

ARTÍCULO ORIGINAL **ACEESO ABIERTO**

# Cicatrización de heridas cutáneas tras la inyección de ácido hialurónico, complejo rejuvenecedor, policaprolactona o terapia combinada: un estudio experimental

Noury Adel<sup>1</sup>  | Nenad Stankovic<sup>2</sup> | Gerardo Cervantes<sup>3</sup> | Amira Gindi<sup>4</sup> | Lamiaa Mohamed Shawky<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Especialista en cirugía oral y maxilofacial, práctica privada, El Cairo, Egipto | <sup>2</sup>Doctor en Cirugía Dental, Especialista en Cosmetología, Médico Estético, Práctica Privada, Belgrado, Serbia | <sup>3</sup>Médico Estético, Práctica Privada, Valencia, España | <sup>4</sup>Enfermera practicante registrada, Toronto, Canadá | <sup>5</sup>Profesor adjunto de histología y biología celular, Departamento de Histología y Biología Celular, Facultad de Medicina Benha, Universidad Benha, Benha, Egipto

**Correspondencia:** Noury Adel ([dr.noury100@gmail.com](mailto:dr.noury100@gmail.com))

**Recibió:** 11 de febrero de 2025 | **Revisado:** 27 de marzo de 2025 | **Aceptado:** 21 de abril de 2025

**Palabras clave:** CELLBOOSTER LIFT | ELLANSE | Engrosamiento epitelial | Ácido hialurónico | PCL | Evaluación histológica | Complejo rejuvenecedor de ácido hialurónico | Medicina regenerativa | Policaprolactona | Cicatrización de heridas cutáneas

## ABSTRACTO

**Objetivo:** Este estudio tuvo como objetivo investigar los efectos del complejo rejuvenecedor de ácido hialurónico, la policaprolactona y su combinación en la cicatrización de heridas de la piel, evaluando su potencial para acelerar la regeneración tisular y optimizar los resultados de la curación. **Materiales y métodos:** Cuarenta y ocho ratas Wistar Albino se dividieron aleatoriamente en cuatro grupos. El grupo 1 recibió una inyección de complejo rejuvenecedor de ácido hialurónico, el grupo 2 una inyección de policaprolactona y el grupo 3 una combinación de ambos. El grupo 4 sirvió como control, al que se le realizó una incisión sin intervención. Se tomaron biopsias de piel al inicio, el día 7 y el día 14 después de la incisión. La cicatrización de la herida se evaluó histológicamente mediante hematoxilina y eosina (H&E) y tinción tricrómica de Masson, centrándose en el grosor epitelial, la síntesis de colágeno y la infiltración de células inflamatorias.

**Resultados:** El grupo de terapia combinada (Grupo 3) mostró la respuesta de cicatrización más pronunciada, con una reepitelización significativamente acelerada, una mayor deposición de colágeno y un tejido de granulación bien estructurado a los 7 y 14 días. Además, la infiltración de células inflamatorias se redujo notablemente, lo que indica una transición más rápida de la fase inflamatoria a la proliferativa. En comparación con los tratamientos con un solo agente, el enfoque combinado resultó en una remodelación tisular superior y un proceso de cicatrización más eficiente.

**Conclusión:** La administración dual de complejo rejuvenecedor de ácido hialurónico y policaprolactona ofrece un efecto sinérgico que mejora significativamente la cicatrización de heridas cutáneas en comparación con las monoterapias. Estos hallazgos resaltan el potencial de la terapia combinada como una estrategia prometedora para mejorar la reparación de heridas y la regeneración tisular en dermatología estética y regenerativa.

## 1 | Introducción

La mayoría de las personas dan por sentado que el cuerpo puede reparar heridas por sí solo. Sin embargo, es esta función aparentemente insignificante del organismo la que garantiza la supervivencia ante heridas comunes como cortes y abrasiones. Muchas personas no comprenden la cicatrización normal de heridas hasta que surgen problemas como las enfermedades crónicas.

Se producen heridas o un retraso en la cicatrización. Esto aplica a los procesos de curación de todos los demás órganos del cuerpo, además de la integridad de la piel. Siempre ha existido una fuerte presión evolutiva para maximizar la cicatrización efectiva de las heridas cutáneas, ya que la piel actúa como la barrera más crucial entre el interior estéril del cuerpo y el entorno externo rico en patógenos.<sup>1</sup>

Este es un artículo de acceso abierto bajo los términos de la [Atribución de Creative Commons](#) Licencia que permite el uso, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que se cite adecuadamente la obra original.

© 2025 El autor(es). *Revista de Dermatología Cosmética* publicado por Wiley Periodicals LLC.

La respuesta natural del cuerpo al daño tisular es la cicatrización de heridas. Sin embargo, el sistema vascular, las citocinas, los mediadores y diversos tipos de células interactúan estrechamente durante la cicatrización, lo que la convierte en un proceso complejo. La cascada inicial de agregación plaquetaria y vasoconstricción vascular tiene como objetivo detener el sangrado. A continuación, se produce una proliferación de diferentes células inflamatorias, comenzando por los neutrófilos. Estas células inflamatorias liberan una serie de mediadores y citocinas para estimular la trombosis, la angiogénesis y la reepitelización. A su vez, los fibroblastos depositan materiales extracelulares que actúan como andamiaje. La hemostasia, la quimiotaxis y la mayor permeabilidad vascular son características de la fase inflamatoria que previenen daños adicionales, sellan la herida, eliminan patógenos y restos celulares, y promueven la migración celular. La fase inflamatoria suele durar unos días. El desarrollo de tejido de granulación, la reepitelización y la neovascularización son características de la fase proliferativa. Esta etapa puede continuar durante algunas semanas. La herida alcanza su máxima resistencia durante el período de maduración y remodelación.<sup>2-5</sup>.

Se han recomendado varias modalidades no quirúrgicas para acelerar la cicatrización de heridas, entre las que se incluyen formulaciones tópicas, injertos a base de hidrogel, colocación de plasma rico en plaquetas o fibrina y administración o inyección de medicamentos [1].

El ácido hialurónico (AH) consiste en unidades alternas del disacárido repetitivo ácido  $\beta$ -1, 4-D-glucurónico- $\beta$ -1, 3-N-acetil-D-glucosamina, que se encuentra ampliamente distribuido en todo el cuerpo y sirve como un elemento crucial de la matriz extracelular (ECM) [6]. El ácido hialurónico es esencial en el proceso de cicatrización de heridas. El creciente interés en los productos de AH se debe a sus diversas actividades biológicas y funciones fisiológicas. El AH tiene la capacidad de mantener un ambiente húmedo que facilita la cicatrización y promueve la proliferación de factores de crecimiento, fibroblastos y queratinocitos. Su naturaleza altamente hidrofílica permite que el AH absorba el exudado y mejore la migración celular. Tiene efectos positivos en la cicatrización de heridas, reduciendo la inflamación, mejorando la remodelación tisular y potenciando la angiogénesis. El AH ejerce sus efectos biológicos mediante interacciones con receptores específicos, como CD44 y RHAMM (Receptor de Motilidad Mediada por Hialuronano), que influyen en funciones celulares críticas, como el control de la inflamación, la activación de fibroblastos y la angiogénesis.

Durante la fase inflamatoria temprana de la cicatrización de heridas, el AH interactúa con los receptores CD44 de las células inmunitarias, como macrófagos y neutrófilos, guiando su movimiento hacia la herida. Este proceso facilita la liberación de mediadores inflamatorios esenciales para la eliminación de patógenos y la reparación tisular. Sin embargo, el AH también contribuye a la disminución de la inflamación excesiva al modificar los macrófagos hacia un fenotipo reparador, creando así un entorno propicio para la cicatrización. A medida que la herida progresa hacia la fase proliferativa, el AH favorece la migración de fibroblastos y mejora la síntesis de colágeno, factores cruciales para la formación de tejido de granulación. Esto está mediado por vías de señalización intracelular que promueven la supervivencia celular y el depósito de matriz extracelular (MEC). Además, el AH contribuye a la angiogénesis al estimular la actividad de las células endoteliales, asegurando un suministro de sangre adecuado al tejido en regeneración. Su capacidad para retener la humedad favorece la proliferación y migración celular, acelerando el cierre de la herida.<sup>7</sup>.

En la fase de remodelación, el AH facilita la proliferación y diferenciación de las células epiteliales, lo que conduce a una reepitelización eficiente. También regula el recambio de la matriz mediante la modulación de la actividad de las enzimas implicadas en la remodelación de la matriz extracelular (MEC), asegurando que el tejido recién formado adquiera una estructura y función adecuadas. Dado su papel multifacético en la cicatrización de heridas, el AH se ha convertido en un elemento clave en la medicina regenerativa y la dermatología. Su capacidad para regular la inflamación, promover la actividad de los fibroblastos y mejorar la vascularización lo convierte en un prometedor agente terapéutico para optimizar la reparación cutánea.<sup>6, 7</sup>.

La policaprolactona (PCL) es un polímero biorreabsorbible con propiedades estimulantes del colágeno. Este polímero pertenece a la familia de los poliésteres alifáticos y, a diferencia del ácido poliláctico o el ácido poliglicólico, que también son poliésteres alifáticos, la policaprolactona se degrada más lentamente. Cabe destacar la adaptabilidad de la PCL a la hora de añadir diversos sustituyentes a su estructura principal. Andamios de ingeniería tisular, vasos sanguíneos artificiales, apósitos para heridas, dispositivos de regeneración neuronal y dispositivos de administración de fármacos son solo algunos de los numerosos usos terapéuticos de la PCL. La PCL es una excelente opción para aplicaciones de administración controlada de fármacos gracias a sus excelentes propiedades mecánicas y su alta permeabilidad a numerosos medicamentos. La capacidad de la PCL para ajustar sus características químicas y físicas es una de sus principales ventajas frente a otros poliésteres alifáticos. Esto se logra añadiendo los sustituyentes adecuados a sus monómeros. De esta manera, podemos modificar las características de la PCL en nuestro beneficio y utilizarlas para regular con precisión la carga y liberación de las moléculas de fármacos desde los dispositivos de administración de fármacos basados en PCL.<sup>8</sup>.

Uno de los métodos de preparación de PCL es mediante microesferas suspendidas en un gel portador para su uso como relleno dérmico. Este gel es un relleno dérmico no permanente, completamente bioabsorbible, aséptico y libre de látex y pirógenos.<sup>9</sup>. Varias investigaciones evaluaron el uso de policaprolactona como membrana o andamio nanofibroso en la cicatrización de heridas y se encontró que era eficaz para acelerar el proceso de cicatrización de heridas, pero ninguna de esas investigaciones probó el efecto del gel de policaprolactona inyectable en la cicatrización de heridas de la piel [10-15].

Por eso fue importante realizar este estudio para probar el efecto del PCI inyectable así como del ácido hialurónico inyectable además del enfoque combinado de inyectar ambos productos al mismo tiempo para acelerar la cicatrización de heridas.

## 2 | Materiales y métodos

Este estudio se realizó en cuarenta y ocho ratas albinas Wistar adultas (*Rattus norvegicus*) De 4 a 6 meses de edad y con un peso de 110 a 170 g. Para asegurar la adaptación fisiológica y reducir la variabilidad inducida por el estrés, los animales se sometieron a un período de aclimatación de una semana antes del inicio del experimento. Las ratas se alojaron en jaulas ventiladas estándar en grupos pequeños (4 por jaula) bajo un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas (luces encendidas a las 7:00 a. m. y apagadas a las 7:00 p. m.) para regular los ritmos circadianos y la secreción de melatonina, que puede influir en la cicatrización de heridas orales. Las condiciones ambientales, incluyendo temperatura y humedad, se mantuvieron en entornos de laboratorio óptimos. Para minimizar la irritación mecánica de las heridas orales y promover una cicatrización óptima, se les proporcionó a las ratas un

Dieta blanda y nutricionalmente equilibrada después de la operación. La dieta se diseñó para garantizar una ingesta adecuada de proteínas y calorías, a la vez que se reducía la tensión mecánica sobre los tejidos en proceso de cicatrización. Se reabasteció diariamente alimento fresco y agua, y se monitoreó la ingesta dietética para mantener la consistencia en todos los grupos experimentales. Este estudio se realizó de acuerdo con las directrices éticas institucionales y los principios de la Declaración de Helsinki. Tras la anestesia general, todas las ratas fueron asignadas aleatoriamente a uno de cuatro grupos.

Grupo (1): Se utilizó una hoja n.º 15 para realizar una incisión de 1 cm en la superficie dorsal ventral de las manos de la rata, seguida de una inyección de complejo rejuvenecedor de ácido hialurónico en el lecho de la herida.

Grupo (2): Se utilizó una hoja n.º 15 para realizar una incisión de 1 cm en la superficie dorsal ventral de las manos de la rata seguida de una inyección de policaprolactona en el lecho de la herida.

Grupo (3): Se utilizó una hoja n.º 15 para realizar una incisión de 1 cm en la superficie dorsal ventral de las manos de la rata, seguida de la inyección de complejo rejuvenecedor de ácido hialurónico y policaprolactona en el lecho de la herida juntos en la misma sesión.

Grupo (4): Se utilizó una hoja de bisturí del número 15 para realizar una incisión de 1 cm en la superficie dorsal ventral de las manos de la rata sin ninguna intervención adicional. (Grupo control).

El complejo rejuvenecedor de ácido hialurónico utilizado en esta investigación fue un vial que contenía hialuronato de sodio, aminoácidos como arginina, glicina, prolina, valina y lisina, y vitaminas como riboflavina, biotina, ascorbil fosfato de sodio y tocoferol (CELLBOOSTER LIFT, Suisselle SA, Suiza). Por otro lado, el producto de policaprolactona utilizado en este estudio fue una jeringa precargada con un gel blanco que contenía esferas de PCL dispersas en gel (Ellanse S, Sinclair Pharma; Londres, Reino Unido).

La dosis de cada compuesto inyectable se estandarizó en todos los grupos experimentales. Cada rata de los grupos de tratamiento recibió 0,05 ml de complejo rejuvenecedor de ácido hialurónico (CELLBOOSTER LIFT, Suisselle SA, Suiza) o 0,05 ml de relleno dérmico a base de policaprolactona (Ellansé S, Sinclair Pharma, Reino Unido) directamente en el lecho de la herida. El equipo de investigación determinó empíricamente las dosis seleccionadas, basándose en observaciones preliminares y en la justificación de evaluar su posible eficacia en la regeneración tisular, dada la ausencia de estudios previos con biomateriales similares. Todas las inyecciones se administraron con una jeringa de insulina BD para garantizar una administración precisa y evitar un traumatismo tisular excesivo; a excepción de Ellansé, se inyectó con la aguja que viene con la jeringa en el kit.

No se utilizaron apósitos postoperatorios en ninguna de las heridas, ni se aplicó pomada antibiótica ni se realizaron suturas. Se realizó una biopsia a un número igual de ratas bajo anestesia general en cada intervalo de tiempo de cada grupo. Se recogieron muestras de biopsia en tres momentos:

- Línea base (Inmediatamente después de la incisión y la inyección)
- Día 7 (Evaluación de la fase proliferativa)

– Día 14 (Evaluación fase inicial de remodelación).

Las ratas fueron sacrificadas en cada momento mediante inyección intraperitoneal de pentobarbital sódico (200 mg/kg), siguiendo las directrices éticas. Se extirpó la herida con un margen de 3 mm alrededor del sitio de incisión para asegurar una muestra de tejido representativa. El tejido aislado se fijó inmediatamente en formalina tamponada neutra al 10 % durante 24 h, y posteriormente se incluyó en parafina para su corte histológico.

– El análisis histológico de la cicatrización de la herida se realizó mediante tinción de hematoxilina y eosina (H&E) y tinción tricrómica de Masson (MT) mediante la evaluación de los siguientes parámetros: espesor epitelial, fracción de colágeno y recuento de células inflamatorias.

## 2.1 | Análisis estadístico

La distribución de los datos numéricos se evaluó mediante las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk, que indicaron una distribución no normal. Por consiguiente, se emplearon pruebas no paramétricas para el análisis. Los estadísticos descriptivos se presentaron como mediana y rango intercuartil (RIC). Se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis para comparar las diferencias entre los grupos en cada momento, seguida de la prueba post hoc de Dunn con corrección de Bonferroni para las comparaciones por pares. Se obtuvo un valor  $p \leq 0,05$ . Se consideró estadísticamente significativo un valor de 0,05. Todos los análisis estadísticos se realizaron con IBM SPSS Statistics (versión 26, IBM Corp., Armonk, NY, EE. UU.).

## 3 | Resultados

### 3.1 | Tinción H&E—Grupo 1 (solo CELLBOOSTER)

Al inicio del estudio, inmediatamente después de la lesión y la inyección, la matriz extracelular se presentó poco organizada, con espacios visibles y una densidad reducida de componentes celulares. Se observó una respuesta inflamatoria, aunque el patrón de infiltración de células inmunitarias difirió ligeramente. Se observaron reacciones postraumáticas tempranas, incluyendo cambios vasculares y activación inmunitaria inicial; sin embargo, la integridad estructural del tejido se vio más alterada.

Al séptimo día de la lesión, se evidenciaron signos de reparación tisular, caracterizados por un aumento de la actividad celular y la formación de tejido de granulación. Las fibras de colágeno mostraron una disposición desorganizada, y si bien la capa epidérmica se regeneraba, permanecía subdesarrollada. La reepitelización continuaba, pero la cobertura de la herida era incompleta. La persistencia de células inflamatorias indicaba que la inflamación aún estaba en proceso de resolución.

Al decimocuarto día, la capa epidérmica mostró una mejora sustancial, presentando una apariencia más continua y estructurada. Sin embargo, la remodelación dérmica parecía progresar a un ritmo más lento. Persistía la actividad inflamatoria residual y las fibras de colágeno permanecían laxas.

Esto indica que la remodelación de la matriz extracelular estaba en curso. Si bien la cicatrización fue evidente, la restauración de la arquitectura tisular pareció retrasarse en comparación con el grupo de tratamiento combinado. Las variaciones en la deposición de colágeno, la resolución de la inflamación y la reepitelización sugirieron que el componente adicional de PCL podría haber contribuido a una respuesta de cicatrización más estructurada y acelerada.

### 3.2 | Tinción H&E—Grupo 2 (solo PCL)

Al inicio (inmediatamente después de la lesión), el examen histológico reveló una interrupción de la continuidad epidérmica con una distintiva herida que dejaba expuesta la dermis subyacente. La capa dérmica presentaba una desorganización estructural significativa, con fibras de colágeno laxas y evidencia de hemorragia. Se iniciaron cambios inflamatorios tempranos, aunque la infiltración neutrofílica permaneció mínima en esta etapa. No se observó proliferación sustancial de fibroblastos ni depósito de matriz extracelular (MEC), lo que indica la fase inicial de la cicatrización de la herida.

Para el día 7, la herida había progresado a la fase proliferativa, caracterizada por una epitelización parcial con queratinocitos basales migratorios en los márgenes de la herida. La dermis mostró una densa infiltración de células inflamatorias, predominantemente neutrófilos y macrófagos, que eliminaban activamente los residuos y facilitaban la reparación tisular. La proliferación de fibroblastos fue evidente, lo que contribuyó a la formación de tejido de granulación, con fibras de colágeno inmaduras y laxas. La neoangiogénesis fue prominente, asegurando un suministro adecuado de oxígeno y nutrientes para la reparación continua. Sin embargo, la persistencia del edema y los residuos extracelulares indicó que la actividad inflamatoria continuaba.

Para el día 14, la herida había entrado en la fase de remodelación, mostrando una epitelización casi completa con una capa epitelial estratificada, aunque con algunas irregularidades. La infiltración de células inflamatorias había disminuido notablemente, con una menor densidad de macrófagos. La actividad fibroblástica se mantuvo alta, lo que promovió la maduración del colágeno y la organización estructural, lo que indica la transición hacia la formación de tejido cicatricial. La neovascularización persistió, pero fue menos prominente, lo que refleja la estabilización de la red vascular. El tejido de granulación residual fue reemplazado gradualmente por tejido conectivo maduro, lo que indica una resolución avanzada de la herida.

### 3.3 | Tinción H&E—Grupo 3 (PCL+CELLBOOSTER)

Al inicio del estudio, el examen histológico del grupo de refuerzo celular PCL+ reveló sutiles diferencias en la arquitectura dérmica, donde la matriz extracelular se mostró más densa y con menos vacíos, lo que sugiere una organización tisular más estructurada antes de la lesión. En esta etapa, se observó una mínima infiltración de células inflamatorias.

Para el séptimo día, se observaron diferencias claras entre los grupos experimentales. El grupo de refuerzo de células PCL+ mostró una etapa más avanzada de cicatrización de la herida, como lo demuestra una mayor

Proceso de reepitelización estructurado. La epidermis se mostró más gruesa y estratificada, lo que indica una mayor proliferación de queratinocitos. Además, la capa dérmica mostró una matriz extracelular más organizada con menor infiltración inflamatoria, lo que sugiere una resolución más rápida de la inflamación, posiblemente facilitada por los efectos inmunomoduladores del potenciador celular. La proliferación temprana de fibroblastos y la deposición de colágeno fueron más pronunciadas, lo que marca una transición acelerada de la fase inflamatoria a la fase proliferativa.

Para el día 14, la epidermis mostró una mayor maduración, con capas bien definidas y una continuidad epitelial restaurada. La dermis mostró una matriz extracelular más uniforme, con una reducción del edema y una disposición más estructurada de las fibras de colágeno, lo que indica una remodelación tisular avanzada. La presencia de células inflamatorias disminuyó significativamente, mientras que la actividad de los fibroblastos persistió, contribuyendo al proceso de maduración de la herida. Esta reducción acelerada de la inflamación, junto con una mejor organización del colágeno, sugirió que el potenciador celular contribuyó a mejorar la trayectoria de cicatrización, promoviendo una regeneración tisular más rápida y la integridad estructural.

### 3.4 | Tinción con H&E — Grupo 4 (Grupo de control)

Al inicio del estudio, los cortes histológicos revelaron una alteración tisular considerable, caracterizada por fibras de colágeno con disposición irregular y la ausencia de una capa epitelial organizada. Se observó una alta infiltración de células inflamatorias, incluyendo neutrófilos y monocitos, en la herida. La matriz extracelular se presentó laxa, con una desorganización estructural significativa, lo que indica una respuesta inflamatoria temprana. Se observó una mínima evidencia de neoformación de tejido, y los márgenes de la herida permanecieron separados, sin signos iniciales de reepitelización.

Al séptimo día, persistía la infiltración de células inflamatorias, aunque se evidenciaron signos tempranos de remodelación tisular. Un aumento en la proliferación de fibroblastos contribuyó al depósito de matriz extracelular. Se observó la formación de tejido de granulación, con vasos sanguíneos de nueva formación, lo que indica una angiogénesis activa. Si bien la respuesta inflamatoria se mantuvo prominente, la actividad macrófaga aumentó, lo que indica una transición de la fase inflamatoria aguda a la fase proliferativa de la cicatrización de la herida. La epidermis permaneció incompleta, con una cobertura solo parcial sobre el área de la herida.

Para el día 14, se observaron avances significativos en la regeneración tisular. La población de células inflamatorias había disminuido notablemente, con una menor presencia de neutrófilos y un mayor número de fibroblastos y macrófagos. La matriz extracelular mostró mayor densidad, con una disposición de colágeno más estructurada. La reepitelización estaba casi completa, con una capa epidérmica bien desarrollada cubriendo la herida. Los vasos sanguíneos aún estaban presentes, aunque su prominencia había disminuido en comparación con el día 7, lo que sugiere una reducción de la actividad angiogénica a medida que progresaba la cicatrización. La estructura tisular general parecía más organizada, similar a la de la piel normal, lo que indica la transición a la fase de remodelación.

### 3.5 | Tinción tricrómica de Masson — Grupo 1 (solo CELLBOOSTER)

Al inicio, la tinción tricrómica de Masson resaltó una matriz extracelular desorganizada con fibras de colágeno laxas y teñidas de azul. La densidad de colágeno era escasa, lo que indicaba una deposición mínima. Células dispersas, posiblemente de naturaleza inflamatoria o fibroblástica, se encontraban incrustadas en el tejido. Se observaron núcleos alargados y oscuros, indicativos de la presencia de fibroblastos. La integridad estructural general carecía de haces de colágeno maduros, lo que concuerda con la fase inicial de la reparación tisular.

Para el día 7, se observó un aumento notable en la deposición de colágeno, evidenciado por una tinción azul más intensa en comparación con el valor basal. Sin embargo, las fibras de colágeno permanecieron dispersas y fragmentadas. Se observó infiltración celular, con numerosos núcleos intercalados en la matriz de colágeno, lo que reflejaba una inflamación continua y la proliferación de fibroblastos. La presencia de vasos sanguíneos sugirió angiogénesis como parte del proceso de cicatrización de la herida. A pesar del aumento de la deposición de colágeno, la matriz extracelular permaneció inmadura y la organización del tejido conectivo aún estaba en curso.

Para el día 14, se observó una mejora sustancial en la densidad de las fibras de colágeno, con la formación de haces de colágeno organizados y compactos. Las fibras de colágeno teñidas de azul se observaron más gruesas y alineadas, lo que indica una remodelación progresiva de la matriz extracelular. La infiltración celular había disminuido significativamente en comparación con el día 7, lo que sugiere una resolución de la inflamación y una transición hacia la remodelación y maduración tisular. Los fibroblastos aún estaban presentes, pero en menor abundancia, lo que indica que la cicatrización de la herida se acercaba a su resolución. La presencia de tejido conectivo maduro sugirió una mejor integridad estructural de la herida.

### 3.6 | Tinción tricrómica de Masson—Grupo 2 (solo PCL)

Al inicio, el tejido cutáneo presentaba una matriz extracelular bien estructurada con fibras de colágeno maduras densamente compactadas y teñidas de azul intenso. El colágeno se distribuía uniformemente por toda la dermis, lo que le otorgaba integridad estructural. La presencia de fibroblastos era mínima y no se detectó infiltración inflamatoria significativa, lo que indica un entorno dérmico estable y saludable. La matriz extracelular se mantuvo intacta, con una organización bien definida, esencial para el mantenimiento de la función tisular normal.

Al séptimo día, se observaron cambios notables en la estructura y la deposición de colágeno. Las fibras de colágeno se mostraron fragmentadas y menos densas en comparación con el valor basal, con una intensidad de tinción azul reducida, lo que indica las primeras etapas de la remodelación del colágeno. Se observaron células inflamatorias, lo que indica una cicatrización activa de la herida y una respuesta inmunitaria. La actividad de los fibroblastos aumentó, lo que contribuyó a la formación temprana de tejido de granulación. La dermis mostró una integridad estructural alterada, con una disposición irregular de las fibras de colágeno, lo que indica un proceso regenerativo en curso.

Para el día 14, la deposición de colágeno había mejorado sustancialmente, con un aumento significativo en la densidad de la fibra. La intensidad de la tinción fue...

Más pronunciada, lo que refleja la síntesis y maduración continuas del colágeno. La actividad de los fibroblastos permaneció evidente, pero la infiltración de células inflamatorias disminuyó, lo que indica una transición de la inflamación a la remodelación tisular. La matriz extracelular mostró una disposición de colágeno más estructurada, lo que sugiere un cierre progresivo de la herida y una restauración dérmica. Aunque la estructura tisular aún no había madurado por completo, el aumento de la alineación de las fibras de colágeno indicó una etapa avanzada de cicatrización.

### 3.7 | Tinción tricrómica de Masson—Grupo 3 (PCL+CELLBOOSTER)

Al inicio, el tejido presentaba fibras de colágeno laxas con mínima organización. La matriz extracelular se veía relativamente dispersa, con áreas con una estructura abierta. La presencia de células inflamatorias indicó una respuesta inicial a la lesión. Se observaron fibroblastos, lo que reflejaba la fase inicial de la cicatrización de la herida. La epidermis se veía intacta, pero mostraba una actividad de remodelación limitada.

Para el día 7, la deposición de colágeno aumentó, como lo evidenció la intensificación de la tinción azul. Los fibroblastos se volvieron más prominentes, lo que indica una síntesis activa de la matriz extracelular. El tejido mostró una organización moderada, con signos tempranos de formación de tejido de granulación. Persistieron algunas células inflamatorias, lo que indica que la reparación continúa. Aunque la zona de la herida aún presentaba características estructurales irregulares, la densidad de las fibras de colágeno mejoró en comparación con el valor inicial.

Para el día 14, las fibras de colágeno se volvieron más densas y alineadas, lo que indica una cicatrización progresiva de la herida y una remodelación tisular. La presencia de células inflamatorias disminuyó significativamente, lo que sugiere la resolución de la fase inflamatoria. La actividad de los fibroblastos persistió, lo que contribuyó a la maduración de la matriz extracelular. La epidermis se mostró mejor estructurada, lo que indica una reepitelización en curso.

### 3.8 | Tinción tricrómica de Masson—Grupo 4 (Grupo de control)

Al inicio del estudio, el examen histológico reveló que las fibras de colágeno estaban fragmentadas y dispersas. Se observó un alto número de células inflamatorias con núcleos oscuros, lo que sugiere una respuesta inmunitaria activa. La matriz extracelular se observó desorganizada, lo que refleja la fase inicial de la cicatrización de la herida.

Al séptimo día, la matriz extracelular permaneció estructuralmente desorganizada. Se detectó una alta densidad de fibras de colágeno, teñidas de azul, lo que sugiere la presencia de una estructura de tejido conectivo en desarrollo. Sin embargo, estas fibras se mostraron desorganizadas, lo que indica una etapa temprana de reparación tisular. Persistieron células inflamatorias dispersas con núcleos teñidos de oscuro, lo que indica actividad inmunitaria continua. En esta etapa, se observó evidencia mínima de formación de tejido nuevo.

Para el día 14, se observó una disposición más estructurada de las fibras de colágeno. El colágeno teñido de azul había comenzado a formar haces organizados, lo que sugiere una remodelación temprana de la matriz extracelular. Se observaron células similares a fibroblastos, intercaladas en...

Colágeno, lo que indica una reparación tisular activa. Permanecieron algunas células inflamatorias, incluyendo pequeños grupos de núcleos oscuros, aunque con menor densidad, lo que marca una transición hacia la fase de remodelación de la cicatrización de la herida.

### 3.8.1 | Espesor epitelial

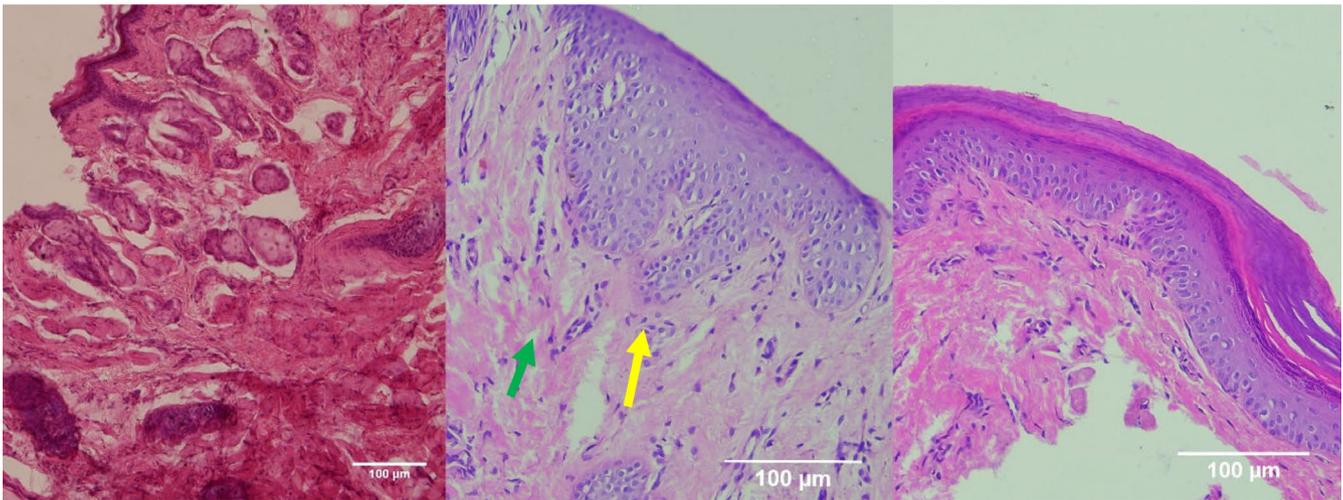
Se observaron aumentos significativos del grosor epitelial a lo largo del tiempo en los grupos experimentales, mientras que el grupo control mostró cambios mínimos. Las comparaciones entre grupos revelaron diferencias significativas en múltiples momentos. El valor más alto de grosor epitelial se registró el séptimo día en el grupo PCL+HA. Respecto a la fracción de colágeno: los grupos 1, 2 y 3 mostraron una deposición de colágeno significativamente mayor a lo largo del tiempo en comparación con el grupo control, con aumentos sustanciales desde el inicio hasta el día 14. Sin embargo, en cuanto al recuento de células inflamatorias: el grupo control (grupo 4) presentó sistemáticamente recuentos de células inflamatorias significativamente más altos que los demás.

Grupos en todos los puntos temporales, lo que confirma una reducción de la inflamación en los grupos tratados. El grupo PCL+HA presentó la menor cantidad de células inflamatorias. (Figuras1-6) (Tablas1-6).

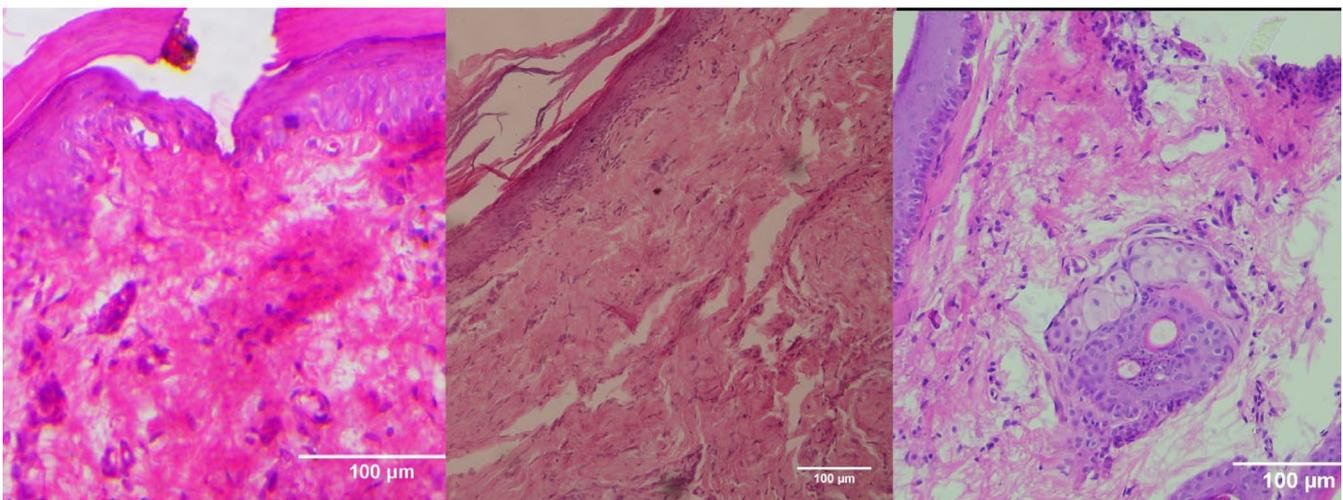
## 4 | Análisis estadístico del grosor epitelial, la fracción de colágeno y las células inflamatorias

## 5 | Discusión

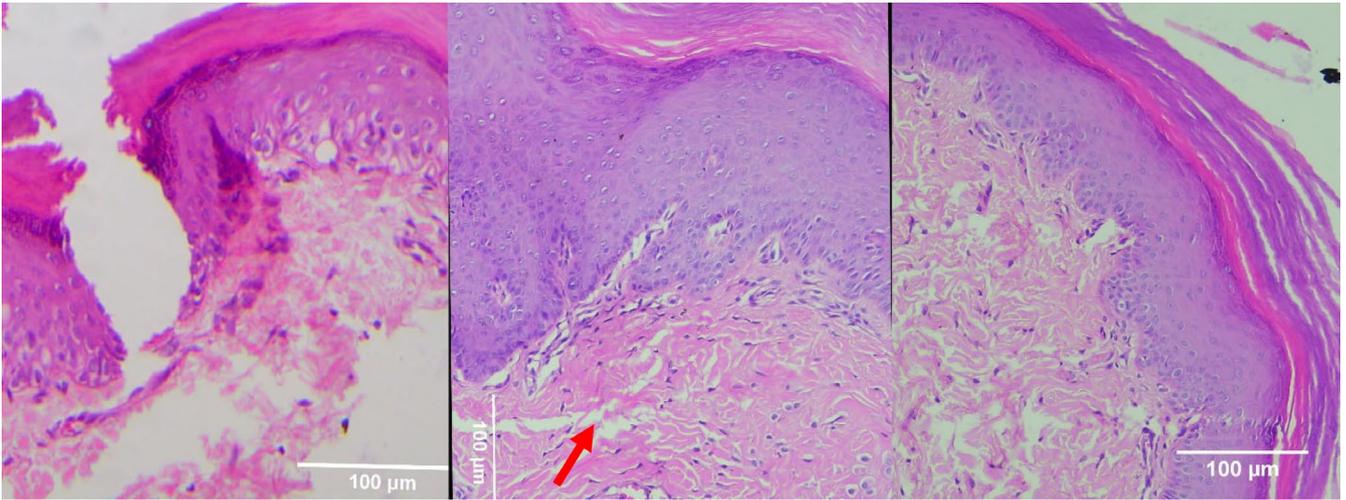
La cicatrización de heridas es un proceso dinámico y altamente regulado que implica una compleja interacción entre inflamación, proliferación celular, depósito de matriz extracelular (MEC) y remodelación tisular. Las interrupciones en cualquiera de estas fases pueden provocar problemas de cicatrización, heridas crónicas o fibrosis excesiva. Se han explorado diversas estrategias de tratamiento para mejorar la cicatrización de heridas.



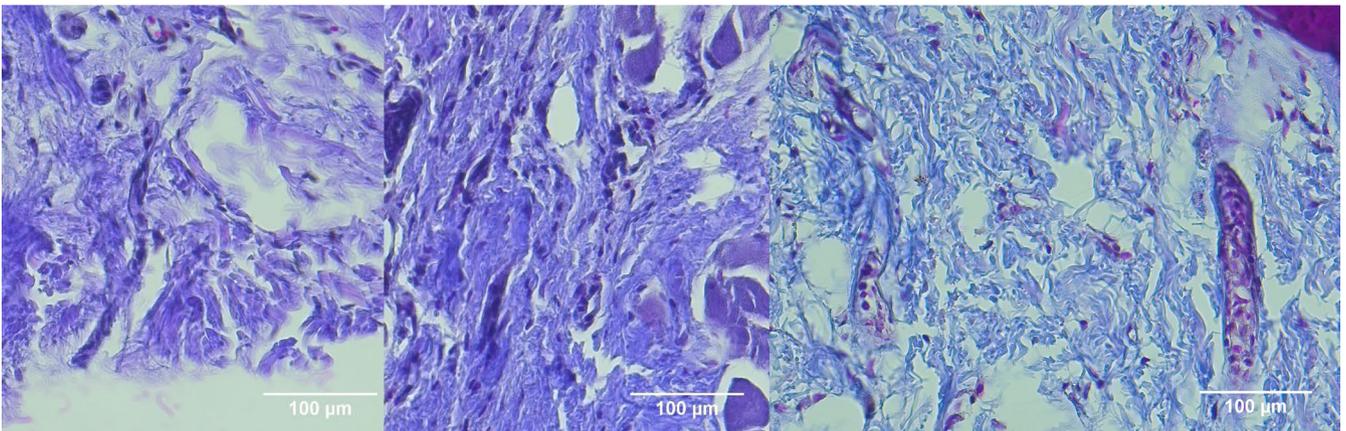
**FIGURA 1** | Secciones teñidas con hematoxilina y eosina del Grupo 1 (CELLBOOSTER) en diferentes momentos. De izquierda a derecha: Valor basal: Formación de la herida. Día 7: Aumento de la infiltración de células inflamatorias (flechas verdes), formación temprana de tejido de granulación (flechas amarillas). Día 14: Reepitelización incompleta, inflamación persistente en algunas zonas.



**FIGURA 2** | Secciones teñidas con hematoxilina y eosina del Grupo 2 (grupo tratado con PCL). De izquierda a derecha: Valor basal: Formación de la herida. Día 7: Aumento de la actividad de los fibroblastos y deposición temprana de colágeno (flechas rojas), con respuesta inflamatoria moderada. Día 14: Mayor grosor epitelial y remodelación más estructurada de la matriz extracelular (MEC), con menor inflamación en comparación con el grupo control.



**FIGURA 3** | Secciones teñidas con hematoxilina y eosina del Grupo 3 (terapia combinada CELLBOOSTER HA+PCL). De izquierda a derecha: Valor basal: Inducción de la herida. Día 7: Reducción de la inflamación en comparación con otros grupos, con regeneración epitelial temprana e infiltración de fibroblastos. Día 14: Fibras de colágeno bien organizadas, mínimas células inflamatorias y cierre significativo de la herida, lo que indica una mejor cicatrización.



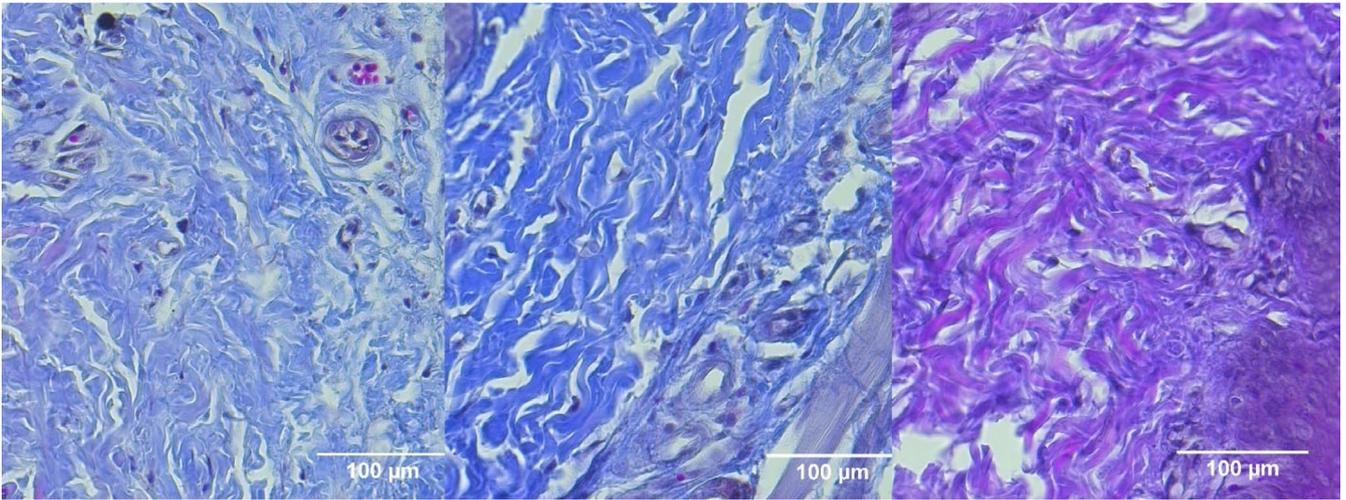
**FIGURA 4** | Tinción tricrómica de Masson (MT) del Grupo 1 (CELLBOOSTER). De izquierda a derecha: Valor basal: Estructura normal de la matriz extracelular (MEC) sin deposición anormal de colágeno. Día 7: Formación temprana y desorganizada de colágeno (tinción azul) con inflamación persistente. Día 14: Fibras de colágeno menos estructuradas y remodelación retardada de la MEC en comparación con los grupos tratados.

proceso de curación, incluido el uso de materiales bioestimulantes como el ácido hialurónico (AH) y la policaprolactona (PCL) para acelerar la regeneración tisular y optimizar la remodelación de la matriz extracelular [16-19].

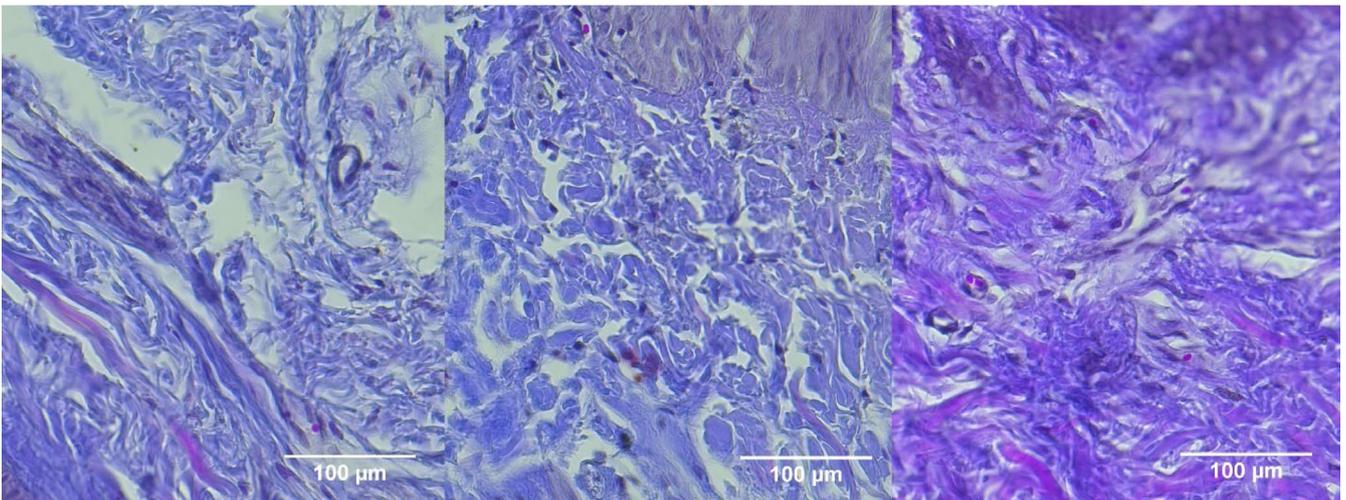
En este estudio, se realizaron incisiones de espesor completo en la región dorsal de la mano de ratas, seguidas de la inyección de CELL BOOSTER LIFT (producto a base de HA), ELLANSE (producto a base de PCL) o una combinación de ambos directamente en el lecho de la herida. Entre los grupos de tratamiento, el grupo de terapia combinada (CELLBOOSTER HA+PCL) mostró los resultados más favorables en la cicatrización de la herida, como lo demuestra la mejora de la epitelización, la deposición estructurada de colágeno y la reducción de la infiltración de células inflamatorias. Estos hallazgos sugieren que los efectos sinérgicos de HA y PCL crean un microambiente óptimo para la regeneración tisular, potencialmente superando la eficacia de las monoterapias.

Aunque la terapia combinada específica utilizada en este estudio no se ha reportado previamente, nuestros hallazgos coinciden con investigaciones previas que evaluaron los efectos individuales del HA y el PCL en la cicatrización de heridas. Estudios que investigan las estructuras basadas en PCL han demostrado su capacidad para mejorar la actividad de los fibroblastos, aumentar el grosor dérmico y promover la deposición de colágeno, lo cual concuerda con nuestras observaciones de un mayor grosor epitelial en los grupos tratados con PCL [20, 21]. De manera similar, el HA ha sido ampliamente estudiado por su capacidad para modular la migración de queratinocitos, la proliferación de fibroblastos y la hidratación de la matriz extracelular, todo lo cual contribuye a una mejor reparación de heridas [22-24].

El AH ejerce sus efectos cicatrizantes mediante interacciones entre queratinocitos y fibroblastos, mediadas principalmente por los receptores CD44 y RHAMM. La activación de las vías de señalización dependientes de CD44 promueve la migración y proliferación de queratinocitos, lo que facilita una reepitelización más rápida. Además, el AH favorece...



**FIGURA 5** | Tinción MT del Grupo 2 (grupo tratado con PCL). De izquierda a derecha: Valor basal: MEC normal sin alteraciones significativas del colágeno. Día 7: Mayor formación de fibras de colágeno (tinción azul), lo que indica un depósito temprano de matriz. Día 14: MEC más organizada, con mejor alineación de las fibras de colágeno, aunque menos estructurada que en el grupo de terapia combinada.



**FIGURA 6** | Tinción MT del Grupo 3 (terapia combinada HA+PCL). De izquierda a derecha: Valor basal: MEC normal sin cambios apreciables en la deposición de colágeno. Día 7: Formación temprana de colágeno, infiltración de fibroblastos y reducción de la inflamación. Día 14: Red de colágeno más estructurada de todos los grupos, con inflamación mínima y remodelación avanzada de la herida.

**TABLA 1** | La media del espesor epitelial entre diferentes grupos.

Espesor epitelial			
Grupo	Base	séptimo día	día 14
Grupo 1	115.6	145.2	170.8
Grupo 2	118.2	148.9	175.4
Grupo 3	120.5	150.3	180.7
Grupo 4 (control)	95.4	110.7	125.6

**TABLA 2** | El *pag* valor entre diferentes intervalos de tiempo.

Resultados de la prueba de Kruskal-Wallis para el espesor epitelial		
Punto de tiempo	<i>pag</i>	Interpretación
Base	0.032	Significativo
séptimo día	0.015	Significativo
día 14	0.008	Significativo

La homeostasis de la matriz extracelular (MEC) se logra mediante la estimulación de la actividad de los fibroblastos, el aumento de la síntesis de colágeno y la modulación de la actividad de las metaloproteinasas de matriz (MMP), lo que garantiza un recambio equilibrado de la MEC. El HA también desempeña un papel en la regulación inmunitaria al orientar a los macrófagos hacia una

Fenotipo antiinflamatorio M2, que ayuda a controlar la inflamación excesiva y la fibrosis. Los hallazgos histológicos de nuestro estudio, en particular la remodelación estructurada de la matriz extracelular (MEC) en los grupos tratados con HA, coinciden con estos mecanismos biológicos conocidos.<sup>25-28</sup>].

**TABLA 3** | La media de la fracción de colágeno entre los diferentes grupos.

Fracción de colágeno			
Grupo	Base	séptimo día	día 14
Grupo 1	37.5	52.4	66.9
Grupo 2	38.9	53.8	68.4
Grupo 3	40.2	55.7	70.3
Grupo 4 (control)	20.8	30.2	40.6

**TABLA 4** | El *pag* valor entre diferentes intervalos de tiempo.

Resultados de la prueba de Kruskal-Wallis para la fracción de colágeno		
Punto de tiempo	<i>pag</i>	Interpretación
Base	0.041	Significativo
séptimo día	0.019	Significativo
día 14	0.006	Significativo

**TABLA 5** | La media del recuento de células inflamatorias entre diferentes grupos.

Recuento de células inflamatorias			
Grupo	Base	séptimo día	día 14
Grupo 1	80.5	70.1	50.4
Grupo 2	85.2	65.8	45.9
Grupo 3	88.7	60.4	40.07
Grupo 4 (control)	110.3	120.6	130.9

**TABLA 6** | El *pag* valor entre diferentes intervalos de tiempo.

Resultados de la prueba de Kruskal-Wallis para el recuento de células inflamatorias		
Punto de tiempo	<i>pag</i>	Interpretación
Base	0.027	Significativo
séptimo día	0.012	Significativo
día 14	0.004	Significativo

El análisis histológico reveló que el engrosamiento epidérmico y la formación de tejido de granulación alcanzaron su punto máximo en la segunda semana tras la inducción de la herida, lo cual coincide con la fase proliferativa esperada de la cicatrización. El grupo de terapia combinada mostró un mayor grosor epitelial, mayor densidad de colágeno y un tejido de granulación más estructurado, lo que sugiere un proceso regenerativo bien organizado. Sin embargo, se observaron variaciones en la arquitectura del colágeno y la actividad de los fibroblastos entre los grupos de tratamiento, lo que indica posibles diferencias en la respuesta tisular a los biomateriales inyectados. Para la tercera semana, el proceso de cicatrización de la herida pasó a la fase de remodelación, donde el tejido cicatricial suele disminuir y las fibras de colágeno se organizan mejor. El grupo de terapia combinada demostró un proceso regenerativo más estructurado.

La disposición de las fibras de colágeno y la reducción de los infiltrados inflamatorios sugieren un proceso de remodelación más controlado. Si bien algunas muestras aún mostraban actividad fibroblástica residual, no se observó evidencia de cicatrización hipertrófica o queloide en ninguno de los grupos experimentales. El grupo control, en cambio, presentó un retraso en la epitelización y una inflamación persistente, lo que refuerza aún más el papel del HA y el PCL en la promoción de una respuesta de cicatrización equilibrada y eficiente.

Nuestros hallazgos demuestran un aumento progresivo del grosor epidérmico durante las dos primeras semanas de cicatrización, con una remodelación tisular significativa para el día 14. A diferencia de la cicatrización hipertrófica o queloide, que resulta de la activación excesiva de fibroblastos y la deposición anormal de colágeno, nuestro análisis histológico confirmó que el grupo tratado con policaprolactona mostró una respuesta de cicatrización equilibrada. La disposición organizada de las fibras de colágeno al día 14 respalda la idea de que la policaprolactona y el ácido hialurónico contribuyen a una mejor remodelación de la matriz extracelular sin fibrosis patológica.

La neovascularización fue evidente en los grupos tratados, especialmente al séptimo día, con una marcada presencia de capilares neoformados en el tejido de granulación. Al decimocuarto día, la densidad vascular se había estabilizado, lo que indica una transición a la fase de remodelación tisular. Si bien se observó angiogénesis histológicamente, estudios futuros podrían incorporar evaluaciones cuantitativas mediante marcadores angiogénicos como CD31 y VEGF para comprender mejor los mecanismos moleculares subyacentes a este proceso. Estos hallazgos coinciden con el tiempo de cicatrización previsto, lo que demuestra que nuestro período de seguimiento (7 y 14 días) captura adecuadamente las fases críticas de inflamación, proliferación y remodelación temprana.

Para reforzar estos hallazgos, estudios futuros deberían incorporar marcadores histológicos adicionales para cuantificar la remodelación tisular con mayor precisión. Técnicas como la tinción inmunohistoquímica para subtipos de colágeno y marcadores de fibroblastos podrían proporcionar una comprensión más profunda de los mecanismos moleculares implicados. Además, la evaluación de la expresión de reguladores clave de la remodelación, como las metaloproteinasas de matriz (MMP) y el factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ), podría ofrecer información sobre el impacto a largo plazo de estos andamios inyectables en la maduración de la herida. Extender la duración del estudio más allá del período de observación de 14 días también ayudaría a determinar si la remodelación completa sigue a la fase inicial de regeneración tisular.<sup>29-31</sup>

También se observó que el grupo 4 (inyección combinada de policaprolactona y CELLBOOSTER "HA") presentó un desarrollo pronunciado de fibras de colágeno, así como un mayor grosor de la piel en comparación con los otros grupos, acompañado de una baja inflamación. En este estudio, no se observó evidencia histológica ni macroscópica de formación de cicatrices queloides o hipertróficas en ninguno de los grupos experimentales, sino que solo se observó un retraso en la cicatrización con fallos en la reepitelización en los grupos de control durante la primera semana. Si bien se sabe que el depósito excesivo de colágeno y la actividad prolongada de los fibroblastos contribuyen a la cicatrización patológica, nuestros hallazgos demostraron una fase de remodelación estructurada y bien organizada en el grupo de terapia combinada. El aumento del depósito de colágeno observado en los grupos tratados se acompañó de una reducción de la infiltración de células inflamatorias, lo que sugiere una respuesta controlada de cicatrización de la herida en lugar de una fibrosis excesiva. Además, la policaprolactona...

Las inyecciones de PCL y ácido hialurónico (AH) promovieron una remodelación equilibrada de la matriz extracelular sin signos de cicatrización aberrante. Estos hallazgos indican que las modalidades de tratamiento utilizadas en este estudio favorecen una cicatrización óptima de las heridas sin inducir la formación de cicatrices patológicas. Sin embargo, investigaciones adicionales, que incluyan periodos de seguimiento más prolongados y análisis moleculares, podrían proporcionar información más detallada sobre los efectos a largo plazo de estos biomateriales en la remodelación tisular.

Aunque el PCL es ampliamente reconocido por sus efectos bioestimulantes sobre la actividad de los fibroblastos y la remodelación de la matriz extracelular (MEC), su influencia en la angiogénesis sigue siendo poco explorada. En este estudio, si bien se observó tejido de granulación bien estructurado en los grupos tratados con PCL, no se realizó una evaluación directa de la neovascularización. Dado que la angiogénesis se evalúa mejor mediante marcadores endoteliales como CD31 y VEGF, estudios futuros deberían incorporar tinción inmunohistoquímica y análisis de la densidad microvascular para determinar si el PCL contribuye activamente a la formación de la red vascular durante la cicatrización de heridas. La inyección de policaprolactona en esta investigación ha demostrado la capacidad de aumentar el grosor de la piel en las muestras de tejido, según se evaluó mediante evaluación histológica y medición del grosor epitelial. Estos resultados fueron similares a los de otros estudios que encontraron que el uso de la inyección de PCL condujo a un aumento del grosor de la dermis, las fibras de colágeno y el recuento de fibroblastos.[32](#), [33](#)].

Al séptimo día, el análisis histológico reveló un mayor grosor epidérmico en los grupos tratados en comparación con el grupo control, lo que indica una reepitelización activa. Al decimocuarto día, las fibras de colágeno estaban más organizadas y la infiltración de células inflamatorias se redujo significativamente, lo que sugiere una remodelación tisular temprana. No se observó evidencia de cicatrización hipertrófica ni queloide en ninguno de los dos momentos. Además, la formación de tejido de granulación y nuevas estructuras capilares fue evidente en el grupo tratado con policaprolactona al séptimo día, lo que indica una mayor angiogénesis. Al decimocuarto día, se observó estabilización vascular como parte del proceso de maduración de la herida.

La presencia de colonización bacteriana en heridas puede afectar significativamente la cicatrización al prolongar la inflamación e interrumpir la regeneración tisular. Si bien este estudio no incluyó cultivos bacterianos directos, la menor infiltración de células inflamatorias y la mejora del cierre de la herida en el grupo de terapia combinada sugieren un microambiente más favorable que podría reducir indirectamente el riesgo de crecimiento bacteriano. Se sabe que el HA exhibe propiedades de retención de humedad, lo que puede prevenir la formación excesiva de biopelículas, mientras que la remodelación estructurada de la matriz extracelular (ECM) del PCL puede mejorar la función de barrera contra la invasión microbiana. Estudios futuros deberían explorar el potencial antibacteriano de estos biomateriales mediante ensayos de inhibición bacteriana, análisis de la formación de biopelículas y perfiles inmunitarios para determinar si el HA y el PCL ejercen efectos antimicrobianos directos.[6](#), [34–36](#)].

Los hallazgos de este estudio brindan información valiosa sobre las posibles aplicaciones clínicas de la policaprolactona (PCL) y el ácido hialurónico (AH) como biomateriales inyectables para mejorar la cicatrización de heridas. Si bien este estudio se realizó en un modelo de rata, los procesos biológicos involucrados en la cicatrización de heridas, como la inflamación, la activación de fibroblastos y la producción de colágeno...

La remodelación y la reepitelización se encuentran altamente conservadas en todas las especies de mamíferos, incluyendo a los humanos. La epitelización acelerada, el aumento de la deposición de colágeno y la reducción de la infiltración de células inflamatorias observadas en el grupo de terapia combinada sugieren que el HA y el PCL podrían ofrecer beneficios terapéuticos en la cicatrización de heridas en humanos, particularmente en aplicaciones dermatológicas y reconstructivas. Esto podría ser relevante para:

- Procedimientos estéticos (rejuvenecimiento post láser, revisión de cicatrices).
- Cicatrización de heridas postquirúrgicas (injertos de piel, cicatrización incisional).
- Manejo de heridas crónicas (úlceras diabéticas, úlceras por presión).

Además, el uso de materiales bioestimulantes inyectables se alinea con las tendencias actuales en tratamientos regenerativos no invasivos, lo que los convierte en un complemento prometedor para las terapias existentes en dermatología cosmética, cirugía plástica e ingeniería de tejidos. Sin embargo, la aplicación de estos hallazgos en humanos requiere mayor investigación, incluyendo ensayos clínicos para evaluar la seguridad, la dosificación óptima y los efectos a largo plazo en la formación de cicatrices y la remodelación tisular. Las diferencias en la estructura de la piel, la respuesta inmunitaria y los procesos metabólicos entre ratas y humanos también deben considerarse en futuros estudios.

Aunque este estudio proporciona información valiosa sobre la progresión de la cicatrización de heridas, un análisis más detallado de las interacciones celulares en el borde de la herida con mayor aumento podría mejorar aún más la comprensión de las interacciones epiteliales-mesenquimales. Este estudio presenta varias limitaciones, incluyendo la ausencia de mediciones de la formación de elastina, la migración epitelial y la actividad de los fibroblastos. Por lo tanto, es esencial promover más investigaciones que aborden estos aspectos, junto con un análisis comparativo de diferentes inyectables híbridos. Los estudios futuros deben incorporar técnicas de imagen avanzadas, como la inmunohistoquímica para marcadores de queratinocitos y fibroblastos, para evaluar el comportamiento celular en respuesta al tratamiento. Además, las investigaciones futuras podrían beneficiarse de un perfil inmunológico más detallado utilizando secciones histológicas seriadas y marcadores inmunohistoquímicos para macrófagos (CD68), neutrófilos (MPO) y células T (CD3) para evaluar la dinámica inmunológica en diferentes regiones de la herida. Además, las imágenes estandarizadas de bajo a alto aumento podrían proporcionar una mejor comprensión de las interacciones celulares a diversas profundidades de la herida. Estas metodologías avanzadas podrían dilucidar aún más el impacto de la policaprolactona y el ácido hialurónico en los mecanismos de cicatrización de heridas.

## 6 | Conclusión

Este estudio demostró que la inyección combinada de complejo rejuvenecedor de ácido hialurónico (AH) y policaprolactona (PCL) mejoró significativamente la cicatrización de heridas al acelerar la epitelización, aumentar la deposición de colágeno y reducir la inflamación, en comparación con las monoterapias. El análisis histológico confirmó que el grupo de tratamiento combinado presentó la remodelación de la matriz extracelular más estructurada, lo que sugiere un efecto sinérgico de ambos biomateriales en la promoción del tejido.

Regeneración. Los hallazgos sugieren que los andamios inyectables de PCL y HA podrían ser un enfoque prometedor para optimizar la cicatrización de heridas, especialmente en aplicaciones clínicas que requieren una mayor regeneración dérmica. Sin embargo, este estudio está limitado por su período de observación, y se necesitan más investigaciones con un seguimiento prolongado para evaluar la remodelación tisular a largo plazo y la maduración de la cicatriz. Estudios futuros también deberían incorporar marcadores moleculares de angiogénesis, dinámica de células inmunitarias y diferenciación de subtipos de colágeno para comprender mejor los mecanismos subyacentes a los efectos regenerativos de estos biomateriales. Al proporcionar un enfoque mínimamente invasivo y biocompatible para la cicatrización de heridas, el uso de inyectables de HA y PCL podría allanar el camino para nuevos avances en medicina regenerativa y dermatología estética.

## Contribuciones del autor

NA: Concibió la idea de la investigación, la llevó a cabo, diseñó el estudio, realizó todos los trabajos clínicos y experimentales, redactó el manuscrito, realizó el análisis histológico, realizó el análisis estadístico, revisó el manuscrito y recopiló los datos. NS: Proporcionó los productos utilizados en esta investigación y contribuyó a los productos esenciales, ayudó en la revisión del manuscrito y colaboró en la financiación de esta investigación, ya que fue autofinanciada. GC: Contribuyó con productos esenciales y colaboró en la financiación de esta investigación, ya que fue autofinanciada. AG: Contribuyó con productos esenciales y colaboró en la financiación de esta investigación, ya que fue autofinanciada. LMS: Contribuyó con productos esenciales, proporcionó información de segunda mano en la parte histórica y colaboró en la financiación de esta investigación. Todos los autores han leído y revisado el manuscrito completo.

## Declaración de ética

Los protocolos experimentales siguieron las Pautas para el cuidado y uso de animales de laboratorio aprobadas por el Comité de Ética Institucional de la Universidad de El Cairo.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

## Declaración de disponibilidad de datos

Los datos que respaldan los hallazgos de este estudio están disponibles previa solicitud al autor correspondiente. No son públicos debido a restricciones de privacidad o éticas.

## Referencias

1. H. Sorg y CGG Sorg, "Curación de heridas en la piel: actores, patrones y procesos", *Investigación quirúrgica europea*64, núm. 2 (2023): 141–157, <https://doi.org/10.1159/000528271>.
2. V. Choudhary, M. Choudhary y WB Bollag, "Explorando los modelos de cicatrización de heridas de la piel y el impacto de los lípidos naturales en el proceso de curación", *Revista Internacional de Ciencias Moleculares*25, núm. 7 (2024): 3790, <https://doi.org/10.3390/ijms25073790>.
3. L. Lacina, M. Kolář, L. Pfeiferová, P. Gál y K. Smetana, Jr., "Cicatrización de heridas: perspectivas sobre la autoinmunidad, el envejecimiento y los ecosistemas del cáncer a través de la inflamación y la modulación de IL-6". *Fronteras en Inmunología*15 (2024): 1403570, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1403570>.
4. AE Chuang, YL Chen, HT Nguyen, HT Lu y CH Liu, "Gestión secuencial de las etapas de cicatrización de heridas por quemaduras mediante vesículas extracelulares encapsuladas con plaquetas inspiradas en biointeligencia"

Diferuloilmetano fotodinámico", *Nanoescale*16, núm. 34 (2024): 16089–16106, <https://doi.org/10.1039/d4nr01500b>.

5. M. Ansari y A. Darvishi, "Una revisión del estado actual de los biomateriales naturales en aplicaciones de cicatrización de heridas", *Fronteras en Bioingeniería y Biotecnología*12 (2024): 1309541, <https://doi.org/10.3389/fbioe.2024.1309541>.
6. C. He, S. Bi, R. Zhang, et al., "Un hidrogel de ácido hialurónico como plataforma fototérmica suave antibacteriana, antioxidante y liberadora de óxido nítrico para la cicatrización de heridas diabéticas". *Revista de liberación controlada* 370 (2024): 543–555, <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2024.05.011>.
7. HM Lee, EJ Jang, KH Choi y YC Na, "Evaluación comparativa de apósitos a base de ácido hialurónico versus apósitos hidrocoloides en la cicatrización de heridas dérmicas en ratas", *Archivos de Cirugía Craneofacial*25, núm. 5 (2024): 224–229, <https://doi.org/10.7181/acfs.2024.00381>.
8. H. Zhao, R. Ren, S. Bao, et al., "Eficacia y seguridad de la policaprolactona en el tratamiento de los pliegues nasolabiales: un ensayo controlado prospectivo, multicéntrico y aleatorizado". *Cirugía Plástica Facia*B9, núm. 3 (2023): 300–306, <https://doi.org/10.1055/a-1954-3986>.
9. A. Bhadrán, T. Shah, GK Babanyinah, et al., "Avances recientes en policaprolactonas para la administración de fármacos contra el cáncer", *Farmacia*15, núm. 7 (2023): 1977, <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15071977>.
10. M. Osanloo, F. Noori, N. Varaa, et al., "El efecto cicatrizante de la estructura de policaprolactona-quitosano recubierta con un gel que contiene Zataria multiflora boiss. Nanoemulsiones de aceites volátiles". *Medicina y terapias complementarias de BMC*24, núm. 1 (2024): 56, <https://doi.org/10.1186/s12906-024-04352-1>.
11. N. Rezaei Kolarjani, D. Cheraghali, H. Khastar, et al., "Andamio nanofibroso de policaprolactona/gelatina que contiene nanopartículas de oro: caracterización fisicoquímica y biológica para la cicatrización de heridas". *Reparación y regeneración de heridas*31, núm. 6 (2023): 804–815, <https://doi.org/10.1111/wrr.13126>.
12. MS El-Okaily, AA Mostafa, J. Dulnik, et al., "Membrana de policaprolactona nanofibrosa con vidrio bioactivo y atorvastatina para la cicatrización de heridas: preparación y caracterización", *Farmacia* 15, núm. 7 (2023): 1990, <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15071990>.
13. Z. Lotfi, M. Khakbiz, N. Davari, et al., "Fabricación y modelado multiescala de andamios de nanofibras electrohiladas de policaprolactona/membrana amniótica para la cicatrización de heridas", *Órganos artificiales*47, núm. 8 (2023): 1267–1284, <https://doi.org/10.1111/aor.14518>.
14. Y. Saghafi, H. Baharifar, N. Najmuddin, et al., "Apósitos nanofibrosos de policaprolactona/quitosano cargados con nanopartículas de bromelina y plata para la cicatrización de heridas cutáneas". *Gels*9, núm. 8 (2023): 672, <https://doi.org/10.3390/gels9080672>.
15. M. Nakipoglu, Y. Özkabadayi, S. Karahan y A. Tezcaner, "Apósito bicapa para heridas compuesto de membrana asimétrica de policaprolactona e hidrogel de quitosano-carragenano que incorpora bálsamo de estoraque", *Revista internacional de macromoléculas biológicas*254, núm. Parte 3 (2024): 128020, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.128020>.
16. B. Farabi, K. Roster, R. Hirani, K. Tepper, MF Atak y B. Safai, "La eficacia de las células madre en la cicatrización de heridas: una revisión sistemática", *Revista Internacional de Ciencias Moleculares*25, núm. 5 (2024): 3006, <https://doi.org/10.3390/ijms25053006>.
17. I. Seth, B. Lim, J. Cevik, et al., "Impacto de la nutrición en la cicatrización de heridas cutáneas y resultados estéticos: una revisión narrativa exhaustiva", *JPRAS Abierto*39 (2024): 291–302, <https://doi.org/10.1016/j.jpra.2024.01.006>.
18. N. Singh, AN Brown y MH Gold, "Extracto de caracol para la piel: una revisión de usos, proyecciones y limitaciones", *Revista de Dermatología Cosmética*23, núm. 4 (2024): 1113–1121, <https://doi.org/10.1111/jocd.16269>.
19. AYW Wong, NMF Hooi, BSY Yeo, et al., "Mejora de los resultados de cicatrización de heridas diabéticas con terapias tópicas con factores de crecimiento",

- Revista de Endocrinología Clínica y Metabolismo*109, núm. 8 (2024): e1642–e1651, <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae128>.
20. E. Dimonitsas, A. Albanopoulou, F. Neamonitou, E. Lakiotaki, P. Korkolopoulou y M. Gazouli, "Policaprolactona líquida (PCL) para revertir la laxitud de la piel de la parte interna de los muslos y las rodillas por PXE: informe de un caso". *Revista de Dermatología Cosmética*24, núm. 2 (2025): e16713, <https://doi.org/10.1111/jocd.16713>.
21. M. Karam, M. Faraj, MA Jaffa, et al., "Desarrollo de nanopartículas de alginato y sulfato de alginato/policaprolactona para la administración de factores de crecimiento en la terapia de cicatrización de heridas", *Biomedicina y farmacoterapia*175 (2024): 116750, <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116750>.
22. A. Chhillar y A. Jaiswal, "Hidrogeles autocurativos a base de ácido hialurónico para la cicatrización de heridas diabéticas". *Materiales sanitarios avanzados*14, núm. 4 (2025): e2404255, <https://doi.org/10.1002/adhm.202404255>.
23. M. Mustafa, A. Aldabbagh y A. Mahmood, "Los efectos de los rellenos híbridos y de ácido hialurónico en la regeneración cutánea postoperatoria". *Revista egipcia de histología*47, núm. 3 (2024): 1171–1180, <https://doi.org/10.21608/ejh.2023.226217.1929>.
24. SM Abdou, A. Moustafa y NK Allam, "Los andamios nanofibrosos recubiertos con ácido hialurónico PCL/PGS con patrones promueven la respuesta celular y modulan los perfiles de expresión génica", *Materiales biológicos aplicados ACS*7, núm. 4 (2024): 2569–2581, <https://doi.org/10.1021/acsabm.4c00196>.
25. M. Abe, M. Masuda, Y. Mizukami, S. Inoue e Y. Mizutani, "Los queratinocitos epidérmicos regulan el metabolismo del hialuronano a través de la hialuronidasa 1 y la hialuronano sintasa 3 secretadas extracelularmente". *Revista de química biológica*300, núm. 7 (2024): 107449, <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2024.107449>.
26. J. Liu, BY Wang, CH Liu, C. Yang y BT Zhao, "El análisis proteómico revela el mecanismo por el cual el ácido hialurónico de bajo peso molecular mejora la migración celular en los queratinocitos". *Revista de análisis farmacéutico y biomédico*250 (2024): 116402, <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2024.116402>.
27. B. Lu, S. Zhao, J. Zhang, et al., "Efectos antiinflamatorios y antioxidantes en la piel basados en ácido hialurónico supramolecular-ectoína", *Revista de química de materiales B12*, núm. 34 (2024): 8408–8419, <https://doi.org/10.1039/d4tb00459k>.
28. B. Kaczmarek-Szczepańska, K. Kleszczyński, L. Zasada, et al., "Ácido hialurónico/ácido elálgico como materiales para posibles aplicaciones médicas", *Revista Internacional de Ciencias Moleculares*25, núm. 11 (2024): 5891, <https://doi.org/10.3390/ijms25115891>.
29. KY Amofa, KM Patterson, J. Ortiz y S. Kumar, "Diseción de la invasión de glioblastoma inducida por TGF-β con hidrogeles de ácido hialurónico diseñados", *Bioingeniería APL*8, núm. 2 (2024): 26125, <https://doi.org/10.1063/5.0203213>.
30. J. Li, C. Chen, Y. Zeng, J. Lu y L. Xiao, "La hialuronidasa inhibe la expresión de marcadores de colágeno y miofibroblastos en fibroblastos del ligamento periodontal de rata mediada por TGF-β: una exploración in vitro de la remodelación del tejido periodontal", *Archivos de Biología Ora*163 (2024): 105980, <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2024.105980>.
31. JH Lee, PY Kim, YC Pyun, et al., "Regeneración del cartílago mediante hidrogel de ácido hialurónico reticulado inyectable cargado con factor de crecimiento transformante beta 3", *Ciencia de los biomateriales*12, núm. 2 (2024): 479–494, <https://doi.org/10.1039/d3bm01008b>.
32. S. Sezer, G. Sarac, M. Gul, E. Zayman e Y. Kapicioglu, "Comparación de la eficacia del relleno de policaprolactona y el relleno con lidocaína añadida en la neocolagénesis en un modelo de rata", *Revista de Dermatología Cosmética*21, núm. 8 (2022): 3327–3333, <https://doi.org/10.1111/jocd.14664>.
33. ACB Silva, MR Payeras, VS Koth, K. Cherubini y FG Salum, "Efectos macroscópicos e histológicos del relleno dérmico de policaprolactona en la región orofacial: un estudio en ratas", *Productos cosméticos*11, núm. 4 (2024): 130, <https://doi.org/10.3390/cosmetics11040130>.
34. X. Zhu, A. Sculean y S. Eick, "Efectos in vitro de diferentes ácidos hialurónicos en la interacción entre la biopelícula periodontal y las células inmunitarias", *Fronteras en microbiología celular y de infecciones*14 (2024): 1414861, <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1414861>.
35. H. Mahdiani, F. Yazdani, M. Khoramipour, V. Valizadeh, H. Bakhshandeh y R. Dinarvand, "Preparación y caracterización fisicoquímica de nanogeles de ácido hialurónico-lisina que contienen serratiopeptidasa para controlar la formación de biopelículas", *Informes científicos*14, núm. 1 (2024): 6111, <https://doi.org/10.1038/s41598-024-56732-9>.
36. K. Jiao, M. Sun, W. Jia, et al., "Nanofibras de policaprolactona y fibroína de seda con vainas con estructura de Janus para propiedades antibacterianas y antioxidantes mediante la carga de taxifolina". *Heliyon*10, núm. 13 (2024): e33770, <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e33770>.