puede establecer, sin discusión alguna, que el uso del término “*hydrogel*” por Van Bemmelen es incluso anterior al año 1893 o 1984, como usualmente se ha reportado.

La evidencia encontrada apunta fuertemente a que el término “*hydrogel*” podría haber sido acuñado por Graham, como fue indicado en 1979 por el Profesor Jerker Porath, de la Universidad de Upsala en Suecia, durante una reunión de la Sociedad Bioquímica realizada el 28 de junio en la Universidad de Cambridge (Porath, 1979). Aun cuando en este trabajo no se presentó alguna referencia asociada al uso del término por vez primera, permitió enfocar la búsqueda hacia los trabajos de Graham, lo cual arrojó resultados altamente positivos. En efecto, en un trabajo publicado por Graham en 1864, relacionado con las propiedades del ácido silícico y otras sustancias coloidales (Graham, 1864), el asunto parece resolverse en uno solo de sus párrafos, en el cual Graham indica (traducción propia) “*Si se me permite distinguir los hidratos líquidos y gelatinosos del ácido silícico mediante los términos formados irregularmente de hidrosol e hidrogel de ácido silícico, los dos cuerpos alcohólicos correspondientes que ahora se presentan pueden denominarse alcokol y alcogel del ácido silícico.*”

La búsqueda del trabajo donde se le permitió a Graham, tal como él lo indica (Graham, 1864), distinguir los hidratos líquidos y gelatinosos del ácido silícico mediante los términos hidrosol e hidrogel, respectivamente, no logró algún resultado concreto. Sin embargo, el trabajo ha debido aparecer entre 1861 y 1864, es decir, luego de publicarse su trabajo pionero sobre la ciencia de los coloides: la difusión líquida aplicada al análisis (Graham, 1861a) y antes de publicar el trabajo sobre el ácido silícico (Graham, 1864). Esta suposición se basa en que

no hay menciones del término hidrogel en los trabajos de 1861, aun cuando se mencionan varios sistemas coloidales, incluyendo el del ácido silícico y el de la gelatina, que él denomina hidratos gelatinosos (*gelatinous hydrates*), sospechándose por ello que el origen del término hidrogel está en dicha denominación, la cual pudo haber sido combinada y reducida posteriormente al término irregularmente formado de “hydrogel”. Se sabe que el término gel, acuñado también por Graham, derivó del comportamiento similar de estos sistemas con el de la gelatina, cuyo nombre parece se tomó del idioma croata (*galatina*, que se refería a la sustancia gelatinosa con la que se conservaba y exportaba pescado desde la actual ciudad de Dubrovnik), pasando al francés (*galantine*) y transformándose en el idioma italiano en *gelatina*, probablemente por influencia del término *gelato* (que se endurece al enfriar) (Etimologías de Chile, 2015).

En la figura 1 se presenta un resumen de los hechos más trascendentes en la historia de los hidrogeles hasta comienzos del siglo 20.

3. Los hidrogeles en el siglo 20

Varias décadas más adelante, en el año 1914, los estudios de la solubilidad de la goma de caucho en diversos solventes le permitieron a F. Kirchhoff (1914a) apreciar que existían diferencias en el poder disolvente de éstos, apuntando también a la existencia de un paralelismo entre el hinchamiento del material vulcanizado y la acción del solvente (Kirchhoff, 1914b). Como se sabe en la actualidad, el hinchamiento es una de las características más importantes de los geles en general y, por su puesto, de los hidrogeles en particular. Merece la pena mencionar que F. Kirchhoff hizo contribuciones importantes sobre el hinchamiento y otros aspectos del caucho y la gutapercha, con más de 15 artículos en el área, mencionados por varios e importantes investigadores de la época; sin embargo, su nombre, posiciones e instituciones de adscripción fueron imposibles de conocer a pesar de que sus publicaciones fueron realizadas en revistas muy reconocidas en su momento.

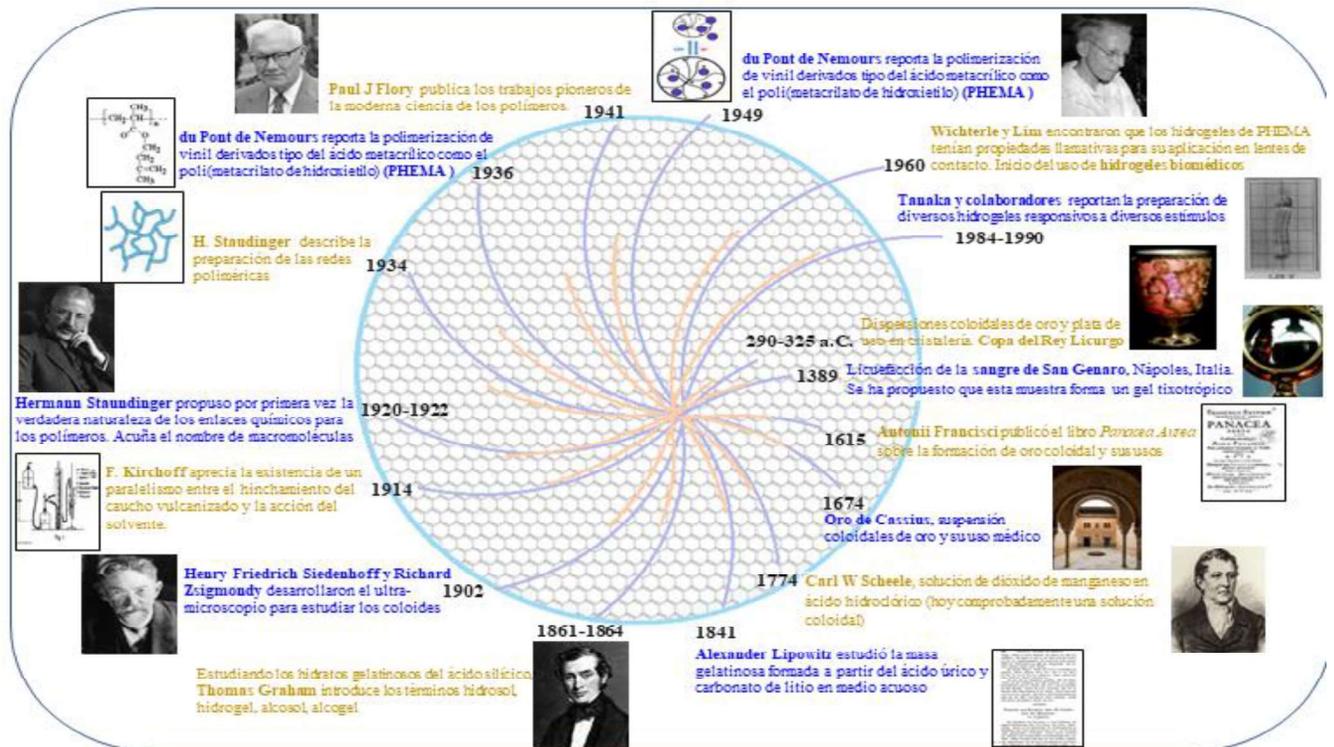


Fig. 1. Algunos hechos trascendentes en la historia de los hidrogeles hasta comienzos del siglo 20

Un poco más adelante, en el año 1920, el químico alemán Hermann Staudinger propuso por primera vez una descripción sobre la verdadera naturaleza de los enlaces químicos en algunas moléculas naturales como el caucho y la celulosa (Staudinger, 1920), aunque con muy poco apoyo de carácter experimental. Sus proposiciones fueran vistas con escepticismo y aún incluso se intentaron ridiculizar, como el mismo lo señaló años después al referirse a la carta recibida en 1926 de Heinrich Wieland (premio Nobel en Química en 1927), donde le recomendaba purificar mejor sus muestras. Posteriormente, Staudinger reem-plazó a Wieland en la dirección del *Chemisches Laboratorium* de la Universidad Albert-Ludwigs en Friburgo. Para la época, la comprensión de la naturaleza de los enlaces en estas moléculas “intratables” era escasa, pero la perseverancia de Staudinger para mantener su visión de las macromoléculas le llevó a obtener el premio Nobel en Química en 1953, por “*por sus descubrimientos en el campo de la química macromolecular*”.

De esta manera, ya en el año 1921 Stevens denominaba geles a los materiales derivados de la goma de caucho vulcanizada hinchados en un solvente (Stevens, 1921a; Stevens, 1921b) y, de acuerdo con Flory y Rehner (1943), ya para el año 1929 varios investigadores habían propuesto métodos que permitían obtener fácilmente valores para la fracción en volumen del polímero de un gel hinchado en equilibrio con el solvente puro (Blow y Stamberger, 1929; Scott, 1929). En los años siguientes

se publicaron otros métodos para obtener dichos valores (Williams, 1937; Whitby y col., 1942).

Así mismo, en el año 1936 se logró un gran avance en la preparación de estos materiales cuando la firma E. I. du Pont de Nemours & Company (1936) reporta la preparación de una serie numerosa de derivados tipo éster del ácido metacrílico (ver figura 2), entre los que figuraba el poli(metacrilato de hidroxietilo), conocido como PHEMA por su acrónimo en inglés para *Poly(HydroxyEthyl MethAcrylate)*.

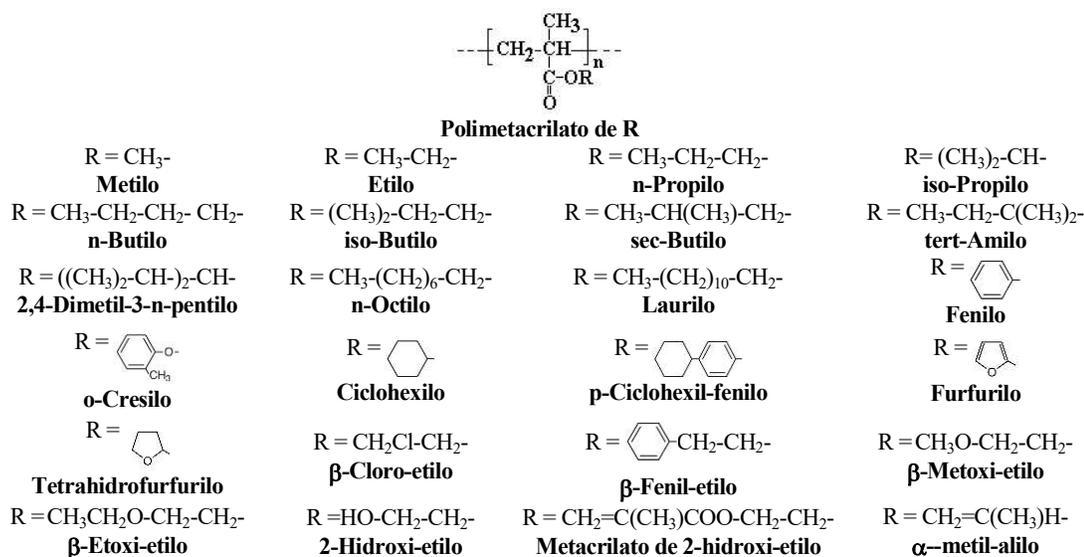


Fig. 2. Derivados tipo éster del ácido metacrílico polimerizados en 1936 por E.I. du Pont & Company para investigar sus propiedades.

En 1941 Flory publica los primeros estudios teóricos que iniciaron la ciencia de los polímeros moderna (Flory, 1941), detallando más adelante aspectos relacionados a los sistemas poliméricos entrecruzados que llevan a la gelificación (Flory, 1942; Flory y Rehner, 1943). El trabajo de Flory fue reconocido mucho tiempo después, en el año 1974, con el premio Nobel en Química por “*sus logros fundamentales, tanto teóricos como experimentales, en la fisicoquímica de las macromoléculas*” (The Nobel Prize, 1974) (traducción propia). Por su parte, los estudios termodinámicos de Leslie R. G. Treolar en 1952 sobre la elasticidad de las redes macromoleculares permitieron tener una mayor comprensión de estos sistemas entrecruzados, asociando su capacidad para hincharse a cambios en su energía interna y entropía (Treolar, 1952).

Las investigaciones con estos sistemas permitieron avances importantes en áreas relacionadas con la bioquímica, la biología y la medicina, entre otras. Así, los ensayos con hidrogeles basados en materiales naturales, como los realizados por Smithies (1955) con almidón y por Hjertén (1961) con dextrano, y también con materiales sintéticos, por ejemplo, el copolímero conocido comercialmente como Pevikon (poliacetato de vinilo y policloruro de vinilo), lograron la mejoría de los procesos de separación de proteínas que hasta la fecha se habían ensayado con hidrogeles de agar o gelatina (Vesterberg, 1989). Estos estudios pioneros abrieron rápidamente el camino para el desarrollo de diversas técnicas de análisis y separación, las cuales se basaron en hidrogeles que mostraron mejores prestaciones, tal como reportaron

tempranamente Davis y Ornstein (1959) y Raymond y Weintraub (1959) para la poliacrilamida, en febrero y septiembre, respectivamente, así como Hjertén (1961) para la agarosa. La agarosa es un polisacárido neutro que forma la parte mayoritaria del agar.

Entre las técnicas surgidas de estos estudios con hidrogeles se destaca la separación de fracciones de polímeros de distintos tamaños mediante su permeación a través de éstos, o cribado molecular. Las primeras observaciones sobre el cribado molecular usando hidrogeles fueron reportadas por Lathe y Ruthven (1956), aunque 32 años después Hjertén indicaría que en un trabajo previo con Folin, no publicado, habían logrado observar las propiedades tamizadoras de hidrogeles de dextrano (Hjertén, 1988). El dextrano se convirtió en un material de uso extendido en la cromatografía de exclusión por tamaño (SEC por su acrónimo en inglés para *Size Exclusion Chromatography* o GPC para *Gel Permeation Chromatography*), bajo el nombre comercial de Sephadex.

Por otro lado, Charlesby y Alexander (1955) reportaron que las soluciones acuosas de polivinilpirrolidona (PVP) pueden entrecruzarse y gelificar, bajo determinadas condiciones de concentración, cuando son irradiadas con rayos gamma. Posteriormente, Berkowitch y col. (1957) reportaron también la gelificación de soluciones acuosas de polivinil alcohol (PVA)

usando radiación gamma. Por su parte, Wichterle y Lim (1960) encontraron que los hidrogeles de PHEMA tenían propiedades llamativas para su aplicación en lentes de contacto, iniciando una nueva era de los materiales: los hidrogeles de aplicación biomédica. Los hidrogeles de PHEMA fueron de los primeros hidrogeles sintéticos preparados por Eleuthere Irene du Pont de Nemours & Company en 1936,

En los años sucesivos, la comprensión de los distintos mecanismos que conducen al entrecruzamiento en las redes poliméricas así como el desarrollo de múltiples métodos para la síntesis de estos versátiles materiales y sus aplicaciones en prácticamente todas las actividades del quehacer humano, permitieron los avances extraordinarios que llevaron a la creación de los llamados hidrogeles inteligentes, materiales que prácticamente cambiaron el mundo previamente conocido, como por ejemplo ayudando ostensiblemente en la mejoría de la salud de la población, además de proveer soluciones prácticas en múltiples aplicaciones industriales.

Los hidrogeles inteligentes se pueden definir, de manera general, como redes poliméricas capaces de generar respuestas a estímulos externos mediante cambios abruptos en su naturaleza física (Parodi y col., 2016). Usualmente se han denominado hidrogeles sensibles, aunque una mejor definición en español pareciera ser hidrogeles responsivos o respondedores. Entre los estímulos que se han estudiado en la generación de respuestas en estos materiales se pueden mencionar el pH, la temperatura, la composición del solvente, la fuerza iónica del medio, los campos eléctricos, la radiación visible, la presencia de sustancias químicas específicas, la interacción con células y microorganismos, etc.

Quizás los primeros reportes sobre hidrogeles de este tipo fueron los de W. Kuhn (1949) y A. Katchalsky (1949), aparecidos en mayo y junio del mismo año y número de la misma revista, sobre el entrecruzamiento del ácido poliacrílico con etilenglicol y por copolimerización de ácido acrílico y divinilbenceno, respectivamente. En ambos casos, los materiales fueron sensibles al pH del medio y se hinchaban lenta y apreciablemente en medio acuoso básico y se deshinchaban rápidamente cuando se colocaba en medio ácido. El proceso resultó ser reversible y se podía repetir muchas veces.

Por otro lado, con relación a respuestas de los hidrogeles frente a cambios de temperatura (termo-responsivos o termo-respondedores) y a la composición del solvente, el primer reporte le corresponde a la acrilamida, publicado en 1978 por el científico japonés Toyochi Tanaka, ganador del premio Nobel en Química en 2002, mostrando que el hidrogel estudiado colapsaba a una temperatura aproximada de 24°C, así como también cuando la composición del solvente agua/acetona cambia a contenidos de acetona mayores al 40%; adicionalmente, en este trabajo se propusieron posibles aplicaciones relacionadas con fenómenos fisiológicos, como el colapso vítreo en el desprendimiento de retina (Tanaka, 1978). Sin

embargo, con relación a los hidrogeles termo-responsivos, el material más icónico ha sido, hasta el momento, el preparado a partir de la N-isopropil-acrilamida (NIPAAm); su colapso al variar la temperatura fue reportado inicialmente por Hirokawa y Tanaka (1984). Previamente, Tanaka y col. (1982) habían descrito el colapso de hidrogeles de acrilamida parcialmente hidrolizada, cuando se variaba infinitesimalmente el campo eléctrico aplicado a estos materiales. En este trabajo se sugirieron, adicionalmente, algunas posibles aplicaciones para estos sistemas, como por ejemplo la fabricación de suiches, memorias, transductores mecano-químicos, músculos artificiales, almacenaje de imágenes bi- y tridimensionales.

La preparación de hidrogeles capaces de reaccionar o responder a la radiación electromagnética, para tratar de obtener respuestas más rápidas y con mejor control a los estímulos aplicados, también ha sido reportada; sin embargo, en muchos casos, las respuestas obtenidas con estos sistemas no han sido atribuidas directamente a la radiación misma sino a sus efectos indirectos, como por ejemplo la ionización que ocurre dentro del hidrogel durante la aplicación de luz ultravioleta (Mamada y col., 1990), el aumento de la temperatura del hidrogel cuando se aplica luz visible (Suzuki y Tanaka, 1990) o radiación infrarroja (Zhang y col., 1994; Zhang y col., 1995).

Desde la década final del siglo 20 hasta el momento, el desarrollo de los hidrogeles se ha centrado fundamentalmente en obtener materiales cada vez más “inteligentes”, tanto en la respuesta a un estímulo específico como también en la búsqueda de respuestas simultáneas o coordinadas para realizar múltiples tareas. Un resumen de los sucesos más importantes en el devenir histórico de los hidrogeles hasta finales del siglo 20 se muestra en la tabla 1

Tabla 1. Resumen de los hechos trascendentes en el desarrollo de los coloides, geles e hidrogeles hasta finales del siglo 20.

Año	Suceso
Siglo IV DC	Fabricación de la copa del Rey Licurgo , en el imperio Romano; el cristal usado contiene una dispersión coloidal de oro y plata (Garlaschelli y col., 1991).
1389	Primer reporte de la licuefacción de la sangre de San Genaro , Nápoles, Italia. Se ha propuesto que esta muestra forma un gel tixotrópico que se licúa por los movimientos que se hacen para comprobar su estado (Poole Jr. y Owens, 2007).
1615	Antonii Francisci publicó el libro <i>Panacea Aurea, sive tractatus duo de ipsius Auro Potabili</i> , que contenía información sobre la formación de oro coloidal y sus usos médicos (Antonii 1618).
1665	Andreas Cassius describió el pigmento para vidrio denominado oro púrpura o púrpura de Cassius, el cual ahora se conoce es un coloide de partículas de oro soportado sobre dióxido de estaño (Zsigmondy, 1926).
1774	Carl Wilhelm Scheele describió la preparación de una solución de dióxido de manganeso en ácido hidroclórico –hoy comprobadamente una solución coloidal (Scheele, 1774).
1841	Friedrich Julius Alexander Lipowitz reportó la formación de una masa gelatinosa en medio acuoso a partir del ácido úrico y carbonato de litio (Lipowitz, 1841), siendo quizás el primer trabajo que reporta la preparación de lo que se conocería luego como hidrogeles.
1861	Thomas Graham propone la división de las sustancias química en cristaloides y coloides, indicando que los hidratos sólidos de estos últimos son cuerpos gelatinosos; entre los coloides incluyó el ácido silícico hidratado, la alúmina hidratada, otros peróxidos metálicos del tipo alúmina que existen en forma soluble, almidón, dextrina, gomas, caramelo, taninos, albúmina, gelatina, así como otras materias extraídas de fuentes animales y vegetales (Graham, 1861a).
1864	Estudiando los hidratos gelatinosos del ácido silícico, Graham introduce los términos hidrosol, hidrogel, alcosol, alcogel (y otros), relacionados con los sistemas coloidales (Graham, 1864).
1902	Richard Zsigmondy y Henry Siedentopf desarrollaron el ultramicroscopio, que captaba la luz dispersa que producían los coloides por efecto Tyndall, detectándolos como puntos de luz (Zsigmondy y Siedentopf, 1922; Masters, 2020) [62]. Zsigmondy obtuvo el premio Nobel de Química en el año 1925 (recibiéndolo formalmente en 1926) “ <i>por su demostración de la naturaleza heterogénea de las disoluciones coloidales y por los métodos usados, que han llegado a ser fundamentales en la moderna química coloidal</i> ”.
1914	F. Kirchoff aprecia que existen diferencias en el poder de diferentes solventes en solubilidad de la goma de caucho (Kirchhof, 1914a), apuntando también a la existencia de un paralelismo entre el hinchamiento del material vulcanizado y la acción del solvente (Kirchhof, 1914b).
1920	Hermann Staudinger describió por primera vez la verdadera naturaleza de los enlaces químicos dentro de las moléculas obtenidas mediante reacciones de polimerización (Staudinger, 1920).
1921	Stevens denominaba cómo geles a los materiales de la goma de caucho vulcanizada hinchados en un solvente (Stevens, 1921a; Stevens, 1921b).
1922	Staudinger y Fritschi acuñan el término “macromolécula” en su trabajo sobre el isopreno y el caucho, en el cual también describe las redes poliméricas del poliisopreno (Staudinger y Fritschi, 1922).
1929	Se reportan algunos métodos experimentales que permiten obtener valores para la fracción en volumen del polímero en un gel hinchado en equilibrio con el solvente puro (Blow y Stamberger, 1929; Scott, 1929).
1934	Staudinger y Heuer describen la preparación de las redes poliméricas, en solventes orgánicos, formadas por la copolimerización de estireno y divinil-estireno, la cual resulta en la formación de geles tridimensionales (Staudinger y Heuer, 1934).
1936	La compañía E. I. du Pont de Nemours reporta la preparación de una serie numerosa de derivados tipo ester del ácido metacrílico, entre los que figuraba el poli(metacrilato de hidroxietilo) (PHEMA) (E. I. du Pont de Nemours & Company, 1936).
1941	Paul J Flory publica los trabajos pioneros de la moderna ciencia de los polímeros, incluyendo aspectos relacionados a los sistemas poliméricos entrecruzados que llevan a la gelificación (Flory, 1941).
1949	W. Kuhn (1949) y A. Katchalsky (1949) reportaron, casi simultáneamente, hidrogeles sensibles al pH del medio donde se hinchan y deshinchán. Fueron los primeros hidrogeles responsivos a estímulos externos e iniciaron la era de los denominados hidrogeles inteligentes).
1952	L. R. G. Treolar estudió la elasticidad de redes macromoleculares que permitió tener una mayor comprensión de los sistemas entrecruzados, asociando su capacidad para hincharse a cambios en su energía interna y entropía (Treolar, 1952).
1955	Reticulación de la polivinilpirrolidona mediante radiación gamma por Charlesby y Alexander (1955) .
1959	Raymond y Weintraub (1959) introducen los hidrogeles de poliacrilamida como soporte para la electroforesis de zona.
1960	Wichterle y Lim (1960) encontraron que los hidrogeles de PHEMA tenían propiedades llamativas para su aplicación en lentes de contacto, iniciando una nueva era de los materiales: los hidrogeles de aplicación biomédica.
1962	Rijke y Prins (1962) estudiaron geles de acetato de celulosa en solventes orgánicos [65] usando modelos teóricos propuestos por James y Guth (1947), Hermans (1947) o el de Flory (1950), para describir el hinchamiento en función de parámetros como peso molecular entre puntos de entrecruzamientos, grado de entrecruzamiento, presencia de moléculas poliméricas en el solvente de hinchamiento, etc.
1964	Wichterle (1964) patentó una formulación para producir lentes de contacto a partir de hidrogeles [69].

1978	Toyoichi Tanaka (1978), ganador del premio Nobel de Química en 2002, encontró que los hidrogeles de acrilamida colapsaban alrededor de 24°C, así como también cuando la composición del solvente estudiado (agua/acetona) se incrementa a contenidos de acetona mayores al 40%.
1982	Tanaka y col. (1982) reportaron una transición de volumen reversible para un hidrogel de poli(acrilamida) parcialmente hidrolizada sometido a pequeñas variaciones del campo eléctrico.
1984	Hirokawa y Tanaka (1984) reportaron la preparación del hidrogel termo-responsivo más icónico, preparado a partir de la N-isopropil-acrilamida (NI-PAAm), cuyo colapso al variar la temperatura ocurre alrededor de los 35 °C.
1990	Suzuki y Tanaka (1990) reportaron la preparación de hidrogeles responsivos a la radiación.
2001	Puig y col. (2001) reportan la síntesis de hidrogeles nanoestructurados basados en poli(acrilamida), que mostraron mayor capacidad para absorber agua que los hidrogeles tradicionales de este polímero, debido a que forman una estructura tridimensional a escala nanométrica.

Tabla 2. Algunos de los hidrogeles desarrollados en los últimos años que responden a agentes estimulantes químicos o biológicos.

Año	Agente estimulante	Sistema
1984	Glucosa	Hidrogel preparado partir de la copolimerización de hidroxietil metacrilato y N,N-dimetilaminoetil metacrilato y que contiene glucosa oxidasa e insulina; el sistema se hincha en presencia de glucosa, debido a su oxidación a ácido glucónico, y libera insulina (Horbett, 1984).
2015	Ocratoxina	Hidrogel sensible a la toxina preparado con un apta-sensor basado en DNA fluorescente. El sistema fue probado en la detección de ocratoxina en muestras de cerveza (Liu y col., 2015).
2018	Iones metálicos (Al ³⁺)	Hidrogel composite de poli(N-isopropil-acrilamida) y gelatin. La temperatura a la cual el hidrogel se vuelve opaco muestra una relación lineal con la concentración de iones metálicos como Na ⁺ , Mg ²⁺ or Al ³⁺ ; su transparencia puede ser controlada finamente con la temperatura y/o la concentración de estos iones (Xin y col., 2018).
2019	Etanol	La presión provocada por el hinchamiento/deshinchamiento de un gel de poli(acrilamida) se transforma en un sensor de presión mediante un elemento piezo-resistivo. El sistema se usa como un sensor de la concentración de etanol en el medio (Erkamp y col., 2019).
2019	Trinitrotolueno (TNT)	Hidrogel de poli(acrilamida) con alta porosidad. Usado para atrapar vapores de TNT y analizar su respuesta electroquímica, logrando la detección exitosa del explosivo mediante el análisis de las señales obtenidas (Puttasakul y col., 2019). Aunque se trata de un trabajo preliminar, se pudiera mejorar usando otros hidrogeles y/u otros arreglos electroquímicos para analizar las señales.
2021	Células portando receptores del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF)	Hidrogel de polietilenglicol tipo estrella modificado con heparina y entrecruzado con el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). Las células que poseen el receptor para VEGF pueden extraer éste y degradar el hidrogel (Correa y col., 2021).
2022	<i>Chlamydia trachomatis</i>	Hidrogel basado en DNA-acrilamida: dos trenzas de DNA modificadas con ácido acrílico se copolimerizaron con acrilamida y luego se ensamblaron por hibridación para formar el hidrogel de DNA, que se usó para la detección de la bacteria (Cheng y col., 2022).

4. Los hidrogeles en el siglo 21 y su futuro cercano

El desarrollo de los hidrogeles responsivos despertó un gran interés para su aplicación en la atención de problemas prácticos, especialmente en las áreas relacionadas con la medicina (Neumann y col., 2023), donde se observó una tendencia hacia la fabricación de hidrogeles capaces de responder a situaciones cambiantes, como el pH o la temperatura, o a concentraciones de sustancias específicas, como por ejemplo a la glucosa. Adicionalmente, estos materiales se comenzaron a investigar en áreas tan diversas como la industria alimentaria, ambiente, minería y petróleo, etc. En la tabla 2 se muestran algunos ejemplos representativos de hidrogeles responsivos específicos, incluyendo materiales sensibles a iones metálicos, toxinas, células, bacterias, etc.

Así mismo, el desarrollo de estos materiales ha cobrado cada vez mayor relevancia para el avance de nuevas tecnologías, con resultados fructíferos que no han parado desde sus inicios, pudiendo incluso afirmarse que han sido parte fundamental del

impulso que ha tenido la ciencia y la tecnología en el tiempo presente y, seguramente, lo continuará siendo en el futuro próximo, a través de la biotecnología (González-Sáiz y Pizarro-Millán, 1994), la nanotecnología (Milcovich y col., 2017) y la bio-nanotecnología (Peppas y col., 2006). Como muestra del impacto que ha tenido el desarrollo de estos materiales en las ciencias médicas, por ejemplo, se puede observar el progreso mostrado en tiempos recientes por áreas como la terapéutica basada en células (Mokhtarina y col., 2023), las ciencias forenses (Sandhu y Bhatia, 2023), la detección de infecciones microbianas (Sun y col., 2023), por poner unos pocos ejemplos.

Otro aspecto que ha favorecido el avance de estos materiales se relaciona con el desarrollo de los denominados hidrogeles multi responsivos o hidrogeles responsivos a múltiples estímulos (Echeverría y col., 2018), debido a la atención simultánea de

diferentes tareas que pueden acometerse con ellos. Estas características de los hidrogeles multi responsivos acentúa aún más el carácter multidisciplinario actual de los estudios de estos materiales (Mohamed y col., 2019; Katime y col., 2012), tanto para su fabricación como para sus aplicaciones.

Entre las tendencias que se observan en el ahora extenso campo de los hidrogeles, el cual ha sido notoriamente amplificado por las numerosísimas iniciativas que se realizan para producir materiales cada vez más inteligentes, debiendo incluirse en su inteligencia el ser amigables con el ambiente, se pueden mencionar las siguientes:

- La preparación de hidrogeles, naturales o híbridos, que contengan proteínas con un comportamiento bien definido frente a situaciones específicas, sean obtenidas dichas proteínas o no mediante ingeniería genética (Ehrick y col., 2005; Bian y col., 2022). En tal sentido, ya se han reportado algunos hidrogeles que exhiben tres estados de hinchamiento en respuesta a varios ligandos, ensayándose algunos de ellos en la detección y posterior dosificación y transporte de sustancias a través redes poliméricas, mostrando potencialidad para ser aplicados en micro fluidos y en sistemas de liberación miniaturizados (Ehrick y col., 2005).

- El uso de hidrogeles nanoestructurados –contienen estructuras reticuladas tridimensionales del orden de los nanómetros– para mejorar el crecimiento celular, como por ejemplo en aplicaciones para ingeniería de tejidos. En tal contexto, se ha reportado la adición de virus del mosaico del nabo, de tamaño nanométrico, y su conjugación covalente con el factor de crecimiento epidérmico, como aditivos prometedores para hidrogeles de gelatina/metacrilolito usados en la ingeniería de tejidos de mamíferos (González-Gamboa y col., 2022).

- Los estudios de aplicaciones usando hidrogeles obtenidos por ensamblaje supramolecular, debido a las dos principales ventajas de estos materiales: su inyectabilidad y su auto reparación, ambas fundamentadas en una asociación física espontánea de los materiales usados en su preparación (Li y col., 2020), generan un alto interés en aplicaciones científicas e industriales (Sánchez-Fernández, 2023). Un ejemplo aparecido recientemente para aplicaciones de este tipo de materiales lo constituyen los hidrogeles auto ensamblados de DNA y su potencialidad como sustitutos biocompatibles del humor vítreo del ojo (Jin y col., 2022).

- Algunos avances recientes en el manejo del DNA para la preparación de materiales cada vez más inteligentes, a los cuales en el caso de los hidrogeles quizás deberían llamarseles “hidrogeles hiperinteligentes” (*hyper intelligent hydrogels*, *hy-hydrogels*) para diferenciarlos de los ahora tradicionales “hidrogeles inteligentes”, han llevado al desarrollado nuevas metodologías para el uso de estos materiales, como el DNA-origami y el DNA reconfigurable, que han incentivado el desarrollo de los llamados nano robots (o nanobots), las nanomáquinas, los nanomotores, etc. (Zhan y col., 2023; Wang

y col., 2023). Todos estos nuevos desarrollos bio-nanotecnológicos ha venido creando nuevas y grandes expectativas, especialmente en aplicaciones terapéuticas para el tratamiento del cáncer (Wang y col., 2023; Li y col., 2018).

- El desarrollo de la química clic, tópico donde recayó el premio Nobel en Química del año 2022, abre novedosas rutas para aplicaciones de los hidrogeles en varias direcciones. Puede, por ejemplo, mejorar el diseño de materiales precursores que gelifiquen *in situ*, luego de su introducción mediante inyecciones en el sitio deseado (Jiang y col., 2014; especialmente si dichos hidrogeles son bio-inspirados y se forman rápidamente (Jonker, 2016); similarmente, podría ayudar al desarrollo de geles encapsulados en células (Phul y Bhaw-Luximon, 2023). Otro usos interesantes de los hidrogeles que se pueden generar, aprovechando la química clic, es la creación de microambientes tridimensionales con control independiente sobre las propiedades del hidrogel, como la mecánica, la arquitectura y la distribución espacial de factores biológicos, lo cual permite orientar finamente algunas respuestas celulares que pueden ser muy útiles en ingeniería de tejidos y en medicina regenerativa (Owen y col., 2013).

Como puede apreciarse claramente del muy corto resumen anterior sobre las principales tendencias en la preparación y aplicaciones de estos materiales, las potencialidades de los hidrogeles se amplían cada día más, con lo cual la continuidad del avance que han tenido a lo largo de la historia parece garantizada, especialmente porque los logros obtenidos con cada hidrogel novedoso que se crea permite el avance de otras áreas, que luego redundan en nuevos avances de estos materiales, en lo que puede considerarse un círculo virtuoso.

El crecimiento del número de publicaciones relacionadas con hidrogeles en los últimos 10 años se puede ver en la figura 3. La figura 3A permite comparar el crecimiento del número de publicaciones que mencionan las palabras “*hydrogel*” y “*smart hydrogel*” generados en una búsqueda con *Google Scholar* durante cada uno de los últimos 15 años. Se puede apreciar el fuerte crecimiento que han tenido ambos, con un apreciable y esperado mayor valor para las publicaciones que mencionan la palabra “*hydrogel*” durante los años revisados, aunque su número de publicaciones muestra una caída perceptible a partir del año 2021 mientras que, curiosamente, el número de publicaciones con los términos “*smart hydrogel*” continúa creciendo durante el mismo periodo. Por su parte, la figura 3B permite tener una idea de cómo ha sido el crecimiento relativo del número de artículos relacionados con los hidrogeles inteligentes (*smart hydrogels*) dentro del campo de los hidrogeles. Es apreciable que su crecimiento relativo parece dispararse a partir del año 2019

5. Consideraciones finales

El desarrollo histórico de los materiales conocidos en la actualidad como hidrogeles ha sido un proceso que ha atravesado por diferentes etapas, en algunas de las cuales sus características fisicoquímicas actuales eran ostensiblemente

distintas, como puede entenderse de la comparación entre los hidrogeles de Graham, muy probablemente el creador del término hidrogel, y otros términos relacionados, en la década de los sesenta del siglo XIX y, por ejemplo, los hidrogeles de Wichterle y Lim, en la misma década del siglo siguiente.

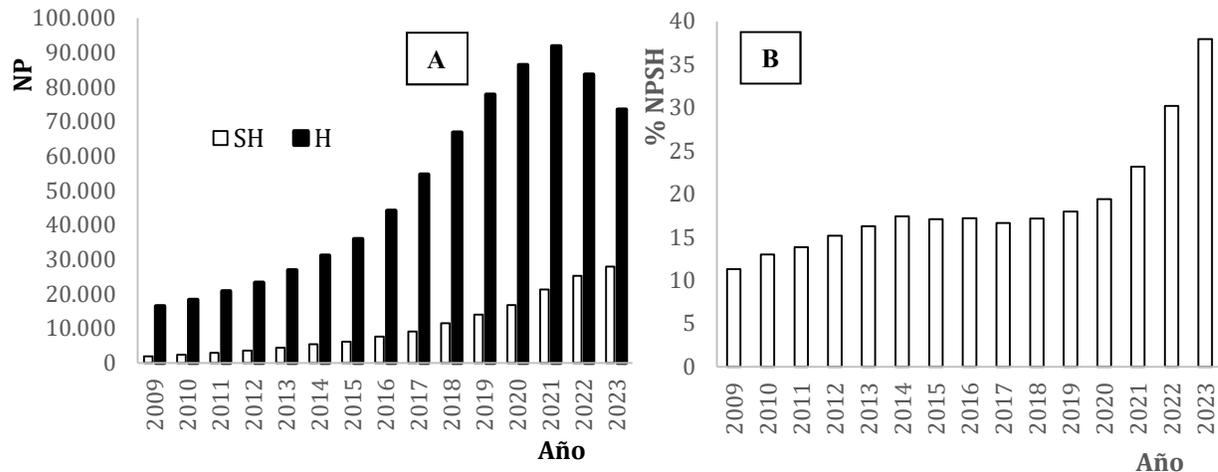


Fig. 3. (a) Crecimiento del número de publicaciones (NP) que mencionan las palabras “hydrogel” (H) y “smart hydrogel” (SH) que aparecen en una búsqueda con *Google Scholar* durante cada uno de los últimos 15 años. (b) Crecimiento relativo de NP relacionadas con hidrogeles inteligentes dentro del campo de los hidrogeles (% NPSH). Realizada el 13/03/2024.

Obviamente, y al igual que en otros casos, los cambios que desde su aparición han venido ocurriendo en estos materiales, tanto desde el punto de vista de su estructura química como en los métodos que se usan para prepararlos, así como la ampliación de las áreas donde sus aplicaciones resultan de gran utilidad y promueven avances notorios (que luego repercuten en la obtención de hidrogeles más avanzados para crear la especie de círculo virtuoso ya mencionado), continuarán sucediendo de una manera que puede considerarse natural. Sin embargo, la velocidad con la que ocurrieron estos cambios luego de la aparición, en los años 80 del siglo anterior, de los hidrogeles sensibles a diversos tipos de estímulos externos, y conocidos ahora como hidrogeles responsivos o hidrogeles inteligentes, ha sido realmente explosiva. Adicionalmente, con la expansión simultánea y entrecruzada de otras áreas del conocimiento relacionadas con la preparación y caracterización de materiales, especialmente bio- y nanomateriales, como la química clic, las reacciones bio-ortogonales, la inteligencia artificial, la nanotecnología, etc., y sus diversas aplicaciones en catálisis, medicina, ingeniería genética, etc., parece inminente una nueva explosión para impulsar esta vez el desarrollo de nuevos hidrogeles, cada vez más inteligentes (hidrogeles hiper inteligentes), la cual parece haber comenzado a partir del año 2020.

Referencias

- Antonii, F. (1618). *Panacea aurea sive Tractatus duo de ipsius auro potabili*. Ex Bibliopolio Frobeniano. [https://books.google.es/books?id=msREAAAaCAAJ&printsec=frontcover&dq=Panacea+aurea+sive+Tractatus+duo+de+ipsius+auro+potabili.Ex+Bibliopolio+Frobeniano+\(1618\).&hl=es&newbks=1&newbks_redir=1&sa=X&ved=2ahUKEwiesurToveEAxVNgf0HHWfQBPPQ6AF6BAgKEAI](https://books.google.es/books?id=msREAAAaCAAJ&printsec=frontcover&dq=Panacea+aurea+sive+Tractatus+duo+de+ipsius+auro+potabili.Ex+Bibliopolio+Frobeniano+(1618).&hl=es&newbks=1&newbks_redir=1&sa=X&ved=2ahUKEwiesurToveEAxVNgf0HHWfQBPPQ6AF6BAgKEAI)
- Beneke, K., y Lagaly, G. (2005). Jakob Maarten van Bemmelen (November 3, 1830 Amelo – March 13, 1911 Leiden) and the history of the theory of adsorption from solution. <https://doi.org/www.uni-kiel.de/anorg/lagaly/group/klausSchiver/bemmelen.pdf>.
- Berkowitch, J., Charlesby, A., Desreux, V. (1957). Radiation effects on aqueous solutions of polyvinyl alcohol, *Journal of Polymer Science*, 25(111), pp. 490-492.
- Bian, Q., Fu, L., Li, H. (2022). Engineering shape memory and morphing protein hydrogels based on pro-tein unfolding and folding, *Nature Communications*

- 13(1), pp. 137.
- Blow, M. y Stamberger, P. (1929). The influence of the amount of the surplus liquid on the swelling maximum of rubber jellies, *Rec. Trav. Chim. Pays Bas.*, 48, pp. 64.
- Buwalda, S.J., Boere, K.W., Dijkstra, P.J., Feijen, J., Vermonden, J.H., Hennink, W.E. (2014). Hydrogels in a historical perspective: From simple networks to smart materials, *Journal of Controlled Release*, 190, pp. 254-273.
- Charlesby, A. y Alexander, P. (1955). Réticulation des polymères en solution aqueuse par les rayons gamma, *Journal de Chimie Physique*, 52, pp. 699-709.
- Cheng, L., He, Y., Yang, Y., Chen, J., He, H., Liu, Y., Lin, Z., Hong, G. (2022). Highly reproducible and sensitive electrochemical biosensor for *Chlamydia trachomatis* detection based on duplex-specific nuclease-assisted target-responsive DNA hydrogels and bovine serum albumin carrier platform, *Analytical Chimica Acta*, 1197, 339496.
- Correa, S., Grosskopf, A.K., Lopez-Hernández, H., Chan, D., Yu, A.C., Stapleton, L.M., Appel, E.A. (2021). Translational applications of hydrogels, *Chemical Reviews*, 121(18), pp. 11385-11457.
- Davis, J. y Ornstein, L. (1959). A New High Resolution Electrophoresis Method. Presented at The Society for the Study of Blood, New York Academy of Medicine, March 24.
- Echeverría, C., Fernandes, S.N., Godinho, M.H., Borges, J.P., Soares, P.I. (2018). Functional stimuli-responsive gels: Hydrogels and microgels, *Gels*, 4(2), pp. 54.
- Ehrick, J.D., Deo, S.K., Browning, T.W., Bachas, L.G., Madou, M.J., Daunert, S. (2005). Genetically engineered protein in hydrogels tailors stimuli-responsive characteristics, *Nature Materials*, 4(4), pp. 298-302.
- Eleuthere Irene du Pont de Nemours & Company. (1936). *Methacrylate Resins*. Industrial & Engineering Chemistry, 29, pp. 1160-1163.
- Erfkamp, J., Guenther, M., Gerlach, G. (2019). Hydrogel-based sensors for ethanol detection in alcoholic beverages, *Sensors*, 19(5), pp. 1199.
- Etimologías de Chile. <http://etimologias.dechile.net/?gelatina> Consultado: 14/05/2024.
- Flory, P.J. (1941). Molecular size distribution in three-dimensional polymers I Gelation. *Journal of American Chemical Society*, 63, pp. 3083-3090.
- Flory, P.J. (1942) Constitution of Three-dimensional Polymers and the Theory of Gelation, *Journal of Physical Chemistry*, 46(1), pp. 132-140.
- Flory, P.J. y Rehner, J. (1943). Statistical Mechanics of Cross-Linked Polymer Networks II. Swelling. *Journal of Chemical Physics*, 11, pp. 521-526.
- Flory, P.J. (1950). Statistical mechanics of swelling of network structures. *Journal of Chemical Physics*, 18, 108-pp. 111.
- Garlaschelli, L., Ramaccini, F., Delia-Sala, S. (1991). Working bloody miracles, *Nature*, 353(6344), 507-507.
- González-Gamboa, I., Velázquez-Lam, E., Lobo-Zegers, M.J., Frías-Sánchez, A.I., Tavares-Negrete, J.A., Monroy-Borrego, A., Menchaca-Arrendondo, J.L., Williams, L., Lunello, P., Ponz, F., Alvarez, M.M., Trujillo-de Santiago, G. (2022). Gelatin-methacryloyl hydrogels containing turnip mosaic virus for fabrication of nanostructured materials for tissue engineering, *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* 10, 907601.
- González-Sáiz, J.M. y Pizarro-Millán, C. (1994). Geles poliméricos: II Aplicaciones en biotecnología, *Zubia* 12, pp. 159-179.
- Graham, T. (1861a). Liquid Diffusion Applied to Analysis, *Proceedings of the Royal Society of London*, 11, pp. 243-247.
- Graham, T. (1861b). Liquid Diffusion Applied to Analysis, *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, 151, pp. 183-224.
- Graham, T. (1864). On the Properties of the Silicic Acid and Other Colloidal Substances, *Journal of the Chemical Society*, 17, pp. 318-327.
- Hermans, J.J. (1947). Deformation and swelling of polymer networks containing comparatively long chains. *Transactions of the Faraday Society*, 43, 591-600.
- Hjertén, S. (1961). Agarose as an anticonvection agent in zone electrophoresis, *Biochimica et Biophysica Acta*, 53(3), 514-517.
- Hjertén, S. (1988). The history of the development of electrophoresis in Uppsala, *Electrophoresis*, 9(1), pp. 3-15.
- Hirokawa, Y. y Tanaka, T. (1984). Volume phase transition in a non-ionic gel. En: *AIP Conference Proceedings*, American Institute of Physics. Vol. 107, No. 1, pp. 203-208.
- Horbett, T.A., Kost, J., Ratner, B.D. (1984). Swelling Behavior of Glucose Sensitive Membranes. En *Polymers as Biomaterials*, Shalaby, S.W., Hoffman, A.S., Ratner, B.D., Horbett, T.A. (Editores) Springer, Boston MA.
- James, H.M. y Guth, E. (1947). Theory of the Increase in Rigidity of Rubber during Cure. *Journal of Chemical Physics*, 15(9), pp. 669-683.
- Jiang, Y., Chen, J., Deng, C., Suuronen, E.J., Zhong, Z. (2014). Click hydrogels, microgels and nanogels: Emerging platforms for drug delivery and tissue engineering, *Biomaterials*, 35(18), pp. 4969-4985.

- Jin, Y., Li, Y., Song, S., Ding, Y., Dong, Y., Lu, Y., Liu, D., Zhang, C. (2022). DNA supramolecular hydrogel as a biocompatible artificial vitreous substitute, *Advanced Materials Interfaces*, 9(5), 2101321.
- Jonker, A.M. (2016). Bio-inspired cross-linking methods for hydrogel formation (Doctoral dissertation, SI: sn). Radboud Universiteit Nijmegen, Países Bajos. <https://repository.uibn.ru.nl/handle/2066/150248>
- Katchalsky, A. (1949). Rapid swelling and deswelling of reversible gels of polymeric acids, by deionization, *Experientia (Basel)*, 5, 319–320.
- Katime, I., Guerrero, L.G., Mendizabal, E. (2012). Size matters: smart copolymeric nanohydrogels: synthesis and applications, *Frontiers in Bioscience-Elite*, 4(4), pp. 1314-1334.
- Kirchhof, F. (1914a). The influence of the solvent on the viscosity of India rubber sols, *Kolloid-Z*, 15, pp. 30.
- Kirchhof, F. (1914b). Swelling of vulcanized cautchouc, *Kolloidchem Beihefte*, 6, pp. 1-22.
- Kuhn, W. (1949). Reversible Dehnung und Kontraktion bei Änderung der Ionisation eines Netzwerks polyvalenter Fadenmolekülonen, *Experientia*, 5, pp. 318-319.
- Lárez-Velásquez, C. (2019). Sobre la confusión actual acerca del origen del término hidrogel, *Avances en Química*, 14(2), 79-81. <http://erevistas.saber.ula.ve/index.php/avancesenquimica/articulo/download/15589/21921926687>
- Lathe, G.H. y Ruthven, C.R.J. (1956). The separation of substances and estimation of their relative molecular sizes by the use of columns of starch in water, *Biochemical Journal*, 62, pp. 665-674.
- Lee, S.C., Kwon, I.K., Park, K. (2013). Hydrogels for delivery of bioactive agents: a historical perspective, *Advanced Drug Delivery Review*, 65, pp. 17-20.
- Li, S., Jiang, Q., Liu, S., Zhang, Y., Tian, Y., Song, C., Wang, J., Zou, Y., Anderson, G.J., Han, J.Y., Chang, Y., Liu, Y., Zhang, C., Chen, L., Zhou, G., Nie, G., Yan, H., Ding, B., Zhao, Y. (2018). A DNA nanorobot functions as a cancer therapeutic in response to a molecular trigger in vivo, *Nature Biotechnology*, 36(3), pp. 258–264.
- Li, Y., Zhu, C., Dong, Y., Liu, D. (2020). Supramolecular hydrogels: Mechanical strengthening with dynamics, *Polymer*, 210, 122993.
- Lipowitz, A. (1841). Versuche und Resultate über die Löslichkeit der Harnsäure, *Justus Liebigs Ann. Chem. Pharm.*, 38, pp. 348-355.
- Liu, R., Huang, Y., Ma, Y., Jia, S., Gao, M., Li, J., Zhang, H., Xu, D., Wu, M., Chen, Y., Zhu, Z., Yang, C. (2015). Design and synthesis of target-responsive aptamer-cross-linked hydrogel for visual quantitative detection of ochratoxin A. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 7(12), pp. 6982-6990.
- Luliński, P. y Woźnica, M. (2017). Molecularly Imprinted Hydrogels for the Selective Release of Therapeutics. En: *Functional Hydrogels in Drug Delivery*, Spizzirri, U.R. y Cirillo, G. (Editors), CRC Press, pp. 64-87.
- Mamada, A., Tanaka, T., Kungwachakun, D., Irie, M. (1990). Photoinduced Phase Transition of Gels, *Macromolecules*, 23, pp.1517.
- Masters, B. R. (2020). *Superresolution Optical Microscopy*. Springer Series in Optical Sciences. ISBN 978-3-030-21690-0
- Milcovich, G., Lettieri, S., Antunes, F.E., Medronho, B., Fonseca, A.C., Coelho, J.F., Marizza, P., Perrone, F., Farra, R., Dapas, D., Grassi, G., Grassi, M., Giordani, S. (2017). Recent advances in smart biotechnology: Hydrogels and nanocarriers for tailored bioactive molecules depot, *Advances in Colloid and Interface Science* 249, pp. 163-180.
- Mohamed, M.A., Fallahi, A., El-Sokkary, A.M., Salehi, S., Akl, M.A., Jafari, A., Tamayol, A., Fenniri, H., Khademhosseini, A. (2019). Stimuli-responsive hydrogels for manipulation of cell micro-environment: From chemistry to biofabrication technology, *Progress in Polymer Science*, 98, 101147.
- Mokhtarinia, K., Rezvanian, P., Masaeli, E. (2023). Sustainable hydrogel-based cell therapy. En *Sustainable Hydrogels*, Elsevier, Ch 16 pp. 443-470
- Neumann, M., di Marco, G., Iudin, D., Viola, M., van Nostrum, C.F., van Ravensteijn, B.G.P., Vermond, T. (2023). Stimuli-Responsive Hydrogels: The Dynamic Smart Biomaterials of Tomorrow, *Macromolecules*, 56(21), pp. 8377-8392.
- Ng, V.W., Chan, J.M., Sardon, H., Ono, R.J., García, J.M., Yang, Y.Y., Hedrick, J.L. (2014). Antimicrobial hydrogels: A new weapon in the arsenal against multidrug-resistant infections, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 78, pp. 46-62.
- Owen, S.C., Fisher, S.A., Tam, R.Y., Nimmo, C.M., Shoichet, M.S. (2013). Hyaluronic Acid Click Hydrogels Emulate the Extracellular Matrix, *Langmuir* 29(24), pp. 7393–7400.
- Parodi, A., Khaled, S.M., Yazdi, I.K., Evangelopoulos, M., Furman, N.E., Wang, E., Urzi, F., Hmaidan, S., Hartman, K.A., Tasciotti, E. (2016). Smart Hydrogels. En: *Encyclopedia of Nanotechnology*, Springer Dordrecht, pp. 3735–3747.

- Peppas, N.A., Hilt, J.Z., Khademhosseini, A., Langer, R. (2006). Hydrogels in biology and medicine: from molecular principles to bionanotechnology, *Advanced Materials*, 18(11), pp. 1345-1360.
- Phul, I.C. y Bhaw-Luximon, A. (2023). Sustainable Nanotechnology for Targeted Therapies using Cell-Encapsulated Hydrogels. En *Synthetic Nanotechnology-Based Methodologies for Sustainable Green Applications*, Poinern, G.E.J., Tripathy, S., Fawcett (Editors), Taylor & Francis Group, Ch 7 pp. 133.
- Poole Jr., C.P. y Owens, F.J. (2007). Introducción a la Nanotecnología. Reverté, Barcelona España
- Porath, J. (1979). Molecular-Sieving and Non-Ionic Adsorption in Polysaccharide Gels, *Biochemical Society Transactions*, 7, pp. 1197-1222.
- Puig, L.J., Sanchez-Díaz, J.C., Villacampa, M., Mendizabal, E., Puig, J.E., Aguiar, A., Katime, I. (2001). Microstructured polyacrylamide hydrogels prepared via inverse microemulsion polymerization, *Journal of Colloid & Interface Science*, 235(2), pp. 278-282.
- Puttasakul, T., Pintavirooj, C., Sangma, C., Sukjee, W. (2019). Hydrogel based-electro-chemical gas sensor for explosive material detection, *IEEE Sensors Journal*, 19(19), pp. 8556-8562.
- Pyarasani, R.D., Jayaramudu, T., John, A.J. (2019). Polyaniline-based conducting hydrogels, *Journal of Materials Science*, 54(2), pp. 974-996.
- Raymond, S. y Weintraub, L. (1959). Acrylamide gel as a supporting medium for zone electrophoresis, *Science*, 130(3377), pp. 711-711.
- Rijke, A.M. y Prins, W. (1962). The swelling of cellulose acetate networks obtained by crosslinking in solution. *Journal of Polymer Science*, 59(167), pp. 171-190.
- Rizwan, M., Yahya, R., Hassan, A., Yar, M., Azzahari, A.D., Selvanathan, V., Selvanathan, Y., Sonsudin, F., Abouloula, C.N. (2017). pH Sensitive Hydrogels in Drug Delivery: Brief History, Properties, Swelling, and Release Mechanism, *Material Selection and Applications, Polymers*, 9, 137-132 pags.
- Sánchez-Fernández, J.A. (2023). Structural strategies for supramolecular hydrogels and their applications, *Polymers* 15(6), 1365.
- Sandhu, A. y Bhatia, T. (2023). Hydrogels: From Design to Applications in Forensic Investigations, *ChemistrySelect*, 8(8), e202204228.
- Scheele, C.V. (1774). Om Brunsten eller magnesia nigra och des Segenskaper, *K svenska Vetensk Akad Handl*, 35, pp. 177.
- Scott, J.R. (1929). The swelling of vulcanized rubber, *Transactions of the Institution of the Rubber Industry*, 5(2), pp. 95-116
- Smithies, O. (1955). Zone electrophoresis in starch gels: group variations in the serum proteins of normal human adults, *Biochemical Journal* 61(4), pp. 629-641.
- Staudinger, H. (1920). Über polymerization, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 53(6), pp. 1073-1085.
- Staudinger, H. y Fritsch, J. (1922). Über Isopren und Kautschuk. 5. Mitteilung. † Über die Hydrierung des Kautschuks und über seine Konstitution, *Helv Chim. Acta*, 5(5), pp. 785-806
- Staudinger, H. y Heuer, W. (1934). Über hochpolymere Verbindungen, 94. Mitteil.: Über ein unlösliches Poly-styrol, *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft (A and B Series)*, 67(7), pp. 1164-1172.
- Stevens, H.P. (1921a). Sols and Gels of Vulcanized Rubber, *Journal of the Society of Chemical Industry*, 40(16), pp. 186t-190t.
- Stevens, H.P. (1921b). Vulcanization of Rubber in Sol and Gel Forms, *The Rubber Age*, 9(8), pp. 295-297.
- Sun, X., Ding, C., Qin, M., Li, J. (2023). Hydrogel-Based Biosensors for Bacterial Infections, *Small*, 2306960.
- Suzuki, A. y Tanaka, T. (1990). Phase Transition in Polymer Gels Induced by Visible Light, *Nature*, 346, pp. 345-347.
- Tanaka, T. (1978). Collapse of gels and the critical endpoint, *Physical Review Letters*, 40(12), 820-823.
- Tanaka, T., Nishio, I., Sun, S.T., Ueno-Nishio, S. (1982). Collapse of gels in an electric field, *Science* 218, pp. 467-469.
- Thakur, S., Thakur, V.K., Arotiba, O.A. (2018). History, Classification, Properties and Application of Hydrogels: An Overview. En: *Hydrogels, Gels Horizons: From Science to Smart Materials*. Thakur, V.K. (Editor), Chapter 2. ©Springer Nature Singapore Pte Ltd.
- The Nobel Prize. (1974). <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1974/summary/>
- Treolar, L.R.G. (1952). The thermodynamic study of rubber-like elasticity. *Proceedings of the Royal Society of London, Series B-Biological Sciences*, 139, pp. 506-521.
- Van Bemmelen, J.M. (1881). Das Hydrogel und das Hydrat des Berylloxyds und des Magnesiumoxyds, *Kon Akad v Wetensch*, 24 Sept. Amsterdam.
- Van Bemmelen, J.M. (1882). Das Hydrogel und das Hydrat des Berylloxyds und des Magnesiumoxyds, *Journal für Praktische Chemie Leipzig Bd*, 26, pp.

- S227.
- Van Bemmelen, J.M. (1888). L'hydrogel de l'acide silicique, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 7, pp. 69.
- Van Bemmelen, J.C. (1894a). Der Hydrogel und das kristallinische Hydrat des Kupferoxydes, *Z. Anorg. Chem.*, 5, pp. 466-483.
- Van Bemmelen, J.M. (1894b). L'hydrogel et l'hydrate cristallin de l'oxyde de cuivre, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 13(8), pp. 271-274.
- Vesterberg, O. (1989). History of electrophoretic methods. *Journal of Chromatography*, A480, pp. 3-19.
- Wang, J., Li, Z., Willner, I. (2023). Dynamic reconfigurable DNA nanostructures, networks and materials, *Angewandte Chemie* 135(18), e202215332.
- Whitby, G.S., Evans, A.B., Pasternack, D.S. (1942). The influence of the chemical structure on the imbibition of liquids by rubber. I, *Transaction of the Faraday Society*, 38, pp. 269.
- Wichterle, O., Lim, D. (1960). Hydrophilic gels for biological use, *Nature*, 185, pp. 117-118.
- Wichterle, O. (1964). Hydrogel contact lenses. US Patent 3,496,254. August.
- Williams, I. (1937). Swelling and Solvation of Rubber in Different Solvents, *Industrial & Engineering Chemistry*, 29, pp. 172-174.
- Xin, F., Lu, Q., Liu, B., Yuan, S., Zhang, R., Wu, Y., Yu, Y. (2018). Metal-ion-mediated hydrogels with thermo-responsiveness for smart windows, *European Polymer Journal*, 99, pp. 65-71.
- Zhan, P., Peil, A., Jiang, Q., Wang, D., Mousavi, S., Xiong, Q., Shen, Q., Shang, Y., Ding, B., Lin, C., Ke, Y., Liu, N. (2023). Recent advances in DNA origami-engineered nanomaterials and applications, *Chemical Reviews* 123(7), pp. 3976-4050.
- Zhang, X., Li, Y., Hu, Z., Li, C., Littler, C.L. (1994). Infrared-light induced volume phase transition in N-isopropylacrylamide gel. En *Proceedings of Second International Conference on Intelligent Materials*, Rogers CA, Wallace GG (Editores), pp. 1341.
- Zhang, X., Li, Y., Hu, Z., Li, C., Littler, C.L. (1995). Bending of N-isopropylacrylamide gel under the influence of infrared light, *Journal of Chemical Physics*, 102(1), pp. 551-555.
- Zsigmondy, R.A. (1922). Über Isopren und Kautschuk. 5. Mitteilung. Über die Hydrierung des Kautschuks und über seine Konstitution, *Helv. Chim. Acta*, 5(5), pp. 785-806.
- Zsigmondy, R.A. (1926). Nobel Lecture (1926). <https://www.nobelprize.org/uploads/2017/03/zsigmondy-lecture.pdf>

Cristóbal Lárez Velásquez: Doctor in Applied Chemistry, Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. Professor in Chemistry, Polymer Group, Faculty of Science. Universidad de Los Andes.

 <https://orcid.org/0000-0001-8582-4380>

Recibido: 10 de noviembre de 2023

Aceptado: 20 de marzo de 2024