

MICROAGUJAS INTELIGENTES: EL FUTURO DE LA LIBERACIÓN TRANSDÉRMICA DE FÁRMACOS

SMART MICRONEEDLES: *THE FUTURE OF TRANSDERMAL DRUG DELIVERY*

RESUMEN

Los parches de microagujas han surgido como un área prometedora en la investigación biomédica, debido a su capacidad de administrar una amplia variedad de fármacos, vacunas y otras sustancias a través de la piel, minimizando el dolor y daño causados por las agujas hipodérmicas. En contraste con las rutas tradicionales como la intravenosa y la oral, las microagujas ofrecen una administración indolora, no invasiva y de fácil autoadministración; además, pueden mejorar la biodisponibilidad de determinados fármacos al evitar el metabolismo hepático de primer paso, asegurando una liberación gradual al torrente sanguíneo que resulta en una menor frecuencia de administración. Estos parches de microagujas, fabricados generalmente a partir de materiales biocompatibles y biodegradables, se subdividen en activos, que permiten controlar la liberación de sustancias mediante estímulos externos, y pasivos, que carecen de esta capacidad. Entre los distintos tipos de microagujas, destacan las de tipo hidrogel, formadas por polímeros inteligentes entrecruzados que forman una red capaz de absorber agua, hincharse y liberar el fármaco en respuesta a diversos estímulos externos como cambios en pH, temperatura, luz, magnetismo, etc., y cuya respuesta puede ser regulada ajustando su composición y grado de entrecruzamiento. Esta revisión tiene como objetivo destacar el potencial de esta tecnología como un sistema novedoso, biocompatible y seguro para la encapsulación de fármaco en dosis terapéuticas, y su liberación controlada ante cambios fisiológicos como el pH, para tratamientos alternativos a enfermedades como melanoma, así como discutir los desafíos actuales y las potenciales aplicaciones en biomedicina.

Palabras clave: microagujas; hidrogeles; estímulo responsividad; liberación de fármaco.

RIVERA ESCOBEDO, Luis Antonio

MELÉNDEZ ORTÍZ, Héctor Iván

BETANCOURT GALINDO, Rebeca

Centro de Investigación en
Química Aplicada, Saltillo,
Coahuila, México.

Correspondencia
luis.rivera.d23@ciqa.edu.mx
<https://orcid.org/0009-0004-3837-3360>

Fecha de recepción
12 de septiembre de 2025.

Fecha de aceptación
20 de junio de 2026.

ABSTRACT

Microneedle patches have emerged as a promising area of biomedical research due to their ability to deliver a wide range of drugs, vaccines, and other substances through the skin, thereby minimizing the pain and damage associated with hypodermic needles. In contrast to traditional administration routes such as intravenous and oral, microneedles offer a painless, non-invasive, and easily self-administered alternative. Additionally, drug loss is minimized by preventing it from breaking down in the liver before reaching the bloodstream, ensuring a gradual release into circulation and resulting in less frequent dosing. These patches, made from biocompatible and biodegradable materials, can be classified as active (which allow controlled substance release in response to external stimuli), or passive (which lack this responsiveness). Among the various types of microneedles, hydrogel-based microneedles composed of crosslinked hydrophilic polymers stand out for their ability to form a water-absorbing, swelling network that releases drugs in response to external stimuli such as changes in pH, temperature, light, or magnetic fields. Moreover, their responsiveness can be tuned by adjusting their composition and degree of crosslinking. This review aims to highlight the potential of this technology as a novel, biocompatible, and safe system for drug encapsulation at therapeutic doses, and its controlled release triggered by physiological changes such as pH, offering alternative treatments for diseases like melanoma, as well as to discuss current challenges and potential applications in the biomedical field.

Key words: microneedles; hydrogels; stimuli-responsiveness; drug release.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de piel es la forma más común de cáncer a nivel mundial y se clasifica principalmente en carcinoma basocelular, carcinoma espinocelular y melanoma. Siendo este último el menos frecuente, pero considerablemente más letal, responsable de hasta el 80 % de las muertes en pacientes diagnosticados (Chatzilakou et al., 2024). En el estado de Coahuila, el cáncer constituye la tercera causa de muerte, con el 15 % del total de fallecimientos en la entidad, de los cuales el 49 % corresponde a hombres y el 51 % a mujeres (INEGI, 2025). Aunque los tipos de cáncer más comunes en la región son el cáncer de mama, pulmonar y colorrectal, la constante exposición a radiación ultravioleta (un factor de riesgo clave para el cáncer de piel)

incrementa la vulnerabilidad de la población coahuilense al melanoma. Uno de los tratamientos convencionales más utilizados para combatir el melanoma es la quimioterapia; sin embargo, las rutas de administración predominantes, como la oral y la intravenosa, suelen asociarse con efectos adversos graves, como la cardiotoxicidad y la neurotoxicidad (Cassano et al., 2021; Mantilla Rosa et al., 2024). Para afrontar estas limitaciones, la administración tópica o transdérmica ha surgido como una alternativa terapéutica, con la capacidad de reducir la toxicidad sistémica y enfocar la acción del fármaco en el sitio afectado (Bakhrushina et al., 2025; Crasta et al., 2025). Un ejemplo de ello es la tecnología de microagujas, que se ha consolidado como un innovador método de liberación transdérmica de fármacos (Kaur et al., 2025; Wu et al., 2024). A diferencia de las agujas hipodérmicas, las microagujas son más pequeñas que el grosor de una moneda, permitiéndoles penetrar únicamente en la capa epidérmica sin alcanzar vasos sanguíneos ni terminaciones nerviosas de la dermis, reduciendo significativamente el dolor, evitando el sangrado y disminuyendo el riesgo de infección (Jung y Jin, 2021; Lyu et al., 2023; Zhang et al., 2024). Entre los diferentes tipos de microagujas, aquellas fabricadas a partir de hidrogeles ofrecen ventajas adicionales; estos sistemas biocompatibles y seguros permiten la incorporación de fármacos en dosis determinadas y su liberación es mediada por cambios en la temperatura y pH, lo que las convierte en una alternativa atractiva para aplicaciones biomédicas (Turner et al., 2021).

EL MELANOMA

El melanoma es la forma más agresiva de cáncer de piel, y se produce como resultado de interacciones entre factores genéticos y ambientales, siendo el sol el principal factor de riesgo, debido a que, cuando ciertas células de la piel son expuestas a la radiación UV, ocurre una acumulación de mutaciones genéticas que propician la formación de tumores y, finalmente, melanoma (Adamson et al., 2022). De acuerdo con datos del SINBA (Sistema Nacional de Información Básica en Materia de Salud), la tasa de mortalidad por melanoma en México ha incrementado constantemente durante 23 años consecutivos (1998-2022), casi duplicándose en ese periodo, siendo 2018 el año con la tasa más alta registrada en nuestro país, de 0.61×10^5 . El melanoma es altamente curable cuando se diagnostica y se trata en etapas tempranas, por lo que la prevención de los factores de riesgo es prioritaria para la población (Domínguez et al., 2023; Sung et al., 2021). Existen diferentes tratamientos para el melanoma, como la cirugía, la radioterapia, la quimioterapia y la inmunoterapia, pero su efectividad depende de la etapa en

la que se diagnostique. Además, estos tratamientos pueden causar efectos secundarios que afectan la calidad de vida del paciente, como cambios en el color de la piel, pérdida de vello corporal en el lugar de la aplicación, tos, náuseas, vómitos, pérdida del apetito, diarrea, estreñimiento, hemorragias, debilidad, etc. Debido a lo anterior, surgen nuevas alternativas de tratamiento menos invasivas, menos dolorosas y más eficaces que mejoran la calidad de vida de los pacientes (Shajari et al., 2024; Zhao et al., 2023).

PARCHES DE MICROAGUJAS

Una administración de fármacos transdérmica se logra mediante parches adhesivos, que liberan una cantidad efectiva de fármaco al torrente sanguíneo a través de la piel (Xue et al., 2024). Un ejemplo de esto es la tecnología de microagujas, que consiste en agujas micrométricas agrupadas en una base sólida o parche que permite la encapsulación y la liberación de moléculas justo debajo de la epidermis. Además, presenta ventajas como una aplicación indolora, una liberación focalizada, la minimización de efectos colaterales, un bajo costo, la biocompatibilidad y la biodegradabilidad. Al aplicarse, las microagujas atraviesan la epidermis y, posteriormente, se libera el fármaco mediante procesos de difusión. Finalmente, el fármaco llega al torrente sanguíneo y ejerce un efecto terapéutico en el sitio a tratar (figura 1) (Chong et al., 2013).

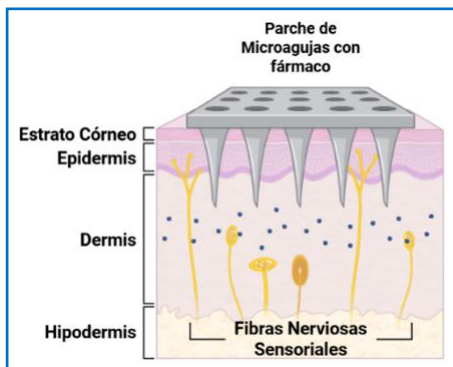


Figura 5. Representación esquemática de un parche de microagujas cargado con fármaco aplicado sobre la piel.

Las microagujas pueden diseñarse y desarrollarse de acuerdo con el uso y necesidades; su principal clasificación se basa en su enfoque de liberación: sólidas, recubiertas, base hidrogel, huecas y solubles. Desde un punto de vista general, todos los tipos de microagujas presentan características adecuadas para la administración transdérmica de fármacos; sin embargo, cada una presenta limitaciones para su aplicación eficiente. Esta comparación se resume en la tabla 1.

Tabla 1. Ventajas y desventajas para los diferentes tipos de microagujas

Tipo	Ventajas	Desventajas
Sólidas	- Fabricación sencilla. - Sin procedimiento de carga o recubrimiento. - Administración de pequeñas dosis.	Dosificación inexacta.
Recubiertas	- Mantienen su resistencia tras el recubrimiento. - Permite una dosificación precisa.	- Se limita a pequeñas dosis. - Disminuye lo punzante de las microagujas.
Solubles	- Dosificación precisa. - No genera residuos punzocortantes. - Bajos costos de fabricación.	- Pequeñas dosis de fármacos podrían perderse durante su fabricación. - Baja capacidad de penetración de piel.
Huecas	- La administración de fármacos es gradual. - Es posible administrar una cantidad relativamente grande de líquido. - Dosificación precisa.	- Posible riesgo de obstrucción. - Microagujas menos rígidas.
Base hidrogel	- Dosificación precisa. - La administración de fármacos es gradual. - No genera residuos punzocortantes. - Capacidad de responder a estímulos externos.	- Pequeñas cantidades de fármacos podrían perderse durante su fabricación. - Se limita a pequeñas dosis. - Baja capacidad de penetración en la piel. - Microagujas menos rígidas.

Nota: adaptado de Luo et al. (2023).

MICROAGUJAS DE BASE HIDROGEL

Las microagujas de base hidrogel fueron reportadas por primera vez por Donnelly et al. (2012) y constituyen una de las variantes desarrolladas más recientemente. Estas se fabrican a partir de polímeros hidrofílicos entrecruzados (naturales o sintéticos), que presentan un alto grado de flexibilidad por su capacidad de hinchamiento, lo que les permite absorber grandes cantidades de agua o fluidos biológicos. En estado seco, son lo suficientemente resistentes como para penetrar la epidermis y convertirse en un hidrogel hinchado al entrar en contacto con fluidos. Este sistema presenta ventajas como una mayor capacidad de carga de fármaco, una tasa de liberación ajustable y precisa, así como una excelente biocompatibilidad y biodegradabilidad (Duarah et al., 2019).

Es importante considerar que los materiales seleccionados para la fabricación de estos sistemas deben ser biocompatibles, ya que las microagujas atraviesan

la barrera protectora de la piel y, en caso de que sufrieran daño estructural durante su uso, los fragmentos resultantes no afectarían la salud del paciente. Los polímeros naturales biodegradables como las proteínas y los polisacáridos han sido utilizados en la fabricación de hidrogeles y regularmente estos son preferidos sobre los sintéticos debido a su bajo costo, biodegradabilidad, biocompatibilidad y no toxicidad. Además, este tipo de polímeros posee una estructura química que les permite atraer fácilmente moléculas de agua, lo que los hace ideales para la fabricación de hidrogeles (Raina et al., 2022).

Sin embargo, también presentan limitaciones, como la dificultad de purificación y las bajas propiedades mecánicas. Por ello, para aprovechar sus ventajas y superar estas limitaciones, los polímeros naturales se combinan con polímeros sintéticos para formar hidrogeles híbridos que presentan propiedades mejoradas y nuevas. Esta combinación es posible gracias a la copolimerización de un monómero natural y uno sintético (Vázquez González y Willner, 2020). Dependiendo de su composición, algunos hidrogeles híbridos pueden variar su porcentaje de hinchamiento en respuesta a determinados estímulos; con estos hidrogeles es posible regular y ajustar la liberación del fármaco en función de las condiciones ambientales. Estos materiales sufren un cambio de conformación en respuesta a estímulos

externos como la temperatura, el pH, la luz, la fuerza iónica y el campo magnético (figura 2).

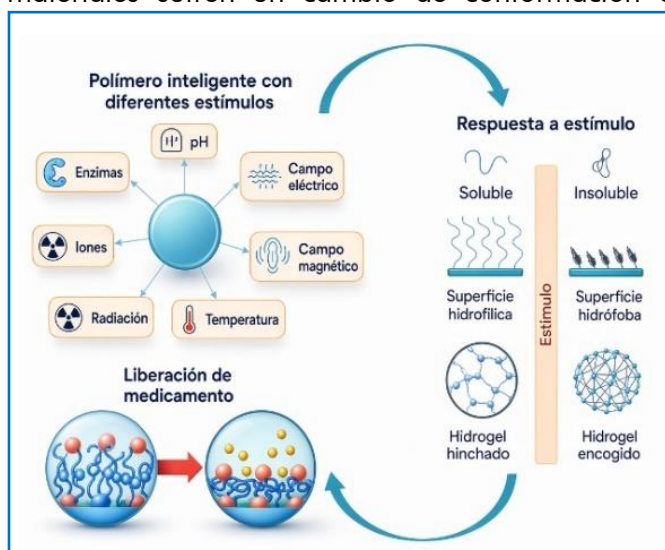


Figura 2. Polímero inteligente sensible a estímulos que controla su solubilidad, hidrofiliicidad e hinchamiento para la liberación de fármacos.



Esto puede ser aprovechado en aplicaciones biomédicas; por ejemplo, las células cancerígenas se caracterizan por una acidificación del entorno, por lo que los hidrogeles sensibles a cambios de pH son una alternativa para la liberación de fármaco quimioterapéutico en un área focalizada, reduciendo los efectos adversos en tejido sano (Vegad et al., 2023). Para crear estos hidrogeles, pueden introducirse grupos ionizables como aminas, ácidos carboxílicos, iminas, etc. en su estructura. Dependiendo del pH del entorno, estos grupos pueden donar o aceptar protones, lo que altera sus propiedades físicas y químicas. Los hidrogeles catiónicos aumentan su hinchamiento a valores de pH debajo de su pKa (un valor que indica a qué pH un grupo químico va a aceptar o donar un protón), debido a una protonación de sus grupos funcionales y consecuente repulsión electrostática entre las cadenas poliméricas. Por el contrario, los hidrogeles aniónicos se hinchan a valores de pH por encima de su pKa debido a la ionización de los grupos ácidos y repulsión de las cadenas (figura 3) (Simeonov et al., 2025). Esta manipulación del hinchamiento del hidrogel permite controlar la liberación del fármaco que contiene (Lin et al., 2020).

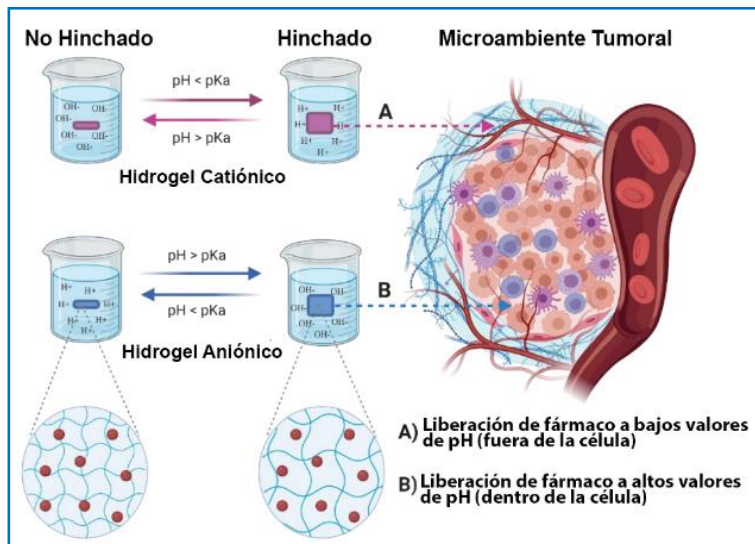


Figura 3. Representación esquemática del hinchamiento de hidrogeles pH-responsivos.

Nota. Adaptado de Andrade et al. (2021).

APLICACIONES DE LAS MICROAGUJAS DE BASE

HIDROGEL EN BIOMEDICINA

Las microagujas tienen un gran potencial en biomedicina tanto en terapia como en diagnóstico. El uso de microagujas ha permitido la administración transdérmica de muchos fármacos, como metformina, lidocaína, insulina y vacunas, entre otros, para el tratamiento de heridas (acné) (Zhang et al.,



CienciAcierta

2020), diabetes (Ye et al., 2016) y tumores (Chen et al., 2020). Algunas de las aplicaciones potenciales de estos materiales se enumeran a continuación:

- a) Reparación de heridas: han sido utilizados para provocar puntos de sangrado uniformes en la piel y crear múltiples microhematomas, que desencadenan una cascada de factores de crecimiento que conduce a la producción de colágeno, su conversión a colágeno tipo I y, por consiguiente, a la reparación de heridas (Barnum et al., 2020).
- b) Terapia para la diabetes: es posible utilizar microagujas para la liberación controlada de insulina. Esta administración continua podría controlar con precisión los niveles deseados de glucosa durante periodos prolongados (Lu et al., 2023).
- c) Terapia para el cáncer: las microagujas pueden utilizarse para el tratamiento de tumores superficiales, el encapsulamiento de fármacos anticáncer y su liberación controlada. Ofrecen una alternativa menos invasiva y con menos efectos secundarios que los tratamientos convencionales (Lan et al., 2020).
- d) Vacunación: el uso de microagujas no solo reduciría costos, sino que también aseguraría una mejor respuesta inmune gracias a la administración sostenida (Menon et al., 2021).
- e) Terapia para el dolor: parches de microagujas cargados con lidocaína con acción analgésica para el tratamiento de dolor crónico post operatorio o causado por trauma (Liu et al., 2023).
- f) Monitoreo de enfermedades: la evaluación continua de biomarcadores específicos presentes en el fluido intersticial es crítica para el manejo efectivo de enfermedades crónicas y para modificar su tratamiento. Las microagujas de base hidrogel pueden ser utilizadas en extracción de fluido intersticial, debido a su buena capacidad de inserción en piel y naturaleza de hinchamiento (Yang et al., 2024).

Diversos estudios han evaluado el potencial de los parches de microagujas de base hidrogel para aplicaciones biomédicas. La tabla 2 presenta antecedentes sobre el uso de parches de microagujas como tratamientos alternativos para diversas enfermedades. Estos trabajos son un ejemplo del impacto que generan en el ámbito biomédico como solución innovadora a los desafíos médicos actuales.



Tabla 2. Trabajos previos sobre microagujas de hidrogel para liberación controlada de fármacos.

Tipo de sistema	Fármaco Encapsulado	Enfermedad Tratada	Resultados sobresalientes	Referencia
Gel/MA con PVA	Hidrocloruro de donepezilo	Alzheimer	- Liberación eficaz <i>in vitro</i>. - No causó inflamación. - Alta velocidad de administración de fármaco.	(Zhao et al., 2022)
PEG con PMVE/MA y Na ₂ CO ₃	Aciclovir	Infecciones virales	- Buena penetración en piel. - Alto contenido de fármaco. - Frecuencia de administración disminuida a 1 vez al día.	(Al-Badry et al., 2023)
PVP/DMAEA/EGDMA/ácido fenilborónico	Insulina	Diabetes Tipo 2	- Glucosa-sensible. - Regulación de la glucosa durante más de 20 h. - En hiperglucemia, se promovió su liberación.	(Yu et al., 2020)
DexMA/GMA	DOX/Tra	Melanoma	- Biocompatible y seguro. - Efecto antitumoral. - Reducción de efectos secundarios.	(Huang et al., 2020)
PNIPAm/Gelatina	Insulina	Diabetes Tipo 2	- Sistema termorresponsivo. - Tiempo de aplicación de 2 h. - La temperatura permitió ajustar la liberación.	(Li et al., 2022)
GelMA/CMC-pHEA	Insulina	Diabetes Tipo 1	- Sistema dual responsivo a pH y glucosa. - Hinchamiento a pH bajo y liberación de insulina. - Biodegradable.	(Wang et al., 2023)

Abreviaturas: GelMA (gelatina metacrilada); PVA alcohol polivinílico; PEG poli (etilen glicol); PMVE/MA poli (metil vinil éter-co-ácido maleico); Na₂CO₃ (carbonato de sodio); PVP poli (vinil pirrolidona); DMAEA (acrilato de dimetilaminoetilo); EGDMA (dimetacrilato de etilenglicol); DexMA (Dextrano metacrilado); GMA (metacrilato de glicidilo); PNIPAm poli (N-isopropil acrilamida); CMC-pHEA (copolímero de carboximetil celulosa y poli (acrilato de 2-hidroxietilo)).

DESAFÍOS FUTUROS

Los parches de microagujas se han consolidado como una tecnología innovadora para la administración transdérmica de fármacos en el tratamiento de diversas enfermedades. Sin embargo, estos dispositivos también presentan limitaciones y desafíos, como el costo elevado y la posibilidad de desplazarse de su posición original debido a los movimientos del paciente. Otro desafío es la irritación o inflamación de la piel por la aplicación repetida en la misma zona. Asegurar que el fármaco encapsulado mantenga su estabilidad y eficacia durante su uso es un aspecto crítico para su aplicación exitosa. El diseño de las microagujas desempeña un papel clave



en la eficiencia del tratamiento, ya que su geometría y dimensiones deben permitir una adecuada carga de la sustancia activa y garantizar su liberación en el sitio deseado. Aunque se han realizado numerosas investigaciones, patentes y ensayos clínicos, todavía persisten desafíos relacionados con la seguridad de los materiales, su biocompatibilidad y la especificidad de su aplicación. Diversas técnicas de fabricación permiten producir estos parches, pero aún es necesario perfeccionar métodos que aseguren una liberación precisa, con dosis controladas y una estabilidad prolongada.

CONCLUSIONES

En el futuro, la tecnología de microagujas podría revolucionar la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades, mejorando la calidad de vida de las personas en todo el mundo. La eficiencia en la administración de fármacos mediante parches de microagujas depende de factores como la longitud y la geometría de las microagujas, el material de las microagujas, la concentración del fármaco, la duración de la aplicación y la hidratación de la piel del paciente. Sin embargo, el factor más crítico es su capacidad para atravesar la epidermis, ya que sin una penetración adecuada el fármaco no llega al tejido y la dosis administrada se reduce. El interés de la investigación biomédica se ha centrado en el desarrollo de mecanismos de liberación de fármacos activados o regulados en función de nuestras necesidades. Los avances en los sistemas basados en microagujas están transformando la forma en que se administran los fármacos, así como los métodos de detección y seguimiento de diversas enfermedades, abriendo el camino hacia tratamientos más seguros, eficaces y accesibles para los pacientes.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCYT, México) por el apoyo financiero (No. de apoyo 848744). H. Iván Meléndez-Ortiz agradece al programa Investigadores por México-SECIHTI. Los autores agradecen a CONAHCYT (Proyecto No. 6725).

REFERENCIAS

- Adamson, A. S., Welch, H., & Welch, H. G. (2022). Association of UV radiation exposure, diagnostic scrutiny, and melanoma incidence in US counties. *JAMA Internal Medicine*, 182(11), 1181–1189. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.4342>
- Al-Badry, A. S., Al-Mayahy, M. H., & Scurr, D. J. (2023). Enhanced transdermal delivery of acyclovir via hydrogel microneedle arrays. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 112(4), 1011–1019. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2022.11.012>
- Andrade, F., Roca-Melendres, M. M., Durán-Lara, E. F., Rafael, D., & Schwartz, S., Jr. (2021). Stimuli-responsive hydrogels for cancer treatment: The role of pH, light, ionic strength and magnetic field. *Cancers*, 13(5), 1164. <https://doi.org/10.3390/cancers13051164>
- Bakhrushina, E. O., Shumkova, M. M., Avdonina, Y. V., Ananian, A. A., Babazadeh, M., Pouya, G., Grikh, V. V., Zubareva, I. M., Kosenkova, S. I., Krasnyuk, I. I., Jr., & Krasnyuk, I. I. (2025). Transdermal drug delivery systems: Methods for enhancing skin permeability and their evaluation. *Pharmaceutics*, 17(7), 936. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17070936>
- Barnum, L., Samandari, M., Schmidt, T. A., & Tamayol, A. (2020). Microneedle arrays for the treatment of chronic wounds. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 17(12), 1767–1780. <https://doi.org/10.1080/17425247.2020.1819787>
- Cassano, R., Cuconato, M., Calviello, G., Serini, S., & Trombino, S. (2021). Recent advances in nanotechnology for the treatment of melanoma. *Molecules*, 26(4), 785. <https://doi.org/10.3390/molecules26040785>
- Chatzilakou, E., Hu, Y., Jiang, N., & Yetisen, A. K. (2024). Biosensors for melanoma skin cancer diagnostics. *Biosensors and Bioelectronics*, 250, 116045. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2024.116045>
- Chen, M., Quan, G., Wen, T., Yang, P., Qin, W., Mai, H., Sun, Y., Lu, C., Pan, X., & Wu, C. (2020). Cold to hot: Binary cooperative microneedle array-amplified photoimmunotherapy for eliciting antitumor immunity and the abscopal effect. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 12(29), 32259–32269. <https://doi.org/10.1021/acsami.0c05090>
- Chong, R. H. E., Gonzalez-Gonzalez, E., Lara, M. F., Speaker, T. J., Contag, C. H., Kaspar, R. L., Coulman, S. A., Hargest, R., & Birchall, J. C. (2013). Gene silencing following siRNA delivery to skin via coated steel microneedles: In vitro and in vivo proof-of-concept. *Journal of Controlled Release*, 166(3), 211–219. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.12.030>
- Crasta, A., Painginkar, T., Sreedevi, A., Pawar, S. D., Badamane Sathyanarayana, M., Vasantharaju, S. G., Osmani, R. A. M., & Ravi, G. (2025). Transdermal drug delivery

system: A comprehensive review of innovative strategies, applications, and regulatory perspectives. *OpenNano*, 24, 100245.
<https://doi.org/10.1016/j.onano.2025.100245>

Hernández-Domínguez, D. A., Aldaco-Sarvide, F., Cervantes-Sánchez, G., Torrecillas-Torres, L., & Mendoza Balderas, A. (2023). Mortality patterns of melanoma in Mexico over the last 2 decades. *Medical Research Archives*, 11(2).
<https://doi.org/10.18103/mra.v11i2.2842>

Donnelly, R. F., Singh, T. R. R., Garland, M. J., Migalska, K., Majithiya, R., McCrudden, C. M., Kole, P. L., Mahmood, T. M. T., McCarthy, H. O., & Woolfson, A. D. (2012). Hydrogel-forming microneedle arrays for enhanced transdermal drug delivery. *Advanced Functional Materials*, 22(23), 4879–4890.
<https://doi.org/10.1002/adfm.201200864>

Duarah, S., Sharma, M., & Wen, J. (2019). Recent advances in microneedle-based drug delivery: Special emphasis on its use in paediatric population. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 136, 48–69.
<https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2019.01.005>

Huang, S., Liu, H., Huang, S., Fu, T., Xue, W., & Guo, R. (2020). Dextran methacrylate hydrogel microneedles loaded with doxorubicin and trametinib for continuous transdermal administration of melanoma. *Carbohydrate Polymers*, 246, 116650.
<https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116650>

Instituto Nacional de Estadística y Geografía. (2025, 25 de febrero). *Estadísticas de defunciones registradas (EDR)*. INEGI — Estadísticas de defunciones registradas

Jung, J. H., & Jin, S. G. (2021). Microneedle for transdermal drug delivery: Current trends and fabrication. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 51(5), 503–517.
<https://doi.org/10.1007/s40005-021-00512-4>

Kaur, S. D., Choudhary, S., Sen, S., Pemmaraju, D. B., Singh, S. K., & Kapoor, D. N. (2025). Microneedle patches: The next frontier in cardiovascular care. *Drug Delivery and Translational Research*, 15(9), 2951–2966. <https://doi.org/10.1007/s13346-025-01802-2>

Lan, X., Zhu, W., Huang, X., Yu, Y., Xiao, H., Jin, L., Pu, J. J., Xie, X., She, J., Lui, V. W. Y., Chen, H.-J., & Su, Y.-X. (2020). Microneedles loaded with anti-PD-1–cisplatin nanoparticles for synergistic cancer immuno-chemotherapy. *Nanoscale*, 12(36), 18885–18898. <https://doi.org/10.1039/D0NR04213G>

Li, J. Y., Feng, Y. H., He, Y. T., Hu, L. F., Liang, L., Zhao, Z. Q., Chen, B. Z., & Guo, X. D. (2022). Thermosensitive hydrogel microneedles for controlled transdermal drug delivery. *Acta Biomaterialia*, 153, 308–319.
<https://doi.org/10.1016/j.actbio.2022.08.061>

Lin, X., Miao, L., Wang, X., & Tian, H. (2020). Design and evaluation of pH-responsive hydrogel for oral delivery of amifostine and study on its radioprotective effects.



Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 195, 111200.
<https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2020.111200>

Liu, J., Hu, A., Yang, Y., Huang, S., Mao, J., Liu, Y., Chen, C., Cheng, Z., & Liu, W. (2023). Recent advances and perspectives of microneedles as transdermal delivery vehicles for analgesic medications. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 84, 104518. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.104518>

Lu, Y., Yu, H., Wang, L., Shen, D., & Liu, J. (2023). Preparation of phenylboronic acid-based glucose-responsive hydrogels and microneedles for regulated delivery of insulin. *European Polymer Journal*, 192, 112061.
<https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2023.112061>

Luo, X., Yang, L., & Cui, Y. (2023). Microneedles: Materials, fabrication, and biomedical applications. *Biomedical Microdevices*, 25(3), 20. <https://doi.org/10.1007/s10544-023-00658-y>

Ly, S., Dong, Z., Xu, X., Bei, H.-P., Yuen, H.-Y., Cheung, C.-W. J., Wong, M.-S., He, Y., & Zhao, X. (2023). Going below and beyond the surface: Microneedle structure, materials, drugs, fabrication, and applications for wound healing and tissue regeneration. *Bioactive Materials*, 27, 303–326.
<https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2023.04.003>

Mantilla Rosa, C., Vancheswaran, A., & Ariyan, C. E. (2024). T-cell immunotherapy for melanoma. *Surgical Oncology*, 57, 102160.
<https://doi.org/10.1016/j.suronc.2024.102160>

Menon, I., Bagwe, P., Gomes, K. B., Bajaj, L., Gala, R., Uddin, M. N., D'Souza, M. J., & Zughair, S. M. (2021). Microneedles: A new generation vaccine delivery system. *Micromachines*, 12(4), 435. <https://doi.org/10.3390/mi12040435>

Raina, N., Pahwa, R., Thakur, V. K., & Gupta, M. (2022). Polysaccharide-based hydrogels: New insights and futuristic prospects in wound healing. *International Journal of Biological Macromolecules*, 223, 1586–1603.
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.11.115>

Shajari, N., Baradaran, B., Tohidkia, M. R., Nasiri, H., Sepehri, M., Setayesh, S., & Aghebati-Maleki, L. (2024). Advancements in melanoma therapies: From surgery to immunotherapy. *Current Treatment Options in Oncology*, 25(8), 1073–1088.
<https://doi.org/10.1007/s11864-024-01239-8>

Simeonov, M., Yildirim, I., Tzachev, C. T., & Vassileva, E. (2025). Stimuli-responsive hydrogels of poly(methacrylic acid)/poly(N,N-dimethylacrylamide) interpenetrating polymer networks as drug delivery systems for promethazine hydrochloride. *Gels*, 11(4), 240.
<https://doi.org/10.3390/gels11040240>

Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>



- Turner, J. G., White, L. R., Estrela, P., & Leese, H. S. (2021). Hydrogel-forming microneedles: Current advancements and future trends. *Macromolecular Bioscience*, 21(2), 2000307. <https://doi.org/10.1002/mabi.202000307>
- Vázquez-González, M., & Willner, I. (2020). Stimuli-responsive biomolecule-based hydrogels and their applications. *Angewandte Chemie International Edition*, 59(36), 15342–15377. <https://doi.org/10.1002/anie.201907670>
- Vegad, U., Patel, M., Khunt, D., Zupančič, O., Chauhan, S., & Paudel, A. (2023). pH stimuli-responsive hydrogels from non-cellulosic biopolymers for drug delivery. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 11, 1270364. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1270364>
- Wang, Y., Liu, H., Yang, X., Shi, Z., Li, J., Xue, L., Liu, S., & Lei, Y. (2023). A responsive hydrogel-based microneedle system for minimally invasive glucose monitoring. *Smart Materials in Medicine*, 4, 69–77. <https://doi.org/10.1016/j.smaim.2022.07.006>
- Wu, C., Yu, Q., Huang, C., Li, F., Zhang, L., & Zhu, D. (2024). Microneedles as transdermal drug delivery system for enhancing skin disease treatment. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 14(12), 5161–5180. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2024.08.013>
- Xue, Y., Chen, C., Mi, X., Tan, R., Wang, J., Wu, S., Wang, Y., Xiong, R., Chen, M., Tan, W.-Q., & Lu, H. (2024). Transdermal drug delivery system: Current status and clinical application of microneedles. *ACS Materials Letters*, 6(3), 801–821. <https://doi.org/10.1021/acsmaterialslett.3c01317>
- Yang, G. R., Kim, W., & Jung, J. H. (2024). Sliding microneedle-lateral flow immunoassay strip device for highly sensitive biomarker detection in interstitial fluid. *Biosensors and Bioelectronics*, 263, 116590. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2024.116590>
- Ye, Y., Yu, J., Wang, C., Nguyen, N.-Y., Walker, G. M., Buse, J. B., & Gu, Z. (2016). Microneedles integrated with pancreatic cells and synthetic glucose-signal amplifiers for smart insulin delivery. *Advanced Materials*, 28(16), 3115–3121. <https://doi.org/10.1002/adma.201506025>
- Yu, J., Wang, J., Zhang, Y., Chen, G., Mao, W., Ye, Y., Kahkoska, A. R., Buse, J. B., Langer, R., & Gu, Z. (2020). Glucose-responsive insulin patch for the regulation of blood glucose in mice and minipigs. *Nature Biomedical Engineering*, 4(5), 499–506. <https://doi.org/10.1038/s41551-019-0508-y>
- Zhang, Q., Liu, X., & He, J. (2024). Applications and prospects of microneedles in tumor drug delivery. *Journal of Materials Chemistry B*, 12(14), 3336–3355. <https://doi.org/10.1039/D3TB02646A>
- Zhang, T., Sun, B., Guo, J., Wang, M., Cui, H., Mao, H., Wang, B., & Yan, F. (2020). Active pharmaceutical ingredient poly(ionic liquid)-based microneedles for the treatment of skin acne infection. *Acta Biomaterialia*, 115, 136–147. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.08.023>
- Zhao, J., Gao, N., Xu, J., Zhu, X., Ling, G., & Zhang, P. (2023). Novel strategies in melanoma treatment using silver nanoparticles. *Cancer Letters*, 561, 216148. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2023.216148>



Zhao, Z. Q., Liang, L., Hu, L. F., He, Y. T., Jing, L. Y., Liu, Y., Chen, B. Z., & Guo, X. D. (2022). Subcutaneous implantable microneedle system for the treatment of Alzheimer's disease by delivering donepezil. *Biomacromolecules*, 23(12), 5330–5339. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.2c01155>