

2. Innovación multisectorial en el tratamiento de heridas crónicas. Revisión de la evidencia de terapias biológicas, físicas de vanguardia y tecnologías

MULTISECTORAL INNOVATION IN THE TREATMENT OF CHRONIC WOUNDS: REVIEW OF EVIDENCE FROM BIOLOGICAL, CUTTING-EDGE PHYSICAL THERAPIES AND SKIN BIOENGINEERING TECHNOLOGIES

Blanca Ruiz Bueno

Enfermera Especialista en Cuidados Críticos y Gestión Sociosanitaria.

RESUMEN

Las heridas crónicas constituyen un importante problema sanitario debido a su elevada prevalencia, su impacto funcional y económico, y la complejidad de su fisiopatología. Su falta de cicatrización se debe a un estancamiento biológico caracterizado por inflamación persistente, desequilibrios proteo-líticos, colonización por biofilm bacteriano, estrés oxidativo y senescencia celular. En este contexto, la comprensión profunda de los mecanismos que perpetúan la cronicidad ha permitido el desarrollo de estrategias avanzadas dirigidas a restaurar la homeostasis del tejido.

La tesina revisa de manera sistemática el conjunto de terapias emergentes en el abordaje moderno de las heridas crónicas. En primer lugar, se abordan los tratamientos biológicos, incluyendo los concentrados autólogos como el Plasma Rico en Plaquetas (PRP) y la Fibrina Rica en Plaquetas y Leucocitos (L-PRF), los factores recombinantes y su rol en la reactivación de la señalización celular alterada. Asimismo, se analizan las células madre mesenquimales (CMM) y sus mediadores paracrinicos —como exosomas y vesículas extra-celulares—, destacando su potencial para modular la inflamación, estimular la angiogénesis y promover la regeneración tisular.

En el ámbito de la bioingeniería cutánea, la tesina examina los distintos tipos de sustitutos dérmicos, sus mecanismos de acción y materiales empleados, incluyendo biomatrices biológicas como la membrana amniótica, así como los desafíos aún presentes en vascularización, estandarización y biocompatibilidad. Se integra también el análisis de tecnologías físicas y electroceúticas, tales como la terapia de presión negativa, la electroestimulación y la fotobiomodulación, que actúan como moduladores del microambiente de la herida.

La revisión incorpora además la evolución histórica de las terapias biológicas no humanas, con énfasis en la Terapia Larval (Maggot Debridement Therapy) como antecedente relevante para comprender el origen de los métodos modernos de desbridamiento selectivo y control biológico del biofilm.

Finalmente, la tesina explora las innovaciones más recientes en nanomedicina, vendajes inteligentes, sistemas de monitorización continua, nanomateriales antimicrobianos, liberación controlada de factores bioactivos y el creciente campo de la bioimpresión 3D, que anticipan un futuro marcado por la personalización, la automatización diagnóstica y la integración de algoritmos predictivos en la cicatrización.

En su conjunto, este trabajo demuestra que la gestión contemporánea de las heridas crónicas requiere un enfoque multidisciplinar, dinámico y basado en la evidencia. El progreso hacia terapias cada vez más regenerativas, personalizadas e inteligentes representa una oportunidad para transformar significativamente los resultados clínicos y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Palabras clave: Heridas, crónicas, inflamación, biofilm, regeneración, prp, células, angiogénesis, bioingeniería, nanomedicina.

ABSTRACT

Chronic wounds constitute a major health problem due to their high prevalence, functional and economic impact, and the complexity of their pathophysiology. Its lack of healing is due to a biological stagnation characterized by persistent inflammation, proteolytic imbalances, bacterial biofilm colonization, oxidative stress and cellular senescence. In this context, a deep understanding of the mechanisms that perpetuate chronicity has enabled the development of advanced strategies aimed at restoring tissue homeostasis.

The thesis systematically reviews the set of emerging therapies in the modern approach to chronic wounds. First, biological treatments are addressed, including autologous concentrates such as platelet-rich plasma (PRP) and platelet- and leukocyte-rich fibrin (L-PRF), recombinant factors and their role in the reactivation of altered cell signaling. Mesenchymal stem cells (MMCs) and their paracrine mediators - such as exosomes and extra-cellular vesicles - are also analyzed, highlighting their potential to modulate inflam-

mation, stimulate angiogenesis, and promote tissue regeneration.

In the field of dermal bioengineering, the thesis examines the different types of dermal substitutes, their mechanisms of action and materials employed, including biological biomatrices such as the amniotic membrane, as well as the challenges still present in vascularization, standardization and biocompatibility. It also integrates the analysis of physical and electrocetic technologies, such as negative pressure therapy, electrostimulation and photobiomodulation, which act as modulators of the wound microenvironment.

The review also incorporates the historical evolution of non-human biological therapies, with emphasis on Larval Therapy (Maggot Debridement Therapy) as a relevant antecedent to understand the origin of modern methods of selective debridement and biological control of biofilm.

Finally, the paper explores the latest innovations in nanomedicine, smart bandages, continuous monitoring systems, antimicrobial nanomaterials, controlled release of bioactive factors and the growing field of 3D bioprinting. that anticipate a future marked by personalization, diagnostic automation and the integration of predictive algorithms in healing.

Taken together, this work demonstrates that contemporary management of chronic wounds requires a multidisciplinary, dynamic, and evidence-based approach. Progress toward increasingly regenerative, personalized, and intelligent therapies represents an opportunity to significantly transform clinical outcomes and improve patients' quality of life.

Keywords: Wounds, chronic, inflammation, biofilm, regeneration, prp, cells, angiogenesis, bioengineering, nanomedicine.

INTRODUCCIÓN

Las heridas crónicas representan un desafío clínico de primera magnitud debido a su elevada prevalencia, el impacto funcional que generan y el considerable coste sanitario asociado a su manejo. A diferencia de las heridas agudas, cuya evolución sigue un patrón biológico ordenado y autorregulado, las heridas crónicas quedan atrapadas en un estado de inflamación persistente caracterizado por desequilibrios proteo-líticos, acumulación de biofilm bacteriano, estrés oxidativo y senescencia celular. Este estancamiento impide la progresión natural hacia la cicatrización y hace necesario el empleo de estrategias avanzadas que permitan reactivar la regeneración tisular.

A lo largo de la historia, el tratamiento de heridas ha evolucionado desde métodos empíricos hasta enfoques altamente especializados. Entre las terapias biológicas tradicionales destaca la **Terapia Larval o Maggot Debridement Therapy (MDT)**, un procedimiento documentado desde la medicina napoleónica y posteriormente formalizado durante la Primera Guerra Mundial. Esta terapia se basa en el uso de larvas de *Lucilia sericata*, capaces de realizar un **desbridamiento selectivo**, secretar enzimas antimicrobianas y reducir la carga de biofilm en el lecho de la herida. Aunque su uso disminuyó con la llegada de los antibióticos, ha resurgido en las últimas décadas gracias a su eficacia comprobada en heridas crónicas complejas y resistentes a

tratamientos convencionales. La MDT constituye un ejemplo paradigmático de **bioterapia no humana**, que sirve como antecedente conceptual para comprender la transición hacia terapias biológicas modernas más sofisticadas.

En este contexto, introducimos el tema de cura dinámica, donde queremos llegar al futuro con la bioimpresión 4D donde se prevee que será posible la creación de biomateriales impresos sobre la propia herida que irán cambiando en función de la necesidad de esta, respondiendo a estímulos ambientales.

Entre la terapia larval y la impresión 4D describiremos muchas tecnologías que actualmente se están utilizando en la curación de heridas, como la cura con sistemas de vacío, o la electro-estimulación.

Se hace necesaria la revisión de estas técnicas para ver las posibilidades que actualmente nos ofrecen las tecnologías en la cura de heridas.

1. FUNDAMENTOS DE LA CRONICIDAD Y CONTEXTO

1.1. Definición y Alcance de las Heridas Crónicas

Las heridas crónicas se han convertido en uno de los problemas más persistentes, costosos económicamente y a nivel de recursos de personal de la atención sanitaria contemporánea.

Se definen así como lesiones cutáneas de espesor variable (parcial o total, en función de los tejidos afectados) que progresan de forma corriente en las fases de cicatrización como son: Inflamación, proliferación y remodelación, para alcanzar una reparación anatómica y funcional completa en un periodo aproximado de tres meses, a pesar de recibir un manejo adecuado[1,2].

Se han convertido así en un desafío clínico importante para el equipo asistencial debido a la dificultad de su microambiente, la presencia de biofilm bacteriano, el desequilibrio de enzimas e inhibidores, la falta de factores de crecimiento, las características propias del paciente como enfermedades crónicas (diabetes, insuficiencia vascular o desnutrición). [3,4].

La persistencia de estas heridas afecta a la salud física y calidad de vida del paciente, porque causan dolor crónico, limitaciones funcionales y sociales. El impacto en la calidad del paciente afecta en varias dimensiones como es la física, psicológica y funcional. [5]. En la dimensión física cabe describir la improporancia del dolor persistente, la limitación de la movilidad, el riesgo de infecciones y posibles complicaciones graves como amputaciones, a nivel psicológica hay que nombrar la ansiedad, la depresión y el estrés emocional por el dolor constante, la apriencia de la lesión, el olor que pueda desprender y la dependencia para la realización de actividades básicas, a nivel funcional, relacionado con el nivel psicológico por la dificultad para realizar actividades de la vida diaria viendose afectado su trabajo y ocio provocando así el aislamiento y la disminución de la autonomía.

A nivel social también afecta al paciente en ambos aspectos, ya que generan una gran carga económica (como me-

dicamentos, material de cura, hospitalizaciones, consultas frecuentes que en ocasiones precisan desplazamientos y solicitar horas en el trabajo perdiendo productividad laboral y necesitando en muchas ocasiones apoyo familiar, aumentando la carga de su entorno). También hay una gran estigmatización en ese tipo de heridas generando rechazo social o vergüenza por parte del paciente, dado el aspecto o características de estas heridas.

En resumen, la **persistencia de las heridas crónicas no solo es un problema médico**, sino un fenómeno que repercute profundamente en el bienestar físico, psicológico, funcional y social del paciente, reforzando la necesidad de estrategias de manejo integral que combinen tratamiento local, cuidado sistémico y apoyo social.

1.1.1. Clasificación Etiológica

La cronicidad de las heridas no constituye una enfermedad en sí, sino el resultado de múltiples factores o circunstancias del paciente. Las categorías más frecuentes según la causa de la herida incluyen:

- **Úlceras del Pie Diabético (UPD):** Son consecuencia de neuropatía periférica, arteriopatía y alteraciones microvasculares. Constituyen la principal causa de amputación no traumática en pacientes diabéticos[6,7]. Dentro del pie diabético hay que definir,
 - Neuropatía periférica: Pérdida de sensibilidad, impide que el paciente sienta dolor por traumatismos repetitivos o presión inadecuada. La neuropatía motora causa deformidades en el pie, alterando los puntos de apoyo y creando zonas de alta presión.

- La arteriopatía periférica (Isquemia): Enfermedad vascular que reduce el flujo sanguíneo a las extremidades, impidiendo que el oxígeno, los nutrientes y las células inmunes lleguen a la herida para iniciar la reparación.
- Inmunosupresión y microvasculatura: El estado hiperglucémico crónico disminuye la inmunología del cuerpo lo que daña los pequeños vasos sanguíneos, que dificulta la lucha contra las infecciones.

En resumen, el paciente se hace una pequeña lesión o presenta callos, ampollas, rozaduras, como no percibe el dolor de forma normal y hay disminución de la circulación sanguínea en pies y piernas lo que hace que lleguen menos oxígeno y nutrientes dificultando la cicatrización y aumentando el riesgo de infección. La glucosa elevada disminuye la capacidad de combatir bacterias, ya que afecta a la función de los leucocitos por lo que las heridas se desarrollan más rápido y son más graves, como resultado de esto se produce una úlcera diabética.

El tratamiento clave es la descarga de presión, control estricto de la glucemia y revascularización, además del manejo local de la herida. Siendo imprescindible el manejo dietético del paciente diabético.

- **Úlceras Venosas (UV):** Derivadas de hipertensión venosa crónica y disfunción valvular, provocan estasis sanguínea y daño tisular progresivo[8]. Cuando las células venosas fallan, la sangre no retorna y se acumula, aumentando así la presión dentro de las venas. Este aumento fuerza la salida de líquidos hacia el espacio intersticial, causando edema, fibrosis y formación de una

Tipo de herida crónica	Causa principal / Mecanismo	Características clínicas	Tratamiento clave
Úlcera del Pie Diabético (UPD)	Neuropatía periférica, arteriopatía, microvasculatura comprometida, hiperglucemia crónica	Pérdida de sensibilidad, deformidades del pie, disminución del flujo sanguíneo, alto riesgo de infección	Descarga de presión, control estricto de glucemia, revascularización, manejo local de la herida y dieta adecuada
Úlceras Venosas (UV)	Hipertensión venosa crónica, disfunción valvular	Estasis sanguínea, edema, fibrosis, barrera de fibrina que impide oxígeno y nutrientes, exudado abundante	Terapia de compresión, manejo del exudado y cuidado local de la herida
Úlceras por Presión (UPP)	Presión continua o fricción sobre prominencias óseas, inmovilización, deterioro sensorial	Isquemia local, necrosis tisular, localización en prominencias óseas	Eliminación y redistribución de presión (cambios posturales, superficies especiales como colchones antiescaras)
Úlceras Arteriales / Isquémicas	Enfermedad arterial oclusiva	Pequeñas, bien definidas, dolorosas, localizadas en zonas distales (dedos, bordes del pie), refractarias al tratamiento local si no se corrige isquemia	Revascularización, control del factor arterial, manejo local de la herida
Úlceras Vasculíticas	Inflamación de vasos sanguíneos (vasculitis)	Daño isquémico, oclusión del tejido subyacente	Control de la vasculitis, manejo sistémico y local de la herida
Otras úlceras	Trauma, neoplasias, enfermedades inflamatorias (ej. pioderma gangrenoso)	Dependientes de la causa específica, pueden ser graves y refractarias	Tratamiento específico según la etiología (quirúrgico, farmacológico, manejo local)

barrera de fibrina que no permite la difusión de oxígeno y nutrientes a la piel y el tejido subcutáneo, provocando isquemia y necrosis superficial.

El tratamiento así, tiene como pilar la terapia de compresión para contrarrestar la hipertensión venosa, además del manejo del exudado abundante y característico de estas úlceras.

- **Úlceras por Presión (UPP):** Lesiones localizadas que resultan de presión continua o roce (fricción) sobre prominencias óseas, frecuentemente en pacientes inmovilizados o con deterioro sensorial [9].

Ocurre con frecuencia en pacientes inmovilizados con deterioro sensorial, o con alteraciones de la perfusión. El mecanismo de daño se debe a que la presión excede de la presión capilar normal, colapsando los vasos sanguíneos y provocando isquemia local. Si la presión se mantiene el tejido muere por la falta de oxígeno llevando a la ulceración.

El tratamiento clave es la eliminación y la redistribución de la presión, como son los cambios posturales y el uso de superficies especiales (como colchones antiescaras).

- **Úlceras Arteriales y Otras:** Incluyen lesiones isquémicas y vasculíticas, que son altamente refractarias al tratamiento estándar [10]. Son menos comunes pero a menudo más graves dado que tienen un gran riesgo de pérdida de la extremidades.

- Las úlceras arteriales (isquémicas): Causadas por enfermedad arterial oclusiva que resulta en isquemia grave. Suelen ser pequeñas, bien definidas, dolorosas y se localizan en zonas distales (dedos, bordes laterales del pie). Son refractarias al tratamiento local si la causa isquémica no se resuelve.
- Úlceras vasculíticas: Resultantes de la inflamación de los vasos sanguíneos, provocando daño isquémico y oclusión del tejido subyacente.
- Otras úlceras: Incluyen úlceras por trauma, neoplásicas o secundarias a enfermedades inflamatorias como la pioderma gangrenoso.

1.1.2. Impacto Epidemiológico y Socioeconómico

El envejecimiento de la población y la creciente prevalencia de comorbilidades como diabetes y enfermedad vascular periférica incrementan la incidencia de heridas crónicas a nivel global. Se estima que afectan entre el 1% y el 2% de la población mundial, con cifras superiores en pacientes hospitalizados o con movilidad reducida [11].

Desde el punto de vista económico, estas heridas generan un gasto sanitario significativo, incluyendo hospitalización prolongada, visitas de enfermería, materiales de curación y fármacos. Además, la pérdida de productividad y la reducción de la calidad de vida representan costos indirectos difíciles de cuantificar [12,13].

1.1.2.3. Impacto económico en España

El coste de tratar una herida crónica (como úlceras por presión, pie diabético o úlceras venosas) representa una de las mayores cargas económicas para el sistema público de salud. Aunque el precio varía drásticamente según la gravedad y el tiempo de evolución, las cifras actuales en España son reveladoras.

A continuación, detallo los costes estimados para el Estado, desglosados por tipo de intervención y gravedad:

1. Coste por Paciente y Proceso Completo

El coste total no se mide solo por una única cura individual, sino, por todo el proceso hasta el cierre de la herida.

- Coste medio por paciente: Se estima en unos 1.352 € de media, pero esta cifra puede dispararse.
- Hasta la resolución completa: El coste promedio asciende a unos 2.064 € por herida.
- Por niveles de gravedad (Úlceras por Presión):
- Grado I (Leve): ~1.420 €
- Grado IV (Grave/Compleja): Puede superar los 6.300 € debido a la necesidad de desbridamientos quirúrgicos, ingresos prolongados y materiales avanzados.

2. Desglose de una Sola Cura (Sesión)

Si analizamos cuánto gasta el Estado en una visita estándar de enfermería en Atención Primaria:

- Tiempo de enfermería: Es el factor más caro. Una cura de unos 12-15 minutos tiene un coste de personal aproximado de 6 € a 8 € (basado en salarios de la Seguridad Social).
- Materiales de cura: Los apósitos avanzados (platas, hidrogeles, espumas) suelen costar entre 3 € y 15 € por unidad, dependiendo de la tecnología.
- Coste total por sesión: Una cura estándar le cuesta al Estado entre 15 € y 30 €, sumando personal, material y gastos fijos del centro.

3. Impacto Global en España

Para que tengas una perspectiva de la magnitud del problema:

- Gasto anual total: El tratamiento de heridas crónicas consume aproximadamente el 5% del presupuesto total de salud en España (cerca de 587 millones de euros anuales en Atención Primaria).
- Días de curación: Una herida crónica tarda, de media, unos 105 días en cerrar si no es tratada por especialistas, lo que multiplica los costes por la cronicidad.

Factores que elevan el precio:

- Complicaciones: Si la herida se infecta, el uso de antibióticos sistémicos añade entre 20 € y 50 € adicionales al tratamiento.

- Hospitalización: Si el paciente requiere ingreso solo por la herida, el coste por día de cama hospitalaria ronda los 600€ - 800 €.

Los datos mencionados son sacados de GNEAUPP (Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas).

1.2. Fisiopatología de la Cronicidad: El Estancamiento Biológico

A diferencia de las heridas agudas, las crónicas presentan un microambiente inflamatorio persistente que impide la progresión natural hacia la reparación tisular. Entre los principales mecanismos se incluyen los descritos a continuación.

1.2.1. Desequilibrio Proteasa/Antiproteasa

En una herida aguda o de nueva aparición existe un equilibrio entre proteasas (enzimas degradadoras) y sus inhibidores (antiproteasas). Las proteasas se encargan de eliminar el tejido dañado y permiten así la aparición de tejido nuevo, mientras que las antiproteasas como los TIMPs (inhibidores tisulares) se regulan para que no haya destrucción excesiva.

El balance entre enzimas proteolíticas y sus inhibidores está alterado en las heridas crónicas. Las **metaloproteinasas de matriz (MMPs)** se encuentran elevadas, degradando colágeno y otros componentes de la matriz extracelular (MEC), mientras que los **inhibidores tisulares (TIMPs)** son insuficientes, perpetuando la destrucción del tejido de granulación.[14,15]. En resumen, la herida permanece abierta, con tejido frágil y queda en stand-by el proceso de cicatrización. Este desequilibrio es el que hace que la herida se cronifique aumentando el riesgo de infección y la aparición de biofilm bacteriano.

El cambio de una herida aguda, a una crónica no es solo una cuestión de tiempo, sino de un bloqueo en la fase inflamatoria de la cicatrización. Este estancamiento está mediado por una ruptura de la homeostasis (capacidad de los sistemas biológicos para mantener una condición interna estable, compensando los cambios del entorno mediante mecanismos de autorregulación coordinados.) entre los procesos de síntesis y degradación de la matriz extracelular (MEC).

El Eje MMP/TIMP en la Cicatrización Fisiológica

En condiciones normofuncionales, la cicatrización progresa mediante una cascada orquestada donde las **Metaloproteinasas de Matriz (MMPs)** —enzimas proteolíticas dependientes de zinc— desempeñan un papel crucial en el desbridamiento autolítico y la remodelación tisular. Su actividad está regulada de forma precisa por los **Inhibidores Tisulares de Metaloproteinasas (TIMPs)**.

MMPs+TIMPs ⇒ Homeostasis Tisular

Este equilibrio asegura que la degradación del tejido dañado sea proporcional a la síntesis de nuevo tejido de granulación, permitiendo la migración celular de queratinocitos (Los **queratinocitos** son las células predominantes de la

epidermis (constituyen aproximadamente el **90%** de las células epidérmicas). Son células epiteliales especializadas cuya función principal es la síntesis de **queratina**, una proteína estructural fibrosa que proporciona resistencia, impermeabilidad y protección mecánica a la barrera cutánea) y fibroblastos (junto al queratinocito, la célula más importante, pero con un rol distinto: Si el queratinocito es el que "pone el tejado" (epitelización), el fibroblasto es el "arquitecto y albañil" que construye la estructura del edificio (dermis).).

Ruptura de la Homeostasis: El Entorno Proinflamatorio

En la herida crónica, este balance se desplaza hacia un **estado catabólico persistente**. La literatura científica [14, 15] identifica tres factores críticos en este desequilibrio:

- 1. Hiperactivación de las MMPs:** Existe una sobreexpresión de gelatinasas (especialmente MMP-2 y MMP-9). Estas enzimas, al no ser inhibidas, sobrepasan su función original y comienzan a degradar indiscriminadamente componentes esenciales como el colágeno tipo I, la fibronectina y la vitronectina.
- 2. Déficit de TIMPs:** La síntesis de inhibidores tisulares es insuficiente para contrarrestar la carga proteolítica. Esto genera un entorno donde la tasa de destrucción tisular es superior a la capacidad de regeneración del huésped.
- 3. Degradación de Factores de Crecimiento:** El exceso de proteasas no solo afecta a la estructura física (MEC), sino que también hidroliza proteínas señalizadoras y factores de crecimiento (como el PDGF o el TGF-β), impidiendo la señalización necesaria para que la herida avance a la fase de proliferación.

Consecuencias Clínicas: El Estado de "Stand-by" Celular

El resultado de este desequilibrio es una herida en fase de **senescencia celular**. Los fibroblastos presentes en el lecho de la herida pierden su capacidad proliferativa y de respuesta a estímulos externos.

Impacto en la infección y Biofilm: Este entorno rico en detritos proteolíticos y exudado cargado de citoquinas proinflamatorias constituye un medio de cultivo ideal. La presencia de tejido desvitalizado y matriz degradada facilita la adhesión bacteriana y la formación de **biofilms**. El biofilm, a su vez, retroalimenta la inflamación crónica al reclutar más polimorfonucleares (PMN), los cuales liberan más elastasas y MMPs, perpetuando el círculo vicioso de la cronicidad.

1.2.2. El Papel Destructivo del Biofilm Bacteriano

El biofilm es una comunidad de microorganismos incrustados en una matriz polimérica, viva (biótica), o inerte (abiótica) que protege a las bacterias de la respuesta inmune y de los antibióticos. Su presencia mantiene la inflamación, estimula la producción continua de MMPs,

Aspecto	Herida aguda	Herida crónica
Equilibrio proteasa/antiproteasa	MMPs y TIMPs equilibradas; degradación proporcional a síntesis de matriz	MMPs hiperactivas; TIMPs insuficientes → degradación excesiva de MEC
Función de las proteasas (MMPs)	Eliminación de tejido dañado, remodelación controlada	Sobreexpresión (MMP-2, MMP-9); degradan colágeno tipo I, fibronectina y vitronectina de forma indiscriminada
Función de los inhibidores (TIMPs)	Regulación precisa de la actividad proteolítica	Déficit relativo; no contrarrestan la degradación tisular
Efecto sobre factores de crecimiento	Preservados; facilitan migración y proliferación celular	Degradación de PDGF, TGF- β y otros; bloquea progresión a fase proliferativa
Células involucradas	Fibroblastos activos; queratinocitos migrando correctamente	Fibroblastos senescentes; queratinocitos con migración limitada
Microambiente inflamatorio	Controlado; transición rápida de inflamación a proliferación	Proinflamatorio persistente; abundancia de citoquinas, exudado rico en proteasas
Consecuencias clínicas	Cicatrización progresiva, tejido de granulación estable	Herida en "stand-by"; tejido frágil, riesgo elevado de infección y biofilm
Biofilm bacteriano	Poco frecuente; entorno menos favorable	Frecuente; facilita adhesión bacteriana y perpetúa inflamación crónica

contribuyendo así al estancamiento de la evolución normal de la herida.[16,17].

Los elementos claves en el biofilm, son:

- Están compuestos por una comunidad microbiana, es decir, son múltiples especies conviviendo juntas.
- Se adhieren a cualquier superficie en ambiente húmedo (tuberías, ríos, rocas...)
- Y tienen una matriz protectora, es decir una capa polimérica extracelular que envuelve este entorno. Está compuesta principalmente de polisacáridos, proteínas, lípidos y ADN.

En resumen el biofilm se convierte en un gran reto de enfermería en la cura de heridas crónicas.

La presencia de biofilm transforma una herida aguda en una **crónica** que no responde a los tratamientos convencionales.

Como hemos mencionado manteniendo una inflamación crónica que interrumpe el proceso de cicatrización, genera una barrera (la matriz) que actúa como escudo aumentando así, la resistencia antimicrobiana, protegiendo a bacterias de antibióticos sistémicos y tópicos, y generando más daño tisular, ya que las bacterias liberan toxinas y enzimas que degradan el tejido sano y el tejido de granulación impidiendo la cicatrización.

Un sanitario debe sospechar de la aparición de biofilm siempre que se presente:

- Retraso de la cicatrización, tejido de granulación anormal y brillante que en ocasiones sangra, aumento del exudado (en ocasiones con mal olor), fallo terapéutico (herida que no responde a tratamiento antibiótico o antimicrobiano).

1.2.3. Estrés Oxidativo y Senescencia Celular

Dentro de las células se producen sustancias llamadas **radicales libres**, que en exceso pueden dañar. En respuesta a esto, el cuerpo tiene antioxidantes, que funcionan controlando estos radicales libres. Entonces, el estrés oxidativo ocurre cuando hay más radicales libres que antioxidantes, dando como resultado que las células comienzan a dañarse internamente (alterándose el ADN, dañándose las proteínas, membranas...). Comenzando así lo que se llama, estrés oxidativo.

En esta definición, si la célula "se oxida demasiado", entra en un estado llamado senescencia. La senescencia se da, cuando una célula se daña demasiado, en este caso por la causa antes mencionada.

Una célula senescente, es una célula que no se divide, ni se mueve, se queda ahí, latente, sin evolucionar.

En resumen, una producción muy alta de especies reactivas de oxígeno induce daño celular y senescencia de fibroblastos (célula del tejido conjuntivo) y queratinocitos (célula del tejido epitelial), dificultando la migración y proliferación celular. Así mismo, se puede ver una disminución local de factores de crecimiento, lo que ralentiza la epitelización y reparación del tejido[18].

La célula senescente, Es el "eslabón perdido" que explica por qué una herida, a pesar de tener todos los nutrientes y cuidados básicos, simplemente no avanza. Nos referimos a esto como el **Fenotipo Secreto Asociado a la Senescencia (SASP)**.

La Célula Senescente: El Estado de "Zombi" Celular

En el contexto de las heridas crónicas, una **célula senescente** (principalmente fibroblastos y queratinocitos) son aquellas que han entrado en un estado de **detención irreversible del ciclo celular**. Aunque la célula no está

muerta (mantiene actividad metabólica), ha perdido su capacidad de dividirse y responder a estímulos de reparación.

El Fenotipo SASP (Senescence-Associated Secretory Phenotype)

Lo más crítico para no es que la célula no se divida, sino lo que **secreta**. Las células senescentes adquieren un fenotipo proinflamatorio agresivo conocido como SASP, que altera el microambiente de la siguiente manera:

- **Emisión de Citoquinas:** Secretan niveles elevados de interleucinas (IL-1, IL-6) y factores de necrosis tumoral, manteniendo la herida en una fase inflamatoria perpetua.
- **Producción Exacerbada de MMPs:** Son las principales responsables de la sobreexpresión de metaloproteinasas (son una familia de endopeptidasas dependientes de zinc y calcio, cuya función principal es la degradación y remodelación de los componentes de la **matriz extracelular**) que degradan la matriz extracelular (MEC).
- **Contagio Celular:** El SASP tiene un efecto paracrino; es decir, las señales que emite una célula senescente pueden inducir senescencia en las células sanas vecinas, expandiendo el daño.

Implicaciones Clínicas: El "Umbral de Cronicidad"

Estudios clínicos han demostrado que cuando una herida supera un **15% de fibroblastos senescentes**, la probabilidad de cierre espontáneo disminuye drásticamente. Estas células actúan como un freno biológico:

- **No migran:** Los queratinocitos senescentes se quedan en los bordes (hiperqueratosis).
- **No contraen:** Los fibroblastos senescentes no se transforman en miofibroblastos.

1.3. El Principio T.I.M.E. y la Necesidad de la Regeneración Activa

El manejo tradicional de heridas crónicas se basa en el acrónimo **T.I.M.E.:**

- **T (Tissue):** Retirada del tejido necrótico.
- **I (Infection/Inflammation):** Manejo de la carga microbiana.
- **M (Moisture):** Control de la humedad.
- **E (Edge):** Estimulación de los bordes para promover la epitelización.

Es cierto que los elementos como el desbridamiento o retirada de tejido necrótico, el manejo de la carga microbiana y el control de la humedad, son normalmente, cubiertos con tratamientos tradicionales, las terapias avanzadas se orientan a la estimulación activa de los bordes y la regulación del microambiente biológico para restaurar la multiplicación celular, la angiogénesis (aparición de nuevos vasos sanguíneos) y la remodelación tisular (fase final de la cicatrización donde el tejido se reorganiza y fortalece)[19,20].

1.3.1. [T] Desbridamiento

Desbridar es eliminar el tejido necrótico, esfacelo, detritus, tejido hiperqueratósico (engrosamiento de la epidermis excesivo por la alta producción de queratina) y cuerpos extraños. Es el primer paso para preparar el lecho de la herida para la curación, ya que el tejido que hay que desbridar sino se retira, ofrece un caldo de cultivo y una barrera óptima para el crecimiento de bacterias.

Dentro de los desbridamientos encontramos quirúrgico o cortante, autolítico, enzimático o biológico (larval).

- **Quirúrgico/cortante:** Utilización de bisturí o tijeras para eliminar el tejido no viable de forma rápida, es ideal para grandes cantidades de tejido necrótico o de heridas infectadas.
- **Autolítico:** Aplicación de tejidos oclusivos (en ocasiones con hidrogeles) que retienen humedad y permiten que las enzimas del cuerpo disuelvan el tejido necrótico. Es óptimo en pacientes con heridas poco esfaceladas o en pacientes anticoagulados por ser selectivo y atraumático.
- **Enzimático:** Se basa en la aplicación tópica de enzima (Ej: Colagenasa) que degradan el colágeno desvitalizado. Es un proceso rápido y poco invasivo, útil en heridas con tejido necrótico firme en las que no es posible es desbridamiento quirúrgico.
- **Biológico (larval):** Se trata de la utilización de larvas estériles de moscas (*Lucilla Sericata*) que se alimentan de forma selectiva de tejido necrótico y bacterias. Es un desbridamiento altamente selectivo y tiene un efecto antimicrobiano adicional cuando otros tratamientos están contraindicados. Reduce el daño iatrogénico frente al quirúrgico, secretan sustancias antimicrobianas, alteran el pH del lecho de la herida y rompen la matriz del biofilm bacteriano, por lo que disminuye la necesidad de antibioterapia ya que controlan la infección de forma eficaz.

1.3.2. [I] Control de la Infección y del Biofilm

Las principales causas de estancamiento en la evolución de una herida es el alargamiento de la fase inflamatoria por la presencia de biofilm y la infección clínica.

El control de la infección se basa en romper el biofilm y disminuir la carga bacteriana. Para romper el biofilm se precisa un desbridamiento agresivo para eliminar la matriz física del biofilm y el uso de agentes antibiofilm tópicos como son las soluciones antisépticas, la biguanida o apósitos con plata y yodo.

El manejo de la infección local es generalmente, aplicando apósitos o tópicos con antimicrobianos. Si la infección es muy profunda o se propaga se precisará antibiótico sistémico.

Un antiséptico adecuado debe presentar un equilibrio entre eficacia antimicrobiana y baja citotoxicidad, evitando la lesión de las células implicadas en la regeneración tisular. El objetivo no es la esterilización del lecho de la herida,

sino el control de la biocarga y la inflamación para favorecer la cicatrización.

Biguanidas (polihexanida, PHMB)

La polihexanida es una biguanida ampliamente utilizada en el tratamiento de heridas crónicas infectadas.

- Reduce de forma eficaz la carga bacteriana
- Presenta buena tolerancia tisular
- No altera de forma significativa el tejido de granulación

Desde la perspectiva del *TIME*, la *PHMB* contribuye al control de la infección y disminuye el estímulo inflamatorio crónico, lo que permite una regulación indirecta de la actividad proteolítica excesiva.

Es especialmente indicada para:

- Heridas crónicas colonizadas críticamente
- Heridas infectadas de evolución prolongada
- Uso continuado bajo supervisión enfermera

Apósitos con plata

Los apósitos con plata liberan iones de plata de forma controlada en el lecho de la herida, ejerciendo una potente acción antimicrobiana.

En el componente **I**, los apósitos con plata:

- Controlan infecciones locales
- Reducen la carga microbiana elevada
- Disminuyen la inflamación persistente

Este control permite proteger el tejido viable (T), mantener un entorno adecuado de humedad (M) y favorecer el avance de los bordes de la herida (E).

Su uso debe ser:

- Limitado en el tiempo
- Reevaluado periódicamente
- Suspendido una vez controlada la infección

Apósitos y soluciones con yodo

El yodo es un antiséptico de amplio espectro utilizado en distintas formulaciones, siendo el cadexómero yodado especialmente relevante en heridas crónicas infectadas.

El cadexómero yodado:

- Reduce la carga microbiana
- Absorbe exudado (M)
- Disminuye la inflamación local (I)
- Contribuye a la reducción de proteasas en heridas con exudado elevado

La povidona yodada, aunque eficaz, presenta mayor citotoxicidad y debe reservarse para situaciones concretas y de corta duración.

La **povidona yodada** es un antiséptico de amplio espectro con elevada eficacia frente a bacterias, hongos, virus y esporas. Sin embargo, su uso en el manejo de heridas crónicas debe ser **selectivo y limitado en el tiempo**, debido a su **potencial citotóxico sobre las células implicadas en la cicatrización**.

La povidona yodada actúa liberando **yodo libre**, el cual ejerce su acción antimicrobiana mediante la **oxidación de proteínas y enzimas**. Este mecanismo, aunque eficaz frente a los microorganismos, **no es selectivo**, por lo que también puede afectar a las células del tejido sano.

Se ha demostrado que el yodo libre puede:

- Inhibir la proliferación de **fibroblastos**
- Alterar la función de **queratinocitos**
- Dañar células endoteliales implicadas en la angiogénesis

Estas células son esenciales para la formación de tejido de granulación, la epitelización y la neovascularización, procesos clave en la cicatrización de las heridas crónicas.

El uso prolongado o repetido de povidona yodada en el lecho de la herida puede producir:

- Retraso en la formación de tejido de granulación
- Disminución de la epitelización
- Mantenimiento de un estado inflamatorio local
- Aumento indirecto de la actividad proteolítica

Como consecuencia, la herida puede permanecer estancada en la fase inflamatoria, dificultando su progresión hacia la cicatrización.

Indicaciones de uso limitado

Desde la práctica enfermera, la povidona yodada debe reservarse para:

- Heridas agudas muy contaminadas
- Situaciones de **alto riesgo infeccioso**
- Control inicial de una infección local evidente
- Uso preoperatorio o perioperatorio

En estos casos, su aplicación suele ser **puntual y de corta duración**, seguida de la transición a antisépticos o apósitos con mejor perfil de tolerancia tisular.

A diferencia de la povidona yodada, el **cadexómero yodado** libera el yodo de forma lenta y controlada, lo que:

- Reduce la citotoxicidad
- Permite un uso más prolongado
- Mantiene la eficacia antimicrobiana

Por ello, el cadexómero yodado es preferible en heridas crónicas infectadas o con exudado elevado.

Aunque la povidona yodada es un antiséptico eficaz, su **potencial citotóxico** justifica que se reserve para situaciones concretas y de corta duración. En el manejo de heridas crónicas, la enfermería debe priorizar productos que controlen la biocarga microbiana sin interferir de forma significativa con los procesos fisiológicos de cicatrización, garantizando así una atención basada en la evidencia y centrada en la persona.

1.3.3. [M] Manejo del exudado y la humedad

El control de la humedad es crucial, un lecho demasiado seco ralentiza la curación mientras que uno con exceso de humedad causará maceración del tejido circundante.

- **Exudado excesivo:** Utilizaremos apósitos con alta capacidad de absorción, como alginatos, espumas o hidrofibras. Cuando la producción de fluido es alta, se requieren materiales con alta capacidad de gestión de fluidos para evitar la maceración:
 - **Alginatos:** Polímeros naturales que, al entrar en contacto con el exudado, forman un gel que mantiene la humedad mientras absorben hasta 20 veces su peso.
 - **Hidrofibras de Carboximetilcelulosa (CMC):** Absorben el fluido verticalmente, bloqueándolo en su estructura y reduciendo el riesgo de dispersión lateral hacia los bordes.
 - **Espumas de Poliuretano (Foams):** Proporcionan una absorción mecánica y permiten la transpiración (tasa de transmisión de vapor de agua), siendo ideales bajo vendajes de compresión.
- **Exudado escaso o lecho seco:** Se aplicarán apósitos que donen humedad, como hidrogeles o hidrocoloides, por ejemplo. Si el lecho está desecado o presenta tejido esfacelado, el objetivo es el **desbridamiento autolítico**:
 - **Hidrogeles:** Compuestos por un alto porcentaje de agua (hasta el 90%), donan humedad al tejido necrótico, ablandándolo y facilitando su eliminación.
 - **Hidrocoloides:** Crean un ambiente oclusivo que atrapa la humedad propia de la herida y promueve la autólisis.
- **Terapia de Presión Negativa:** a menudo se utiliza para manejar grandes cantidades de exudado.
- Para alcanzar la homeostasis del lecho, la enfermería debe seleccionar el apósito basado en su capacidad de gestión hídrica:

En casos de exudado masivo o heridas de gran cavitación, la TPN actúa como un sistema de gestión activa. Sus beneficios incluyen:

1. **Drenaje Continuo:** Eliminación controlada del exudado y del material infeccioso.
2. **Reducción del Edema:** Mejora la perfusión tisular al disminuir la presión intersticial.

3. Contracción de los Bordes: Ejerce fuerzas de macrodeformación que estimulan la mitosis celular.

1.3.4. [E] Estimulación de los Bordes y Regeneración Activa

Una vez que la herida está limpia y el lecho está equilibrado, el objetivo se centra en la estimulación de queratinocitos y el cierre de la herida.

Nos centramos en bordes inactivos que impiden el cierre, en los que aplicaremos la terapia con Factores de Crecimiento.

También utilizaremos terapias avanzadas para acelerar la fase proliferativa, como factores de crecimiento tópicos para estimular la mitosis y la síntesis de la matriz; Sustitutos de piel o andamiajes generados con dispositivos biológicos o sintéticos que proporcionan una matriz temporal para la regeneración tisular y la epitelización; O nanotecnología, con nanoapósitos o nanovesículas liberadoras de Fcs que mejoran la señalización celular y la matriz.

1.4. Importancia del Abordaje Multidisciplinar

El tratamiento de las heridas crónicas es complejo y requiere una visión global para abordar las diferentes causas que la cronifican.

Precisan de un equipo multidisciplinar que incluya:

- Enfermería especializada, para el manejo local.
- Médicos, para tratar la enfermedad de base.
- Nutricionistas, para asegurar un estado nutricional óptimo.
- Podólogos/ortopedistas, especialmente en el pie diabético para la descarga de la presión.

El abordaje de estas heridas garantiza el cuidado local y la causa sistémica, lo que es fundamental para alcanzar el éxito a largo plazo.

El Abordaje Multidisciplinar: Un Imperativo en la Cronicidad

La complejidad fisiopatológica de las heridas crónicas —caracterizada por la senescencia celular y el desequilibrio proteolítico— exige una transición del modelo de cura tradicional hacia un **abordaje multidisciplinar e interdisciplinar**. El éxito terapéutico no depende únicamente del manejo local del lecho lesional, sino de la estabilización de los factores sistémicos que perpetúan la inflamación.

Sinergia del Equipo Interprofesional

La literatura científica respalda que la colaboración de diferentes áreas mejora las tasas de cierre y reduce las complicaciones mayores (como las amputaciones) en un **30-40%**:

- **Enfermería Especializada (Liderazgo Clínico):** Actúa como el gestor del caso. Su función abarca desde la

preparación del lecho mediante el modelo **TIME**, hasta la aplicación de terapias avanzadas (LIES, nanoapósitos) y la educación sanitaria del paciente y cuidadores.

- **Facultativos Especialistas (Control de la Comorbilidad):** El tratamiento de la enfermedad de base (diabetes, insuficiencia venosa, arteriopatía) es el prerrequisito para la cicatrización. Sin un control glucémico o una revascularización adecuada, las terapias regenerativas carecen de sustrato biológico para actuar.
- **Nutrición Clínica (Soporte Metabólico):** La cicatrización es un proceso anabólico de alta demanda energética. La corrección de estados de hipoalbuminemia y el aporte de micronutrientes (Zinc, Vitamina C, Arginina) son críticos para la síntesis de colágeno por los fibroblastos.
- **Podología y Ortopedia (Gestión Mecánica):** En patologías como el Pie Diabético, el control de la carga mediante dispositivos de descarga es tan vital como el propio apósito. La reducción de la presión mecánica es necesaria para evitar el microtrauma repetitivo que induce la senescencia celular.

2. TERAPIAS BIOLÓGICAS Y FACTORES DE CRECIMIENTO

2.1. Introducción a la Terapia Biológica Regenerativa

La **terapia biológica regenerativa** busca estimular los mecanismos naturales de reparación y regeneración tisular mediante la aplicación de **factores de crecimiento, células madre, o productos derivados de la sangre**. Estas estrategias han tomado mucha importancia en el tratamiento de heridas crónicas, lesiones musculoesqueléticas y enfermedades degenerativas, al ofrecer una alternativa a los tratamientos convencionales que solo buscan cubrir la lesión sin promover la regeneración funcional [21,22].

El objetivo principal de estas terapias es **activar la proliferación celular, la angiogénesis y la síntesis de matriz extracelular**, acelerando la cicatrización y mejorando la calidad del tejido regenerado.

2.2. Plasma Rico en Plaquetas (PRP) y Fibrina Rica en Plaquetas y Leucocitos (L-PRF)

2.2.1. Composición y Mecanismo de Acción del PRP

El **PRP** es un concentrado de plaquetas propias del paciente (autólogas) obtenido a partir de la sangre del paciente. Contiene **factores de crecimiento**, como VEGF (factor de crecimiento endotelial que participa en la angiogénesis), PDGF (participa en la mitogénesis y quimiotaxis de células mesenquimales, como por ejemplo los fibroblastos en las células del músculo liso), TGF- β (inhibe el crecimiento en la mayoría de las células epiteliales, estimulación de fibrosis) y EGF (factor de crecimiento epidérmico, participa en la proliferación de células epiteliales), que promueven la **proliferación celular, angiogénesis y síntesis de colágeno** [23].

Su mecanismo de acción se basa en la liberación de factores bioactivos tras la activación plaquetaria, estimulando la

migración de células reparadoras al sitio de lesión y favoreciendo la remodelación tisular.

El proceso para la cura de heridas con **PRP** se inicia con una pequeña extracción de sangre del propio paciente (entre 10 y 20mL), esta muestra se centrifuga y se separa las plaquetas del resto de componentes (se separa plasma, plaquetas y glóbulos rojos). Antes de utilizarlo puede activarse para que las plaquetas liberen sus factores de crecimiento, esto puede hacerse mediante el cloruro de calcio, la trombina o la activación natural cuando entra en contacto con la herida. El **PRP** se puede aplicar en la herida como líquido directamente en la superficie de la herida después del desbridamiento y limpieza de la herida. En gel tras su activación, presentando ventajas como que mantiene la humedad, libera factores de crecimiento de forma sostenida y forma una barrera protectora; o inyectado, estas inyecciones se administran en el lecho de la herida cuando se precisa estimular tejidos profundos (como sucede en muchas úlceras crónicas, heridas con bordes fibróticos o lesiones musculares o tendinosas).

Tras la aplicación del **PRP** se coloca un apósito estéril no adherente y un vendaje secundario para mantener la humedad y protección, controlando la herida cada 24-72 horas. La frecuencia de la aplicación dependerá de la evolución de la herida, pero en normas generales será 1 vez cada siete días para heridas crónicas, cada dos semanas para heridas moderadas y una sola aplicación en heridas quirúrgicas o superficiales, los estudios realizados se ha demostrado mejores resultados después de 2-6 aplicaciones. [24].

2.2.2. Innovación en el Procesamiento: L-PRF

El **L-PRF (Leukocyte-Platelet Rich Fibrin)** es una evolución del PRP, que incluye **leucocitos y una matriz de fibrina tridimensional** que actúa como estructura de soporte natural para la regeneración celular. La fibrina permite **liberación mantenida de factores de crecimiento**, alargando la estimulación del tejido dañado [25, 26].

El **L-PRF** se obtiene mediante centrifugación sin anticoagulante, formando un coágulo de fibrina rico en plaquetas y leucocitos. Esta membrana se coloca directamente sobre la herida y trabaja liberando de forma continua factores de crecimiento durante varios días. Esta membrana se cubrirá con apósitos estériles.

El proceso de obtención se basa en la extracción e inmediatamente, su centrifugación a baja velocidad por un tiempo específico. Esta baja velocidad permite la separación de componentes sanguíneos, resultando un coágulo denso y estable de fibrina, conocido como membrana **L-PRF**, que está enriquecido con plaquetas, leucocitos y fibrina polimerizada. Los glóbulos blancos o leucocitos, incluyen factores cruciales para la defensa antimicrobiana y la modulación de la fase inflamatoria con la secreción de Fcs. La fibrina polimerizada, es una red natural que forma la matriz 3D que encapsula células y factores de crecimiento.

Este **L-PRF** mejora la vascularización y la cicatrización, especialmente en heridas crónicas y procedimientos odontológicos regenerativos.

2.2.3. Aplicación y Evidencia Clínica

Estudios clínicos muestran que estas terapias **aceleran la cicatrización, reducen el dolor y mejoran la calidad del tejido** regenerado, aunque la heterogeneidad de los protocolos limita la comparación directa entre estudios [27,28].

Tanto el PRP como el L-PRF son herramientas biológicas útiles en heridas crónicas, actuando mediante la **estimulación de la angiogénesis, proliferación celular y remodelación tisular**. La evidencia disponible respalda su efectividad, aunque aún se requieren protocolos estandarizados para optimizar su uso clínico, siendo un material biológico obtenido del propio paciente, las reacciones a dicho material son mínimas, evitando así la aparición de inflamación o reacción por inmunoglobulinas irritando el tejido perilesional como ocurre en muchos pacientes con, por ejemplo, el alginato de plata.

2.3. Factores de Crecimiento Recombinantes

2.3.1. Becaplermina (PDGF Recombinante)

La **becaplermina** es un factor de crecimiento derivado recombinante de plaquetas BB (PDGF-BB) que se utiliza principalmente en **úlceras diabéticas crónicas**. Estimula la **proliferación de fibroblastos y angiogénesis**, promoviendo la reparación tisular [29].

Se comercializa como un **gel tópico al 0,01%**, y constituye uno de los primeros factores de crecimiento aprobados para uso clínico en la **cicatrización de heridas crónicas, especialmente en úlceras del pie diabético**.

Su mecanismo de acción es fundamental en todas las fases de la cicatrización, ya que, la becaplermina actúa estimulando la proliferación y migración de fibroblastos, generando así tejido de granulación, acelerando la angiogénesis al reclutar células endoteliales y facilitando la formación de nuevos vasos sanguíneos, aumentando la síntesis de la matriz extracelular (como el colágeno tipo I) y atrayendo células reparadoras como macrófagos y fibroblastos hasta el lecho de la herida. Estas acciones aceleran el proceso de cierre y mejoran el tejido reparado.

La Becaplermina (PDGF Recombinante), no se obtiene de sangre humana, sino que se fabrica en laboratorios de biotecnología. La Becaplermina se obtiene mediante ADN recombinante, es decir, el gen humano que codifica el factor PDGF-BB, este se introduce en un microorganismo (habitualmente la bacteria *Escherichia coli* E. Coli) y la bacteria comienza a fabricar la proteína humana la cual se purifica y se formula con un gel al 0,01% al que llamamos, becaplermina.

La becaplermina está indicada principalmente para: **Úlceras neuropáticas diabéticas** de espesor parcial o total, heridas con adecuado control de infección y perfusión, lesiones crónicas que no responden a terapias más habituales.

Se utiliza como tratamiento de apoyo (**coadyuvante**) con un protocolo de cuidados estándar.

La becaplermina se utiliza en una capa fina directamente sobre la herida, se cubre con un apósito húmedo favore-

ciendo así la aplicación del gel. Se aplicará diariamente combinada con desbridamiento frecuente manteniendo el lecho activo.

Los estudios clínicos han demostrado que la becaplermina: **Aumenta la probabilidad de cierre completo** de úlceras diabéticas, disminuye el **tiempo de cicatrización** y favorece una mayor formación de tejido de granulación en las primeras semanas de tratamiento.

Uno de los ensayos más citados (Veves et al.) mostró que los pacientes tratados con becaplermina presentaron una **tasa de cicatrización significativamente mayor** que los grupos control [30].

Sin embargo hay que mencionar, que **a pesar de la eficacia demostrada, la becaplermina presenta limitaciones**; su uso puede estar limitado por el alto costo que presenta y su necesidad de aplicaciones continuas, requiere un lecho de la herida bien preparado sin infección y con perfusión, no se debe aplicar en heridas neoplásicas ya que puede estimular dichas células y en algunos países con menos recursos su disponibilidad es muy limitada.

2.3.2. Otros Factores en Investigación

Actualmente se investigan otros factores de crecimiento recombinantes, como:

- **VEGF recombinante:** enfocado en la angiogénesis
- **EGF recombinante:** favorece la migración y proliferación epitelial
- **FGF recombinante:** que promueve los fibroblastos y formación de matriz extracelular

Estos factores son de alto potencial en la cura de heridas, pero se precisan más estudios clínicos para sostener su seguridad y eficacia [31,32].

Actualmente, se están investigando **factores de crecimiento recombinantes** como herramientas terapéuticas avanzadas para acelerar la cicatrización de heridas crónicas y difíciles de tratar. Entre los más estudiados se encuentran:

VEGF recombinante

- **Función principal:** Estimula la **angiogénesis**, es decir, la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de los existentes.
- **Mecanismo de acción:** Se une a receptores específicos en células endoteliales, promoviendo su proliferación, migración y formación de estructuras capilares funcionales.
- **Aplicación clínica:** Puede mejorar la perfusión en heridas con compromiso vascular, como úlceras diabéticas isquémicas o úlceras por presión con tejido hipoxémico.
- **Consideraciones:** Aunque su potencial es alto, existe riesgo teórico de inducir angiogénesis no deseada en tejidos adyacentes o lesiones preexistentes.

EGF recombinante (Epidermal Growth Factor)

- **Función principal:** Favorece la **proliferación y migración de queratinocitos**, acelerando la epitelización.
- **Mecanismo de acción:** Se une a receptores de membrana (EGFR) en células epiteliales, activando cascadas intracelulares que incrementan síntesis de ADN y migración celular.
- **Aplicación clínica:** Especialmente útil en heridas con retraso en la cobertura epitelial, como úlceras por presión y úlceras venosas crónicas.
- **Consideraciones:** Su eficacia depende de un lecho de herida bien preparado, libre de infección, con adecuada humedad y perfusión.

FGF recombinante (Fibroblast Growth Factor)

- **Función principal:** Promueve la **proliferación de fibroblastos**, síntesis de colágeno y remodelación de la **matriz extracelular (MEC)**.
- **Mecanismo de acción:** Se une a receptores FGFR en fibroblastos y células endoteliales, estimulando proliferación celular, angiogénesis y deposición de colágeno tipo I y III.
- **Aplicación clínica:** Útil para heridas crónicas con tejido de granulación escaso o debilitado, y en úlceras profundas donde la regeneración de dermis es deficiente.
- **Consideraciones:** Requiere un control estricto del microambiente; la sobreestimulación puede favorecer proliferación aberrante o fibrosis excesiva.

Perspectiva clínica y evidencia

- Estos factores recombinantes representan **terapias biológicas de alto potencial** para heridas crónicas refractarias.
- Su eficacia **depende de la preparación adecuada del lecho de la herida**, control de la infección, manejo de la humedad y perfusión tisular.

- **Limitaciones actuales:**
 - Evidencia clínica limitada y heterogénea.
 - Necesidad de determinar dosis óptima, frecuencia de aplicación y vías de administración.
 - Seguridad a largo plazo aún en evaluación; riesgo teórico de angiogénesis descontrolada, fibrosis o proliferación celular anómala.

En conclusión, el **VEGF**, **EGF** y **FGF recombinantes** constituyen **herramientas prometedoras dentro de la medicina regenerativa de heridas**, pero se requieren **ensayos clínicos controlados** que respalden su seguridad y eficacia antes de su implementación generalizada en práctica clínica [31,32].

2.4. Limitaciones y Retos de la Terapia Basada en Factores

A pesar de los avances, las terapias biológicas presentan **limitaciones importantes:**

- Variabilidad en la preparación y concentración de PRP y L-PRF.
- Necesidad de protocolos estandarizados.
- Riesgo de efectos adversos y respuesta individual variable.

Superar estos retos es esencial para lograr una **aplicación clínica consistente y efectiva**.

A pesar de los avances significativos en la aplicación de terapias biológicas para la cicatrización de heridas crónicas, **existen limitaciones que restringen su uso clínico generalizado:**

Variabilidad en la preparación y concentración

- Productos como **PRP (Plasma Rico en Plaquetas)** y **L-PRF (Fibrina Rica en Leucocitos)** se obtienen a partir de la sangre del propio paciente mediante centrifugación.

Factor de Crecimiento	Función Principal	Mecanismo de Acción	Aplicación Clínica	Consideraciones / Limitaciones
VEGF recombinante	Estimula angiogénesis	Se une a receptores endoteliales (VEGFR), promoviendo proliferación, migración y formación de nuevos vasos sanguíneos	Úlceras diabéticas isquémicas, úlceras por presión con tejido hipoxémico	Riesgo teórico de angiogénesis no deseada; requiere control del microambiente y perfusión tisular
EGF recombinante	Favorece proliferación y migración de queratinocitos	Activación de EGFR en células epiteliales → síntesis de ADN y migración celular	Úlceras venosas crónicas, úlceras por presión, retraso en epitelización	Depende de lecho limpio, libre de infección; eficacia limitada si hay tejido desvitalizado
FGF recombinante	Estimula fibroblastos y síntesis de MEC	Unión a FGFR → proliferación de fibroblastos, angiogénesis, deposición de colágeno tipo I y III	Úlceras profundas con escaso tejido de granulación, heridas crónicas refractarias	Riesgo de fibrosis excesiva o proliferación aberrante; requiere control de humedad, infección y perfusión

- La **concentración de plaquetas, leucocitos y factores de crecimiento** puede variar significativamente según el sistema de preparación, la velocidad y tiempo de centrifugación, y las características individuales del paciente.
- Esta variabilidad puede traducirse en **diferencias en la eficacia**, ya que la cantidad de factores bioactivos directamente influye en la proliferación celular, angiogénesis y remodelación tisular.

Necesidad de protocolos estandarizados

- La **falta de protocolos uniformes** dificulta la comparación de resultados entre estudios clínicos y la reproducibilidad de los efectos terapéuticos.
- Variables como la **frecuencia de aplicación**, la **cantidad de producto utilizado**, el **momento de aplicación respecto a la fase de la herida**, y la **técnica de administración** (infiltración, gel, membrana) requieren estandarización.
- Sin protocolos claros, los resultados clínicos son **heterogéneos**, lo que limita la evidencia científica para su recomendación rutinaria.

Respuesta individual variable

- La eficacia de estas terapias depende del **estado fisiológico del paciente**, incluyendo edad, comorbilidades (como diabetes o insuficiencia vascular), estado nutricional y capacidad regenerativa del tejido.
- Algunos pacientes presentan **respuesta limitada** debido a factores sistémicos que afectan la proliferación celular y la síntesis de matriz extracelular, lo que genera resultados inconsistentes en la práctica clínica.

Riesgo de efectos adversos

- Aunque generalmente son considerados **seguros por ser autólogos**, pueden existir complicaciones:
- Infección si no se mantiene estricta asepsia durante la preparación o aplicación.
- Reacciones locales como dolor, edema o inflamación transitoria.
- En contextos experimentales, riesgo teórico de hiperproliferación o fibrosis local.

Consideraciones clínicas

Para **lograr una aplicación consistente y efectiva**, es necesario:

- Definir protocolos estandarizados de obtención, concentración y aplicación.
- Seleccionar pacientes adecuados mediante **evaluación integral del estado sistémico y local de la herida**.
- Monitorear la evolución con **indicadores clínicos objetivos** y registrar los resultados para fortalecer la evidencia.

Superar estas limitaciones es fundamental para que las **terapias biológicas** (PRP, L-PRF y derivados) pasen de ser **intervenciones experimentales prometedoras** a herramientas **eficaces y reproducibles** en el manejo de heridas crónicas. La combinación de **protocolos estandarizados, selección de pacientes y control de variables de preparación** permitirá maximizar el potencial regenerativo de estos productos biológicos.

Si quieres, puedo hacer un **cuadro resumen tipo tabla** que muestre **limitaciones, causas y posibles soluciones** para terapias biológicas en heridas crónicas. Esto suele ser útil para **estudio rápido o presentación clínica**.

3. MEDICINA CELULAR Y BIOINGENIERÍA CUTÁNEA

3.1. Terapia con Células Madre Mesenquimales (CMM)

Las células madre mesenquimales representan una de las bases de la medicina regenerativa, dado su actividad inmunomoduladora (regulan el sistema inmunitario lo que es crucial porque reduce la inflamación y ayuda a prevenir que el cuerpo rechace el implante o transplante, facilitando un ambiente así más óptimo para la curación) y su alta seguridad lo que aumenta su capacidad multipotencial (una sola CMM es capaz de transformarse en varios tipos de células especializadas como osteocitos, condrocitos o adipocitos). Esto ha hecho que se aplique en diversas áreas como es la cicatrización cutánea, la ingeniería tisular y el tratamiento de heridas complejas y otros ámbitos médicos. [33,34]

3.1.1. Origen y Aplicación de las CMM

Las CMM se pueden obtener de diferentes tejidos (médula ósea, tejido adiposo, cordón umbilical o placenta), las primeras se obtuvieron de médula ósea [34] por su fácil acceso y cantidad.

Para obtener la muestra de CMM-MO se realiza una aspiración de la médula ósea (habitualmente de la cresta ilíaca posterior) bajo anestesia local o general. [35]

La muestra aspirada se mezcla con solución de Ficoll o similar y se centrifuga, separando así los componentes sanguíneos por densidad, dejando las CMM y las células mononucleares en una capa intermedia.

Estas células separadas se siembran en placas de cultivo, las cuales se adhieren al plástico dejando libres otras células sanguíneas no deseadas, que mediante lavados, serán eliminadas.[36]

Las CMM adheridas se cultivan en un medio específico hasta obtener la confluencia suficiente.

Las CMM-CU (procedentes del cordón umbilical) se aíslan de la gelatina de Wharton, tejido conectivo del cordón y las CMM-MA (placenta) se obtienen del epitelio amniótico o del estroma amniótico.

En medicina regenerativa cutánea, las CMM se utilizan en úlceras crónicas, quemaduras profundas, reconstrucciones postquirúrgicas y enfermedades autoinmunes [34].

Las *CMM* modulan el microambiente inflamatorio, estimulan la angiogénesis y activan así la reepitelización.

Las *CMM* se colocan directamente sobre la herida, solas o con gel o hidrogel biocompatible (ácido hialurónico, colágeno, fibrina) donde se suspenden dichas células. También pueden utilizarse en matrices o parches celulares, las *CMM* se cultivan en una membrana o matriz como el colágeno, la dermis acelular o la membrana amniótica.

Las *CMM* también se pueden inyectar en la piel perilesional (no en la zona necrótica) con la finalidad de disminuir la inflamación, estimular la angiogénesis y activar los fibroblastos.

3.1.2. El Mecanismo Parácrino: Exosomas y Vesículas Extracelulares

Actualmente se conoce que la mayor parte de la acción de las *CMM* se debe a su secretoma (principalmente a las vesículas extracelulares "VE" y exosomas) estas nanovesículas contienen proteínas, lípidos y microARN que actúan sobre células distantes y locales.

En resumen, los exosomas de *CMM* aplicados a heridas, pueden transferir factores y miRNAs a los fibroblastos y células endoteliales promoviendo así la proliferación, migración y síntesis de la matriz extracelular.

La importancia terapéutica de los exosomas es que presentan menor riesgo inmunogénico en terapias regenerativas acelulares. [37,38]

El Secretoma y los Exosomas: La Revolución de la Terapia Acelular

El paradigma de la terapia con **Células Madre Mesenquimales (CMM)** ha evolucionado desde el trasplante celular hacia la explotación de su **secretoma**. Se ha demostrado que el beneficio terapéutico no reside en la diferenciación de las *CMM in situ*, sino en su capacidad parácrina: la liberación de vesículas extracelulares (VE) y, específicamente, de **exosomas** [37].

Los exosomas son nanovesículas (30-150 nm) que actúan como unidades de mensajería molecular. Su eficacia en la cicatrización radica en su "carga útil" biológica:

- **MicroARN (miRNA):** Pequeñas moléculas de ARN que regulan la expresión génica de las células receptoras, "apagando" genes proinflamatorios y "encendiendo" genes de proliferación.
- **Proteínas y Factores de Crecimiento:** Contienen *TGF-β*, *VEGF* y *PDGF* en concentraciones optimizadas.
- **Lípidos de Membrana:** Facilitan la fusión del exosoma con la célula diana (fibroblasto o queratinocito) para entregar su contenido directamente al citoplasma.

El mecanismo de acción en el lecho lesional al aplicar exosomas derivados de *CMM* en una herida crónica, se activan tres rutas críticas:

1. **Activación de Fibroblastos:** Los exosomas transfieren miRNAs que estimulan a los fibroblastos senescentes, in-

duciendo su proliferación y la síntesis de colágeno tipo I y III, restaurando la estructura de la dermis.

2. **Angiogénesis (Células Endoteliales):** El contenido vesicular promueve la formación de nuevos vasos sanguíneos (neovascularización), esencial para aportar oxígeno y nutrientes a una herida previamente isquémica.

3. **Inmunomodulación:** Los exosomas reprograman a los macrófagos del fenotipo **M1** (proinflamatorio/destrutivo) al fenotipo **M2** (reparador/antiinflamatorio), resolviendo el estancamiento de la herida [38].

Las ventajas de la terapia acelular frente a la celular es un punto clave, ya que justifica por qué el futuro del SNS apunta hacia los exosomas:

- **Baja Inmunogenicidad:** Al carecer de núcleos y de complejos de histocompatibilidad complejos, el riesgo de rechazo inmunológico es prácticamente nulo comparado con el uso de células vivas.
- **Estabilidad y Almacenamiento:** Los exosomas pueden ser liofilizados y almacenados a largo plazo sin perder bioactividad, facilitando su logística en hospitales y centros de salud.
- **Seguridad Oncológica:** Se elimina el riesgo de formación de teratomas o de diferenciación celular no deseada, un problema ético y de seguridad latente en las terapias con células madre vivas.

3.2. Sustitutos Dérmicos y Bioingeniería Cutánea

3.2.1. Clasificación y Mecanismos

Los **sustitutos dérmicos** y la **bioingeniería cutánea** están enfocadas a las soluciones físicas y biológicas para las grandes pérdidas de piel, que el autoinjerto no puede cubrir de inmediato. [39]

Las podemos **clasificar** en tres grupos **acelulares/inertes** (que son matrices sintéticas o naturales que sirven de estructura para la regeneración), **celulares/biológicos** (que contienen células viables como queratinocitos, fibroblastos, *CMM* y aceleran la reepitelización y colaboran en formar la dermis) [40] o **Bicapa** (que intentan replicar la estructura completa de la piel con una capa dérmica y otra epidérmica como son el colágeno y los queratinocitos [41].

3.2.2. La Membrana Amniótica (MA)

La membrana amniótica forma parte de la **capa más interna de la placenta**, seguida del líquido amniótico y está compuesta por tres componentes principales el epitelio amniótico, una membrana basal y un estroma avascular. Proporciona así, un soporte mecánico estable y un lugar idóneo para la migración celular.[42]

Tiene unas **propiedades biológicas** clave ya que presenta **baja inmunogenicidad**, lo que disminuye el riesgo de rechazos en alotrasplantes facilitando así su aplicación en pacientes heterólogos sin necesidad de inmunosupresión [42], **es antiinflamatoria y antifibrótica** conteniendo in-

hibidores de proteasas y factores que modulan la inflamación contribuyendo así a disminuir la respuesta inflamatoria y prevenir la cicatrización excesiva [43], **antiangiogénica** con células capaces de inhibir la formación de vasos sanguíneos anómalos, y **promotora de la reepitelización**, es decir, su membrana basal intacta actúa como un sustrato natural para la adhesión y migración de células epiteliales, mejorando el cierre de la herida [44].

El uso más conocido de la membrana amniótica es en oftalmología (en tratamientos y cirugías de la superficie ocular, se utiliza para reconstruir y regenerar la superficie del ojo, córnea y conjuntiva. Se utiliza como un injerto o como apósito avanzado). Se pueden utilizar también como gotas gracias a la ingeniería tisular.

En heridas cutáneas y quemaduras se aplica como apósito avanzado, proporcionando soporte mecánico, reduciendo así la inflamación local y promoviendo la cicatrización de tejidos vinculados.

Su aplicación en quemaduras y heridas crónicas permite mejorar la reepitelización, reducir el dolor y minimizar la aparición de cicatrices hipertróficas. [45]

La aplicación de **MA en dermatología** se aplica como un **apósito biológico activo**, siempre en heridas limpias y desbridadas. Su uso además de detener la inflamación y estimular la angiogénesis reduce las metaloproteinasas que degradan el tejido, y proporciona, factores de crecimiento necesarios para la migración y diferenciación, celular acelerando así el cierre de la herida y regenerando el tejido. Reduciendo el tiempo de curación y así el dolor asociado. [46]

3.2.3. Retos de la Bioingeniería Cutánea

Aunque los avances en estas terapias son notables, continúan enfrentándose a diversos retos como son las limitaciones técnicas, económicas y regulatorias. Estos desafíos condicionan que se establezcan los tratamientos basados en bioingeniería cutánea y su aplicación clínica generalizada.

Uno de los obstáculos con los que se encuentra es el alto coste que tiene su producción, el procesamiento y el difícil almacenamiento de estos sustitutos dérmicos, lo que restringe su disponibilidad en lugares con recursos limitados [47].

La aplicación de productos derivados de células o de ingeniería tisular se consideran terapias avanzadas, lo que implica normativas estrictas para garantizar seguridad, trazabilidad y eficacia, y aunque estos controles son necesarios, ralentizan también la innovación elevando así los costes de su desarrollo. Alternativamente, existe la variabilidad biológica entre donantes, que afecta tanto a las CMM como a matrices biológicas de origen humano mostrando insuficiente integración vascular, un factor crucial para la supervivencia del injerto y la regeneración total del tejido[48].

Se reconoce así, la necesidad de desarrollar biomateriales más biomiméticos (que imiten mejor la estructura de la piel, capaces de modular el sistema inmune y características individuales de cada paciente). Actualmente las líneas de investigación toman el camino de combinar CMM, exosomas, técnicas de ingeniería genética y biomateriales más in-

teligentes, con el fin de lograr una regeneración de forma más veloz, personalizada y controlada[49].

4. TECNOLOGÍAS FÍSICAS Y ELECTROCEÚTICAS

Las tecnologías físicas engloban una serie de herramientas que utilizan la energía física como la electricidad, las ondas sonoras, la luz o el magnetismo en la rehabilitación el diagnóstico o tratamiento. En el cuidado de las heridas esta energía es transferida directamente a tejidos para generar efectos terapéuticos localizados o modulando la respuesta celular. Dichas intervenciones no son invasivas y pueden aplicarse junto con otras terapias para optimizar el micro ambiente de la herida y favorecer su cierre.

Se utilizan principalmente en úlceras por presión, diabéticas y heridas vasculares, sus efectos son acelerar la migración celular, aumentar la circulación y proveer de una acción bactericida [50].

4.1. Terapia de Presión Negativa (TPN)

La TPN es una técnica que utiliza presión subatmosférica o vacío parcial sobre el lecho de la herida eliminando el exudado y reduciendo el edema local, estimulando la formación de tejido de granulación y angiogénesis, mejorando la perfusión tisular y reduciendo la carga bacteriana. Reduciendo así los tiempos de cicatrización en heridas de difícil pronóstico cuando los métodos habituales no llegan a la cicatrización [51, 52].

La presión negativa produce macrodeformación con retracción de los límites de las heridas reduciendo su diámetro y microdeformación aumentando la perfusión sanguínea y estimulando el proceso de granulación, al estar en un ambiente con vacío el exudado es retirado continuamente por lo que reduce también el edema, como hemos mencionado anteriormente.

Esta terapia es utilizada en heridas quirúrgicas con riesgo de deshicencias además de en heridas crónicas, quemaduras y colgajos.

4.1.1. Principio y Mecanismos de Acción

La TPN se realiza en un ambiente estéril y consta principalmente de cuatro elementos, como son:

- El material de relleno, que es una esponja (poliuretano) o gasas que se introducen en la herida.
- Tubo de succión, que drena el exudado y transfiere la presión o hace el vacío. El vacío provoca fuerzas de tensión tangenciales y compresivas que inducen la deformación celular a nivel microscópico, estimulando la proliferación de fibroblastos y la angiogénesis.
- Apósito de sellado, una película transparente que sella de forma hermética.
- Unidad de vacío, una bomba portátil o fija que genera la presión negativa y almacena el exudado en un colector, como si de un drenaje se tratara. Normalmente la presión varía entre -80 y -125 mmHg, puede ser conti-

nua o intermitente en función del exudado, el riesgo de sangrado o la necesidad de estimulación de la granulación [53].

Este tratamiento dura desde días hasta semanas o meses, siendo necesario el cambio del material de relleno cada 48-72 horas según indicaciones clínicas.

4.1.2. TPN Inteligente y Variantes

Dentro de la *TPN* hemos alcanzado avances con dispositivos que monitorizan la presión en el lecho de la herida, detectando fugas pérdida de sellado, algo crucial para mantener el tiempo terapéutico activo [54].

Se han añadido sensores que detectan el cambio de exudado y en ocasiones, tienen una conectividad remota, que permite el monitoreo del estado del paciente facilitando la atención ambulatoria y la intervención temprana.

Dentro de estos avances en la *TPN* cabe mencionar, la **TPN con instilación**, es decir que permite la irrigación de una solución en el lecho de la herida para su psoterios aspiración por la presión negativa con el objetivo de combinar la *TPN* con desbridamiento químico continuo[55].

Encontramos también la **TPN Portátil “mini TPN”**, que funcionan a batería y tras su uso son descartadas y ofrecen grandes beneficios como la utilización de ellos fuera del entorno hospitalario y las **TPN para Abdomen Abierto** que se utiliza en la cura de heridas traumáticas o quirúrgicas que no pueden cerrarse inmediatamente, sino que precisan tiempo por lo que este dispositivo nos proporciona aislamiento de la herida evitando así la colonización o contaminación y protege los órganos internos [56].

4.2. Electroestimulación y Dispositivos Electroceúticos

Cuando hablamos de electroestimulación nos referimos a la aplicación de corrientes eléctricas de baja intensidad sobre el lecho de una herida, con el fin de controlar procesos celulares necesarios para la cicatrización. Esta aplicación se basa en la corriente de lesión o corriente endógena, es decir, cuando la piel se deteriora genera un campo eléctrico natural que guía a las células reparadoras al lugar de la lesión, este proceso es conocido como galvanotaxis o electrotaxis. Con la electroestimulación lo que pretendemos es potenciar, modular o sustituir esta corriente que aparece de forma natural [57,58].

4.2.1. Bases Biológicas y Electroceúticos

Toda célula viva mantiene un potencial de membrana, son células excitables que pueden generar y transmitir rápidamente señales eléctricas, poseen canales iónicos que se modifica por el flujo de iones y por tanto tienen un potencial de acción regulado por voltaje, como en el pulso eléctrico que viaja a lo largo del axón de la neurona [59].

La piel herida así, no únicamente sufre daño estructural sino que se altera su potencial eléctrico natural. El potencial Trans-epitelial (TEP) se mantiene debido al transporte activo de iones por parte de los queratinocitos, cuando la piel se rompe el TEP colapsa en el lugar de la herida generan-

do un flujo de corriente iónica lateral (principalmente de cloro y sodio) creando así un campo eléctrico endógeno, llamado corriente de lesión. Este campo eléctrico actúa como guía de las células encargadas de cerrar la herida.

La electrotaxis es el movimiento de dichas células en respuesta esta señal antes mencionada, los queratinocitos migran hacia el cátodo lo que activa la reepitelización, los fibroblasts se aliean en respuesta al campo facilitando la aparición de la nueva matriz extracelular y las células endoteliales se desplazan favoreciendo la angiogénesis tan necesaria para la recuperación [60,61].

4.2.2. Tipos de Corrientes y Evidencia

Dentro de los **dispositivos de corriente** en la curación de heridas encontramos la corriente continua (DC), la corriente pulsada (PC) y la corriente de alto voltaje pulsada (HVPC).

La **corriente pulsada (PC)** alterna periodos de activación y descanso, promoviendo la replicación celular y la reorganización de la matriz extracelular sin generar fatiga celular, lo que la hace útil para heridas que requieren estimulación prolongada. Por su parte, la **corriente de alto voltaje pulsada (HVPC)** emite pulsos de corta duración pero elevada intensidad, que estimulan así la angiogénesis, mejorando la perfusión local y acelerando la formación de tejido de granulación en úlceras crónicas[57,58].

Para maximizar los resultados es necesario adaptar cada terapia a cada paciente individualmente.

Estimulación Eléctrica de Baja Intensidad (LIES)

LIES tiene como objetivo acelerar el cierre de heridas estancas en la fase inflamatoria, la terapia se basa en aplicar una corriente continua o pulsada de baja intensidad promoviendo así, el desbridamiento bioeléctrico, aumentando la perfusión y generando un efecto antimicrobiano sobre ciertas bacterias patógenas en la biopelícula de la herida [62, 63].

Antes de iniciar la *LIES*, la enfermería debe realizar:

- Valoración integral del paciente
- Tipo de herida (venosa, diabética, por presión, etc.)
- Estado del lecho de la herida (modelo *TIME*)
- Presencia o ausencia de infección activa
- Nivel de sensibilidad cutánea
- Revisión de contraindicaciones

⚠ No iniciar *LIES* sin control previo de infección y sin preparación adecuada del lecho de la herida.

Preparación del lecho de la herida

Antes de aplicar la estimulación eléctrica:

- Limpieza de la herida con solución adecuada
- Retirada de tejido no viable si procede

- Control de exudado
- Protección de la piel perilesional

La LIES **no sustituye** las curas habituales, sino que se integra en ellas.

Material necesario

- Dispositivo de estimulación eléctrica de baja intensidad
- Electrodo estériles o recubiertos
- Gasas estériles (si se usan como interfaz)
- Solución conductora (si el sistema lo requiere)
- Apósitos para cubrir la herida tras la sesión

Colocación de los electrodos

Existen dos formas habituales de colocación:

Opción 1: Colocación perilesional (la más frecuente)

- Electrodo colocados alrededor de la herida
- Evita contacto directo con el lecho
- Indicada en heridas abiertas o profundas

Opción 2: Colocación directa (según dispositivo)

- Electrodo protegido sobre el lecho de la herida
- Requiere material específico y técnica estéril

La elección depende del tipo de herida y del equipo disponible.

Parámetros generales de aplicación

Los parámetros pueden variar según el protocolo y el dispositivo, pero de forma general:

- **Intensidad:** Muy baja (microcorrientes o miliamperios bajos)
- **Sensación:** Indolora o apenas perceptible
- **Duración:** 20–60 minutos por sesión
- **Frecuencia:** 3–5 veces por semana

El objetivo no es provocar contracción muscular, sino **estimulación celular**.

Durante la aplicación

La enfermería debe:

- Vigilar la tolerancia del paciente
- Comprobar integridad de la piel perilesional
- Verificar correcto funcionamiento del equipo
- Registrar parámetros utilizados

La técnica no debe producir dolor ni molestias significativas.

Finalización de la sesión

Al finalizar:

- Retirar electrodos con técnica aséptica
- Reevaluar el lecho de la herida
- Aplicar el apósito indicado
- Registrar evolución clínica

2.2. Electroceúuticos Integrados y Terapia Híbrida

El porvenir de los extroceúuticos en bioingeniería cutánea es la terapia híbrida, la modulación eléctrica con terapias biológicas.

Se están diseñando suplentes dérmicos que naturalmente son conductores (polímeros dopados con nanopartículas de carbono o grafeno), lo que no solo proporciona soporte físico a la lesión sino que puede mantener un campo eléctrico interno que guía la electrotaxis de células trasplantadas como pueden ser CMM, o fibroblastos y actuar también como biosensores para monitorear la curación. Actualmente se investigan métodos para mejorar la internalización de los exosomas de CMM en células diana de la herida optimizando el efecto paracrino (comunicación celular que activa células cercanas) [64, 65].

Futuro de los exosomas en bioingeniería cutánea: Terapias híbridas y modulación eléctrica

El futuro de la bioingeniería cutánea se orienta hacia **terapias híbridas**, que combinan **suplentes dérmicos avanzados, modulación eléctrica y terapias biológicas** para potenciar la regeneración tisular en heridas crónicas. Esta estrategia integra **soporte estructural, señales bioeléctricas y comunicación celular paracrina** para optimizar la cicatrización.

Suplentes dérmicos conductores

- Se están desarrollando **andamiajes dérmicos conductores, utilizando polímeros dopados con nanopartículas de carbono, grafeno o materiales conductores biocompatibles**.
- **Funciones principales:**
 - Proporcionan **soporte físico** y estructura tridimensional para la migración celular.
 - Mantienen un **campo eléctrico interno**, capaz de **guiar la electrotaxis** de células trasplantadas, como **células madre mesenquimales (CMM) o fibroblastos**, favoreciendo su migración hacia zonas de lesión.
 - Actúan como **biosensores integrados**, permitiendo el monitoreo continuo de parámetros del lecho de la herida, como humedad, actividad eléctrica y respuesta celular, ofreciendo retroalimentación en tiempo real sobre la progresión de la cicatrización.

Modulación eléctrica integrada

- La incorporación de **corrientes eléctricas de baja intensidad** en el andamiaje permite recrear **campos eléctricos fisiológicos**, los cuales:
 - Activan **migración celular dirigida (electrotaxis)**.
 - Estimulan la proliferación y diferenciación de células reproductoras.
 - Potencian la **actividad regenerativa de exosomas** liberados por células madre, aumentando la eficiencia de la señalización paracrina.

Optimización del efecto paracrino de los exosomas

- Los **exosomas de células madre mesenquimales (CMM)** transportan proteínas, ARN y microARN que regulan la proliferación, angiogénesis y síntesis de matriz extracelular en células diana del lecho de la herida.
- Se investigan métodos para mejorar su **internalización** en células receptoras, aumentando la eficiencia de la comunicación paracrina.
- La combinación con **andamiajes conductores y modulación eléctrica** puede potenciar este efecto, guiando los exosomas hacia zonas específicas de la herida y amplificando la regeneración tisular.

Perspectiva clínica

- Esta estrategia **híbrida** busca superar limitaciones actuales de la terapia celular y exosómica, como:
 - Baja retención de células trasplantadas en el lecho de la herida.
 - Distribución irregular de exosomas.
 - Débil señalización paracrina en entornos inflamatorios crónicos.

Al integrar **estructura, bioelectricidad y mensajería celular**, se espera mejorar:

- Velocidad y calidad de la cicatrización.
- Formación de tejido de granulación funcional.
- Restauración de la arquitectura cutánea con menor fibrosis.

El desarrollo de **suplentes dérmicos conductores** y la combinación con **modulación eléctrica y terapias biológicas**, incluyendo exosomas de CMM, representa **el futuro de la medicina regenerativa cutánea**. Estas terapias híbridas ofrecen un enfoque integral, capaz de **sincronizar soporte físico, señalización bioquímica y campos eléctricos para guiar la regeneración celular**, acercando la bioingeniería a aplicaciones clínicas efectivas en heridas crónicas y complejas [64,65].

Evidencia Clínica y Retos

La competencia de la estimulación eléctrica en la curación de heridas está respaldada por ensayos clínicos donde se demuestra que es efectiva reducción el tiempo de curación[66].

A pesar de la evidencia, el uso de esta terapia se enfrenta a la necesidad de establecer protocolos ópticos que decidan la dosis eléctrica ideal para cada tipo de herida y fase de curación [67].

La eficacia de la **Estimulación Eléctrica de Baja Intensidad (LIES)** en el abordaje de heridas complejas se fundamenta en su capacidad para mimetizar y potenciar las corrientes eléctricas endógenas de la piel, conocidas como "corrientes de lesión".

Múltiples ensayos clínicos aleatorizados y metanálisis han corroborado que la aplicación de campos eléctricos externos acelera significativamente la tasa de cierre de las úlceras crónicas en comparación con el cuidado estándar [66]. Este fenómeno se explica a través de la **galvanotaxis** o electrotaxis, un mecanismo biológico mediante el cual células críticas para la reparación —como macrófagos, fibroblastos y queratinocitos— migran de forma dirigida hacia el polo eléctrico del lecho lesional, superando el estado de inactividad celular característico de la cronicidad.

A pesar del robusto cuerpo de evidencia que respalda su beneficio clínico, la implementación sistemática de la LIES en la práctica asistencial se enfrenta a una barrera metodológica: La falta de una **dosimetría eléctrica universalmente aceptada** [67].

Actualmente, el debate académico se centra en la necesidad de establecer **protocolos optimizados** que definan con precisión los parámetros electrofísicos para cada escenario clínico:

- **Polaridad:** Selección de ánodo o cátodo en función de si se busca un efecto antimicrobiano o una fase de epitelización activa.
- **Intensidad y Frecuencia:** Ajuste de los microamperios para maximizar la síntesis de ATP celular sin inducir fatiga o daño tisular.
- **Fase-Especificidad:** Adaptación de la dosis eléctrica según la evolución de la herida (inflamatoria, proliferativa o de remodelación), dado que los requerimientos bioeléctricos del tejido varían durante el proceso de reparación.

4.3. Fotobiomodulación (Láser/LED)

La **fotobiomodulación** o PBM por sus siglas en inglés, es una terapia que utiliza luz de baja intensidad mediante láseres de baja potencia o LED. Es una terapia no invasiva para estimular los procesos biológicos involucrados en la reparación tisular. Esta terapia aplica la absorción de fotones por cromóforos celulares, principalmente citocromo c oxidado, que está en la mitocondria lo que desencadena cascadas bioquímicas potenciando la actividad celular y favoreciendo la cicatrización [68].

El mecanismo de acción de la fotobiomodulación se basa en la estimulación metabólica celular ya que la absorción de luz aumenta la producción de APT dotando de energía a fibroblastos, queratinocitos y células endoteliales que forman tejido de granulación; Regulan la inflamación liberando citoquinas proinflamatorias activando el paso de la fase inflamatoria a la proliferativa; la angiogénesis favorecen la proliferación de células endoteliales y la formación de nuevos vasos sanguíneos, aumentando el aporte de nutrientes celular y oxigenación; La síntesis de colágeno y matriz extracelular estimula a los fibroblastos a producir colágeno lo cual refuerza la integridad estructural de la piel reparada; Se reduce el estrés oxidativo ya que disminuye la producción de especies reactivas de oxígeno, protegiendo las células del daño añadido [69, 70].

Se espera que la fotobiomodulación avance hasta ser posible su uso en dispositivos portátiles y portables para uso domiciliario integrado con sensores que monitoricen la herida, combinándose con terapias celulares y electroceúticos potenciando efectos combinados y generando protocolos personalizados en función de la herida, el paciente y la respuesta biológica, optimizando recursos, resultados y reduciendo tiempos de curación [71].

5. NANOMEDICINA Y DISPOSITIVOS INTELIGENTES

5.1. Vendajes Inteligentes y Sistemas de Monitoreo Integrado

La nanomedicina y los dispositivos inteligentes han innovado la manera en la que se gestionan las heridas crónicas, que siempre han sido un desafío clínico (dado el estancamiento en la curación), ofreciendo soluciones que permiten monitoreo continuo, diagnóstico precoz de complicaciones y liberación controlada de terapias.

5.1.1. Sensores para el Diagnóstico Precoz, vendajes inteligentes o (Smart Bandages)

Estos vendajes inteligentes contienen sensores nanosensibles que detectan cambios fisiológicos en el lugar de la herida (pH, temperatura, niveles de oxígeno y biomarcadores inflamatorios, proteínas interleucina-6 y la metaloproteínasa de matriz-9 se monitorean mediante sensores electroquímicos) parámetros que indican infección o retraso en la cicatrización [72, 73, 74, 75].

Estos sensores permiten prever como evolucionará la lesión, mostrando así como debemos actuar ante ella y reduciendo hospitalizaciones y mejorando resultados clínicos [76, 77]. Poseen una microelectrónica flexible de circuitos impresos y chips de comunicación inalámbrica para transmitir datos a un dispositivo electrónico externo.

Pueden contener sistemas de liberación de fármacos como microcápsulas o reservorios que libran antibióticos, factores de crecimiento o antiinflamatorios cuando los sensores detectan la necesidad.

5.1.2. Integración y Telemedicina

La integración de la nanomedicina en la gestión de heridas crónicas permite el avance de la atención médica optimizando la monitorización y seguimiento del proceso de cicatrización gracias a los vendajes equipados con sensores que no solo detectan parámetros sino que lo envían a plataformas digitales donde el profesional puede analizarlos de forma remota. El perfil del paciente con herida crónica frecuentemente presenta disminución de la movilidad, por lo que es un avance en sus cuidados, posibilitando el seguimiento de la lesión de forma remota y minimizando los ingresos hospitalarios [78, 79].

Impacto clínico

El uso de telemedicina y dispositivos inteligentes en la cura de heridas crónicas ha demostrado:

- Reducción del tiempo de cicatrización.
- Disminución de costos hospitalarios y de visitas médicas.
- Mayor adherencia del paciente al tratamiento y seguimiento remoto seguro [80].

Estos vendajes inteligentes presentan así un avance de gran importancia en la atención de heridas, uniendo diagnóstico precoz, tratamientos adaptados al paciente y seguimiento extrahospitalario lo que mejora los resultados clínicos y la calidad de vida del paciente.

En conjunto, la **integración de la telemedicina con vendajes inteligentes** representa un avance clave en la atención de heridas crónicas, combinando diagnóstico precoz, tratamiento adaptativo y seguimiento remoto eficiente, lo que mejora significativamente los resultados clínicos y la calidad de vida del paciente.

5.2. Nanomateriales en la Lucha contra el Biofilm y la Inflamación

Las heridas crónicas como hemos mencionado, representan un gran desafío dado al mantenimiento de una fase de inflamación, debido a factores como inflamación, hipoxia o exceso de proteasas que forman biofilms bacterianos que actúan como barrera física y química para el tratamiento tradicional con antibióticos o antisépticos [81]. La nanomedicina y los dispositivos inteligentes nos ofrecen materiales que son capaces de penetrar y deestructurar esos biofilms de los que hablabamos, además nos obsequia con la capacidad de monitorizar y liberar de forma controlada las terapias que precise dicha lesión, lo que nos favorecerá la cicatrización [82].

Las **heridas crónicas**, como se ha mencionado previamente, constituyen un desafío clínico de gran envergadura, en gran parte debido a la **persistencia de la fase inflamatoria**. Esta prolongación del estado inflamatorio está mediada por múltiples factores, incluyendo **inflamación sostenida, hipoxia local, exceso de proteasas** y, de manera particularmente relevante, la **formación de biofilms bacterianos**. Estos biofilms no solo proporcio-

nan una barrera física que protege a los microorganismos del entorno hostil, sino que también generan una barrera química, secretando exopolisacáridos, enzimas y metabolitos que disminuyen la eficacia de antibióticos y antisépticos convencionales [81]. Como consecuencia, las heridas crónicas se vuelven resistentes a los tratamientos tradicionales y presentan una **cicatrización lenta o interrumpida**.

En este contexto, la **nanomedicina** y el desarrollo de **dispositivos inteligentes** representan herramientas innovadoras con un potencial significativo para superar estas limitaciones. Los **nanomateriales**, diseñados a escala molecular o submicrométrica, son capaces de **penetrar en la matriz del biofilm**, desestructurando su arquitectura y neutralizando las defensas químicas de las bacterias. Esta capacidad permite una **eliminación más eficaz de la carga bacteriana** y facilita la acción de los agentes antimicrobianos.

Adicionalmente, los **dispositivos inteligentes** integrados en vendajes o matrices de liberación controlada proporcionan funcionalidades avanzadas, tales como:

- **Liberación controlada y localizada de fármacos, factores de crecimiento o agentes regenerativos**, adaptándose a las necesidades específicas de cada herida.
- **Monitoreo en tiempo real del microambiente de la herida**, incluyendo parámetros como pH, temperatura, humedad, actividad bacteriana o biomarcadores inflamatorios.
- **Adaptación dinámica de la terapia**, permitiendo ajustar la dosis, frecuencia o tipo de agente terapéutico según la evolución de la lesión y la respuesta del tejido.

Estas innovaciones no solo **superan las barreras físicas y químicas impuestas por los biofilms**, sino que también **potencian la regeneración tisular**, favoreciendo la angiogénesis, la migración de fibroblastos y queratinocitos, y la síntesis de matriz extracelular. En conjunto, la aplicación de **nanomedicina y dispositivos inteligentes** ofrece un enfoque **más preciso, personalizado y eficiente**, que puede reducir significativamente los tiempos de cicatrización y mejorar los resultados clínicos en heridas crónicas [82].

5.2.1. Nano Apósitos Antimicrobianos

Cuando hablamos de nanoapósitos antimicrobianos nos referimos a apósitos con nanopartículas que poseen propiedades bactericidas (plata, óxido de zinc, cobre y nanopartículas llenas de antibióticos). Son eficaces contra bacterias resistentes e incluso biofilms maduros por su alta capacidad para generar especies reactivas de oxígeno y entrar en estructuras complejas [83].

El uso de nanopartículas con plata ha demostrado ser capaz de romper membranas bacterianas mediante stress oxidativo, conseguir una penetración profunda del biofilm rompiendo su matriz extracelular y prestando una acción antiinflamatoria que reduce citocinas como *TNF-α* e *IL-1β* [84, 85].

A diferencia de los antibióticos sistémicos, que suelen atacar una única ruta metabólica bacteriana, las nanopartículas metálicas (Ag, ZnO, Cu) emplean un **ataque multifactorial**:

1. **Generación de Especies Reactivas de Oxígeno (ROS):** Las *NPs* catalizan la formación de radicales libres (como el peróxido de hidrógeno). Este estrés oxidativo masivo daña irreversiblemente las proteínas, los lípidos de la membrana y el *ADN* de los patógenos.
2. **Disrupción de la Membrana Plasmática:** Las nanopartículas de plata (*AgNPs*), debido a su carga y tamaño, se anclan a la pared celular bacteriana, alterando su permeabilidad y provocando la lisis (ruptura) de la célula.
3. **Penetración del Biofilm Maduro:** El biofilm es una estructura defensiva con una matriz extracelular (*EPS*) que los antibióticos no pueden atravesar. Las nanopartículas, por su tamaño infinitesimal, logran difundirse a través de los canales de agua del biofilm, destruyéndolo desde el interior.

5.2. El Rol Específico de las Nanopartículas de Plata (*AgNPs*)

El uso de plata a escala nano ha demostrado beneficios que van más allá de la simple eliminación de bacterias [84]:

- **Efecto Antiinflamatorio Selectivo:** Las *AgNPs* actúan modulando la respuesta inmune local. Se ha observado una reducción significativa en la expresión de citoquinas proinflamatorias como el *TNF-α* (Factor de Necrosis Tumoral alfa) y la *IL-1β* (Interleucina 1 beta).
- **Aceleración de la Epitelización:** Al disminuir la carga inflamatoria y el estrés oxidativo en las células del huésped (a dosis controladas), se favorece que los queratinocitos recuperen su capacidad de migración.

5.3. Ventajas frente a Terapias Convencionales

Para tu discusión o conclusiones, puedes destacar que estos nanoapósitos ofrecen:

- **Eficacia contra cepas multirresistentes:** Son efectivos contra bacterias como el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (*MRSA*).
- **Baja toxicidad sistémica:** Al ser de aplicación tópica y liberación controlada, el riesgo de argiria o daño a órganos internos es mínimo comparado con la medicación oral.
- **Menor frecuencia de curas:** La liberación sostenida de iones metálicos prolonga la actividad antimicrobiana, lo que reduce la manipulación de la herida y el coste de enfermería.

5.2.2. Nanovesículas para Liberación Controlada de Factores de Crecimiento

Las nanovesículas (como liposomas, niosomas o exosomas) son sistemas de liberación controlada (que encapsulan y protegen los factores de crecimiento, transportándolos de manera eficiente al lecho de la herida).

Al controlar los factores de crecimiento (como el factor de crecimiento epidérmico) o el factor de crecimiento de las plaquetas, estos sistemas gestionan las fases de curación acelerando la proliferación celular y activando el tejido de granulación.

Las nanovesículas nos ofrecen ventajas frente a los factores de crecimiento (FCs) libres, por ejemplo:

- El lecho de una herida crónica presenta muchas enzimas proteolíticas debido a que la inflamación es continua, y estas enzimas destruyen las proteínas terapéuticas como FCs, la nanovesícula actúa así como escudo protector, manteniendo la estructura del FCs y permitiendo que esté vivo el tiempo suficiente para interactuar con las células objetivo. [86]
- Para la curación los FCs tienen que actuar durante mucho tiempo estimulando continuamente la proliferación y migración celular, una inyección o aplicación tópica causa un pico alto pero de corta duración, sin embargo, los sistemas de liberación basados en nanovesículas están diseñados para una liberación prolongada ofreciendo una concentración terapéutica óptima y constante en la herida promoviendo así una regeneración más eficaz [87].
- En una herida crónica la matriz extracelular está desorganizada y los residuos celulares limitan que los FCs libres lleguen a células profundas. El tamaño nanométrico permite que estas lleguen a estructuras más profundas y complejas. Cabe añadir, que facilitan la capacitación mediada por receptores ya que imitan membranas biológicas [88].
- Esta es una ventaja específica de las nanovesículas derivadas de células (como los exosomas o vesículas extracelulares de células madre mesenquimales). A diferencia de los FCs purificados, que solo aportan una señal específica, los exosomas contienen naturalmente una mezcla compleja de lípidos, proteínas, ARN y factores inmunomoduladores. Al liberarse en la herida, no solo entregan el FC encapsulado, sino que también modulan la respuesta inmune local, reduciendo la inflamación crónica y promoviendo el cambio hacia la fase proliferativa de la curación, un efecto sinérgico que los FCs libres no pueden ofrecer [89].

5.3. Bioimpresión 3D y el Futuro de la Ingeniería de Tejidos

La bioimpresión 3D representa una tecnología de fabricación que utiliza materiales biológicos. Depositando capa por capa biomateriales, células vivas y biofármacos, con el fin de crear estructuras funcionales que copian los tejidos biológicos naturales. Su objetivo así, es reemplazar o reparar tejidos y órganos [90].

5.3.1. Proceso y Componentes del "Bioink"

El bioink es biotinta, material funcional central en este tipo de impresión 3D, formado por hidrogeles biocompatibles que encapsulan células vivas, moléculas bioactivas o factores de crecimiento en ocasiones. Estos hidrogeles sirven como matriz provisional manteniendo la viabilidad celular

tras el proceso de impresión, poseyendo así propiedades que aseguran la supervivencia y la integridad estructural de la célula impresa [90].

El bioink normalmente consta así, de dos elementos principales: Células vivas (que pueden ser autólogas del propio paciente o endoteliales) dependiendo de lo que se busque replicar y de un Hidrogel, que actúa como componente estructural o matriz, como hemos mencionado antes [91].

Los biomateriales pueden ser naturales, como alginato, gelatina, colágeno o fibrina, o sintéticos como polietilenglicol o plurónicos.

El proceso de impresión consta de tres pasos, pre-impresión (se recogen datos mediante resonancia o TAC y se realiza el diseño en 3D), impresión (la bioimpresora deposita el bioink capa por capa), post impresión (proceso al que se somete para madurar y reticular solidificando el hidrogel, adecuando el medio para que las células se diferencien y formen el tejido funcional) [91].

5.3.2. Aplicaciones y Retos Actuales

La bioimpresión 3D en heridas crónicas permite imprimir (incluso sobre la propia herida, in situ) estructuras personalizadas adaptadas a la forma de la herida promoviendo un entorno regenerativo [93].

En quemaduras extensas y heridas crónicas, se crean capas de piel con epidermis y dermis creando así, piel bioimpresa.

Nos permite imprimir también andamios de células madre y factores de crecimiento que promueven la regeneración de la herida.

Utilizar impresoras portátiles nos permite también imprimir en el lecho de la herida, rellenando con células y materiales biológicos de forma precisa y adaptada a cada caso [94].

A pesar del potencial, persisten desafíos técnicos y biológicos [95,93]:

- Viabilidad celular durante la impresión, se precisa mucha resolución para replicar el tejido natural sin dañar las células mientras se imprime (estrés mecánico).
- Optimización del bioink los materiales y procesos deben ser probados para cumplir normativa de eficacia y seguridad clínica.
- Integración vascular y funcional a largo plazo, esencial para asegurar nutrición y supervivencia del tejido regenerado. Es el mayor reto, crear una red vascular funcional dentro del tejido impreso para que siga nutriendo y administrando oxígeno evitando la necrosis.

5.3.3. Hidrogeles Inyectables y Biomateriales 4D

Cuando hablamos de bioimpresión 4D hablamos de un concepto más allá, una evolución del bioink hasta sistemas más dinámicos e inteligentes. Dotando a estos la

capacidad de cambiar de forma, o función en respuesta a estímulos ambientales o fuerzas mecánicas. Construyendo así estructuras que se transforman después de la impresión respondiendo, de forma única, al ambiente biológico [96].

Actualmente estos biomateriales son exploratorios, aunque representan el futuro de la ingeniería de tejidos, donde un apósito evoluciona con la herida potenciando la regeneración activa, modulando los procesos biológicos, disminuyendo el tiempo de curación, el riesgo de infección, y así el dolor y malestar del paciente [97].

Cuando hablamos de biofabricación avanzada en una cuarta dimensión añadimos el tiempo como una nueva dimensión, sonde los biomateriales dejan de ser soportes pasivos para convertirse en actores biológicos.

La **bioimpresión 4D** representa un salto cualitativo respecto a la impresión 3D convencional. Mientras que la tecnología 3D se limita a la creación de estructuras estáticas y rígidas, la 4D introduce el **tiempo** como una variable funcional. Este concepto se basa en el empleo de **biomateriales inteligentes** o "estímulo-respuesta" que, tras ser impresos, tienen la capacidad de evolucionar morfológica o funcionalmente al entrar en contacto con el microambiente de la herida [96].

A diferencia del *bioink* tradicional, los materiales utilizados en 4D son capaces de detectar cambios sutiles en el lecho lesional y reaccionar de forma autónoma. Los estímulos que activan esta transformación pueden ser:

- **Físicos:** Cambios de temperatura corporal o variaciones en la hidratación del tejido.
- **Químicos:** Alteraciones en el **pH del exudado** (indicador de infección) o variaciones en la concentración iónica.
- **Biológicos:** Respuesta a la presencia de enzimas específicas, como el exceso de **Metaloproteinasas (MMPs)** o citoquinas proinflamatorias.

En el contexto de las heridas crónicas, la bioimpresión 4D permite diseñar apósitos que no son meras coberturas, sino sistemas de **regeneración activa**. Pasando a lo que llamamos el apósito dinámico, del soporte a la modulación activa. Esta "evolución" del apósito con la herida se manifiesta en varias etapas:

1. **Adaptación Morfológica:** El apósito puede contraerse o expandirse según la retracción de los bordes de la herida,

manteniendo siempre un contacto íntimo con el lecho y eliminando espacios muertos donde podría proliferar el biofilm.

2. **Liberación Programada (Drug Delivery):** Al detectar un aumento de la carga bacteriana (cambio de pH), el biomaterial puede modificar su porosidad para liberar agentes antimicrobianos o factores de crecimiento solo cuando la herida lo demanda [97].
3. **Guía de Mecanotransducción:** El material puede ejercer fuerzas mecánicas controladas sobre los fibroblastos y queratinocitos, estimulando su migración y diferenciación mediante señales físicas, acelerando así el cierre de la lesión.

Aunque esta tecnología se encuentra actualmente en fase exploratoria, su potencial clínico es disruptivo. Un apósito bioimpreso en 4D que "siente" y "responde" a la herida permite:

- **Reducción de la cronicidad:** Al modular los procesos biológicos en tiempo real, se evita el estancamiento en la fase inflamatoria.
- **Disminución del dolor:** Al adaptarse perfectamente a la anatomía y reducir la frecuencia de cambios de apósito, se minimiza el trauma mecánico sobre el tejido de granulación.
- **Sostenibilidad del sistema:** La precisión de estos sistemas disminuye el riesgo de infección y el tiempo total de enfermería, impactando directamente en la eficiencia económica del sistema de salud.

Una gran combinación de terapias sería LIES y BIOIMPRESIÓN ya que si la **LIES** (Estimulación Eléctrica) activa las células, la **Bioimpresión 4D** construye el entorno perfecto para que esas células trabajen de forma óptima.

La integración de la bioimpresión 4D y la terapia de estimulación eléctrica representa el paradigma de la **curación proactiva**. Mientras que la LIES actúa como un catalizador biológico que reactiva la motilidad celular y el metabolismo del queratinocito y el fibroblasto, la bioimpresión 4D proporciona la infraestructura dinámica necesaria para que dicho esfuerzo celular no sea neutralizado por el ambiente hostil de la cronicidad.

Esta sinergia permite pasar de una medicina de "espera y observación" a una de **"intervención y modulación"**, donde el apósito deja de ser una barrera pasiva para convertirse en un dispositivo biosensible que:

1. **Siente** las necesidades moleculares de la herida (vía biomateriales 4D).
2. **Actúa** sobre la fisiología celular (vía señales eléctricas).
3. **Evoluciona** en tiempo real hacia el cierre definitivo de la lesión.

Tabla de Materiales para Bioimpresión 4D.

Material Base	Estímulo de Activación	Aplicación en Heridas
Hidrogeles de Quitosano	Variaciones de pH	Liberación controlada de antibióticos.
Polímeros Térmicos (PNIPAM)	Temperatura corporal	Cambio de forma para adaptarse al lecho.
Hidrogeles Enzimáticos	Concentración de MMPs	Degradación programada y liberación de colágeno.

6. PERSPECTIVAS FUTURAS: SISTEMAS DE BIOFEEDBACK Y CURACIÓN AUTÓNOMA

El desafío actual de la dosimetría eléctrica y la personalización del tratamiento encuentra una solución prometedora en la convergencia de las tecnologías expuestas. La tendencia futura apunta hacia el desarrollo de **apósitos inteligentes con sistemas de biofeedback en tiempo real**.

6.1. La Integración Sensorial y Terapéutica

Se postula la creación de dispositivos híbridos donde la **bioimpresión 4D** no solo actúe como soporte, sino como una interfaz biosensora. Estos sistemas serían capaces de:

- **Monitorización Continua:** Sensores integrados en el nanoapósito detectarían variaciones en el pH, la temperatura y la carga de Metaloproteinasas (MMPs).
- **Modulación Adaptativa de la LIES:** Mediante algoritmos de control, el dispositivo ajustaría automáticamente la intensidad y polaridad de la **estimulación eléctrica** en función de la fase detectada (ej. mayor intensidad en fase de desbridamiento y cambio de polaridad para favorecer la epitelización).
- **Liberación de Precisión:** La activación de los **exosomas** y nanopartículas se produciría de forma selectiva, disparada por el propio estado fisiológico de la herida, evitando la saturación del lecho lesional.

6.2. Hacia una Clínica de Precisión en el Cuidado de Heridas

Este enfoque multimodal resolvería la actual falta de protocolos universales, transformando la LIES de una terapia de parámetros fijos a una **terapia dinámica y personalizada**. La implementación de estos sistemas autónomos permitiría:

1. **Reducir la variabilidad inter-observador:** Minimizando el error humano en la elección del tratamiento.
2. **Garantizar la continuidad terapéutica:** El apósito "trabaja" las 24 horas del día, ajustándose a los ritmos circadianos de regeneración del paciente.
3. **Eficiencia de Recursos:** Al actuar solo cuando es necesario, se maximiza la vida útil del material y se optimiza el tiempo de intervención de enfermería, consolidando el beneficio económico para el sistema sanitario analizado anteriormente.

CONCLUSIONES

Las **heridas crónicas** constituyen un desafío sanitario de alta complejidad, no solo por su manifestación local en la piel y tejidos subyacentes, sino también por su implicación en **alteraciones sistémicas, la disminución de la calidad de vida del paciente y el consumo elevado de recursos sanitarios**. Su estudio ha revelado que la cronicidad no depende de un único factor, sino que es el resultado de un **estancamiento biológico multifactorial**, en el que confluyen **inflamación persistente, desequilibrio proteolítico,**

presencia de biofilm bacteriano, estrés oxidativo y senescencia celular, entre otros. Esta comprensión fisiopatológica explica por qué los abordajes tradicionales, basados únicamente en el cuidado local de la herida, suelen ser insuficientes, y subraya la necesidad de avanzar hacia **estrategias terapéuticas más activas, regenerativas y adaptadas a las características individuales de cada paciente**.

En las últimas décadas, se ha evidenciado que las **terapias biológicas y celulares** representan un cambio de paradigma en el tratamiento de estas lesiones. Entre estas se incluyen:

- **Bioterapias clásicas**, como la terapia larval, que facilita el **desbridamiento selectivo y la limpieza biológica del tejido necrosado**, promoviendo un microambiente favorable para la cicatrización.
- **Factores de crecimiento recombinantes**, como *EGF*, *VEGF* y *FGF*, que modulan la **proliferación y migración celular, angiogénesis y síntesis de matriz extracelular**, reactivando mecanismos fisiológicos de reparación que se encuentran bloqueados en heridas crónicas.
- **Concentrados plaquetarios (PRP, L-PRF) y células madre mesenquimales (CMM)**, que actúan mediante **secreción de factores paracrinós, exosomas y moléculas bioactivas**, promoviendo la regeneración tisular y la restauración de un microambiente biológicamente activo.
- **Sustitutos dérmicos y membranas biológicas**, que proporcionan **soporte estructural y funcional**, favoreciendo la migración celular, la deposición de matriz y la epitelización.

Estas estrategias buscan, de manera conjunta, **restaurar el equilibrio fisiológico del microambiente de la herida**, estimulando los procesos de **desbridamiento, proliferación, angiogénesis y remodelación** que se encuentran alterados en la cronicidad.

De manera complementaria, diversas **tecnologías físicas** han demostrado eficacia como moduladores del entorno biológico de la herida:

- La **terapia de presión negativa** mejora la perfusión local, elimina exudados y detritos, y favorece la formación de tejido de granulación.
- La **estimulación eléctrica de baja intensidad (LIES)** guía la migración celular y potencia la actividad de factores de crecimiento.
- La **fotobiomodulación** promueve la angiogénesis, la proliferación de fibroblastos y la reducción del estrés oxidativo local.

La combinación de estas tecnologías con terapias biológicas constituye una **estrategia sinérgica**, donde los estímulos físicos potencian la acción de los factores celulares y moleculares, acelerando la cicatrización y reduciendo la cronicidad.

El desarrollo de **suplentes dérmicos conductores, nanomedicina, vendajes inteligentes, monitorización**

remota y bioimpresión 3D y 4D proyecta un escenario en el que la curación de heridas será **dinámica, predictiva y altamente individualizada**. Entre los avances más prometedores se incluyen:

- **Andamiajes conductores** capaces de generar campos eléctricos internos que guían la migración de células trasplantadas y mejoran la internalización de exosomas, potenciando la comunicación paracrina.
- **Biosensores integrados**, que permiten un seguimiento continuo del estado de la herida, controlando parámetros como humedad, pH, temperatura y actividad bioeléctrica.
- **Plataformas de bioimpresión** capaces de depositar células, biomateriales y factores de crecimiento de manera precisa, recreando la arquitectura tisular de la piel.

Estas innovaciones representan la **convergencia entre biología regenerativa, ingeniería y tecnología**, abriendo la puerta a tratamientos personalizados que puedan adaptarse a la fisiopatología específica de cada herida y paciente.

Aunque la implementación de estas terapias representa **una inversión inicial elevada**, es fundamental considerar el **coste-beneficio a largo plazo**. La aceleración de la cicatrización, la reducción de complicaciones infecciosas, la disminución de hospitalizaciones y la menor frecuencia de curas podrían traducirse en un **ahorro significativo para los sistemas públicos de salud**, como el español. Además, más allá del impacto económico, estas estrategias tienen un efecto directo en la **dignidad, funcionalidad y autonomía del paciente**, aspectos fundamentales en la valoración de la calidad de vida.

En conjunto, la evidencia disponible sugiere que el futuro del manejo de heridas crónicas está orientado hacia **estrategias integrales, regenerativas y personalizadas**, que combinan **terapias biológicas, células madre, andamiajes avanzados y tecnologías físicas**. Este enfoque multidisciplinar no solo promete **mejorar los resultados clínicos y acortar los tiempos de cicatrización**, sino también **optimizar los recursos sanitarios y devolver al paciente funcionalidad y calidad de vida**, consolidando un modelo de atención más eficiente, humano y sostenible.

"El futuro de la enfermería de heridas no reside en apósitos más absorbentes, sino en sistemas capaces de dialogar con la biología de la lesión, transformando el lecho de la herida de un entorno de cronicidad estática en uno de regeneración activa guiada por la tecnología."

BIBLIOGRAFÍA

1. Urgo Medical. Heridas crónicas que no cicatrizan: Tratamiento. Urgo Medical [Internet]. 2025 Jun 10 [citado 2025 Dic 10]. Disponible en: <https://urgomedical.es/blog/informacion/tratamiento-de-heridas-cronicas-no-cicatrizan/>
2. García-Bermejo B, Arreguín-Sánchez A, Zayas-Villarruel A. Avances en la cicatrización de heridas crónicas: Aplicación de factores de crecimiento, biomateriales y terapias regenerativas. RECIMUNDO. 2025;9(1):10-20.
3. Parra-Barrera A. Medicina regenerativa para úlceras crónicas: Aplicación cutánea de células troncales mesenquimales de Gelatina de Wharton. Rev Mex Angiol. 2019;36(2):101-10.
4. Mutah AA, et al. A review of wearable electroceutical devices for chronic wound management. Electronics (MDPI). 2025;14(7):1376.
5. Abuhamad AY, et al. Application of 3D-printed bioinks in chronic wound healing: A scoping review. Polymers. 2024;16(17):2456.
6. Montero E. Papel del plasma rico en plaquetas (PRP) en el tratamiento de las úlceras cutáneas crónicas. Dermatol Rev Mex. 2015;59(1):15-21.
7. Vecin NM, et al. Skin substitutes as treatment for chronic wounds. Front Med (Lausanne). 2023;10:1154567.
8. Margolis DJ, Mitchell SA, Frangos S. Sustitutos de piel poliméricos para el tratamiento de úlcera en pie diabético. Rev Med Invest. 2015;3(1):21-5.
9. Atiyeh BS, Costagliola M, Hayek SN. Role of basic fibroblast growth factor (bFGF) in the treatment of chronic wounds. Int Wound J. 2009;6(6):467-73.
10. Villalba-Aguilar C, et al. Comparative efficacy of negative pressure wound therapy: systematic review. J Clin Med. 2025;14(22):8051.
11. Fang Y, et al. Smart dressings for chronic wound management: An updated review. Mater Today Bio. 2024;24:100917.
12. Dantas E, Soares I, Medeiros V. Efficacy and safety of electrical stimulation in chronic wound healing: A systematic review and meta-analysis. Int Wound J. 2024;21(4):e12918.
13. Peng Q, et al. Advancing chronic wound healing through electrical stimulation. Adv Healthc Mater. 2025; [Epub ahead of print].
14. García-Romero MT, et al. Uso de plasma rico en plaquetas para cicatrización de úlceras crónicas de miembros inferiores. Actas Dermosifiliogr. 2014;105(3):286-93.
15. Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Una nueva nanomedicina contribuirá a la regeneración del tejido de las úlceras de pie diabético. CSIC [Internet]. 2014 Nov 12 [citado 2025 Dic 10]. Disponible en: <http://www.csic.es/es/actualidad-del-csic/una-nueva-nanomedicina-contribuirá-la-regeneración-del-tejido-de-las-úlceras-de-pie-diabetico>
16. Caldera Ramos M. Revisión de estudios experimentales enfocados a la prevención y tratamiento de las úlceras por presión en pacientes diabéticos. Diplomado en Salud Pública. Extremadura Salud. 2017.
17. Weng T, Zhang Z, Hu P, Huang P. 3D bioprinting for skin tissue engineering: Current status and perspectives. Acta Biomater. 2021;124:40-52.

18. Universidad de Granada. Diseñan un biogel que acelera la cicatrización de las heridas en la piel. UGR [Internet]. 2025 May 6 [citado 2025 Dic 10]. Disponible en: <https://www.ugr.es/universidad/noticias/disenan-un-biogel-que-acelera-cicatrizacion-heridas-piel>
19. Preevid. Plasma rico en plaquetas en el tratamiento de heridas crónicas. MurciaSalud [Internet]. 2023 [citado 2025 Dic 10]. Disponible en: <https://www.murciasalud.es/preevid/25433>
20. Ramírez H, Valdés V. Plasma rico en plaquetas en el tratamiento de las úlceras de las extremidades inferiores. *Rev Soc Esp Med Estet.* 2018;13(45):45-50
21. Marx RE. Platelet-rich plasma: Evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62(4):489-96.
22. Anitua E, Andía I, Ardanza B, et al. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost.* 2004;91(1):4-15.
23. Foster TE, Puskas BL, Mandelbaum BR, et al. Platelet-rich plasma: From basic science to clinical applications. *Am J Sports Med.* 2009;37(11):2259-72.
24. Martínez-Zapata MJ, Martí-Carvajal AJ, Solà I, et al. Autologous platelet-rich plasma for treating chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(5):CD006899.
25. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part IV: Clinical effects on tissue healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;101(3):e56-60.
26. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;101(3):e37-44.
27. Sánchez M, Anitua E, Azofra J, et al. Comparison of surgically repaired Achilles tendon tears using platelet-rich fibrin matrices. *Am J Sports Med.* 2007;35(2):245-51.
28. Roffi A, Filardo G, Assirelli E, et al. Platelet-rich plasma: The choice of activation method affects the release of bioactive molecules. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2013;3(4):249-54.
29. Veves A, Falanga V, Armstrong DG, et al. PDGF promotes healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care.* 1998;21(5):822-7.
30. Veves A, Falanga V, Armstrong DG, et al. Graftskin, a human skin equivalent, is effective in the management of diabetic foot ulcers: Results of a prospective randomized multicenter clinical trial. *Diabetes Care.* 2001;24(2):290-5.
31. Barrientos S, Stojadinovic O, Golinko MS, et al. Growth factors and cytokines in wound healing. *Wound Repair Regen.* 2008;16(5):585-601.
32. Spiteri M, Liu L, Pollock R, et al. Recombinant growth factors in wound healing: A review. *J Wound Care.* 2019;28(Sup10):S4-S12.
33. Pittenger MF, Discher DE, Péault BM, Phinney DG, Hare JM, Caplan AI. Mesenchymal stem cell perspective: Cell biology to clinical progress. *NPJ Regen Med.* 2019;4:22.
34. Murphy MB, Moncivais K, Caplan AI. Mesenchymal stem cells: Environmentally responsive therapeutics for regenerative medicine. *Exp Mol Med.* 2013;45:e54.
35. Baksh D, et al. Isolation and characterization of bone marrow stromal cells. *Methods Mol Biol.* 2004; 258: 125-132.
36. Dominici M, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy.* 2006; 8(4): 315-317.
37. Harrell CR, Fellabaum C, Markovic BS, Arsenijevic A, Volarevic V. Exosomes as New Tool in Regenerative Medicine. *Biomed Pharmacother.* 2020;131:110777.
38. Farina NH, et al. Exosomes from mesenchymal stem cells stimulate angiogenesis via VEGF and the miR-17-92 cluster. *Stem Cell Res Ther.* 2018;9:1-13.
39. Atala A, Lanza R. Principles of Tissue Engineering. 4th ed. Academic Press; 2014.
40. Metcalfe AD, Ferguson MW. Skin scarring: a disease of abnormal wound healing. A review. *Wound Repair Regen.* 2007; 15 Suppl 1: S14-23.
41. Halim AS, et al. Biologic and synthetic skin substitutes: An update. *Burns.* 2010; 36(7): 975-987.
42. Niknejad H, Peirovi H, Jorjani M, et al. Properties of the amniotic membrane for potential use in tissue engineering. *Eur Cell Mater.* 2008;15:88-99.
43. Parolini O, Alviano F, Bagnara GP, et al. Concise review: Isolation and characterization of cells from human term placenta: Outcome of the first international workshop on placenta-derived stem cells. *Stem Cells.* 2008;26(2):300-311.
44. Toda A, Okabe M, Yoshida T, et al. The potential of amniotic membrane/amnion-derived cells for regeneration of skin and corneal epithelium. *Stem Cells.* 2007;25(4):918-928.
45. Subramanian G, Lalitha P, Chennakesavulu K. Amniotic membrane: A novel biological dressing in burns and chronic wounds. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2011;64(6): 815-822.
46. Zelen CM, Serena TE, Dinh MT, et al. A prospective, randomised, controlled, multi-centre trial comparing the efficacy of a tissue-engineered bio-absorbable matrix to standard wound care in the treatment of diabetic foot ulcers. *Int Wound J.* 2016 Feb;13(1):127-135.
47. Debels H, Hamdi M, Abberton K, Morrison W. Dermal Matrices and Bioengineered Skin Substitutes: A Critical Review of Current Options. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2015;3(1):e284.

48. MacNeil S. Progress and opportunities for tissue-engineered skin. *Nature*. 2007;445:874–80.
49. Harrell CR, et al. Exosomes as New Tool in Regenerative Medicine. *Biomed Pharmacother*. 2020;131:110777.
50. Houghton PE, Schadlu R. Efficacy of electrical stimulation therapy for the treatment of chronic wounds. *Chronic Wound Care Manag Res*. 2017;4:115–26.
51. Ormazabal Aznárez E. Abordaje de heridas crónicas mediante terapia de presión negativa [Internet]. Universidad Pública de Navarra; 2022.
52. Llamas Fernández S. Actualización de los resultados de la Terapia de Presión Negativa: Revisión Sistemática [Internet]. Nure Investigación; 2025.
53. Argenta PA, Morykwas MJ, Menger MD. Vacuum-assisted closure: A new method for treating wounds. *Ann Plast Surg*. 1997 Jun;38(6):553–62.
54. Jorgensen F. Smart NPWT: A New Era in Wound Healing. *Wound Pract Res*. 2019;27(1):16–23.
55. Ramírez M, Castro L, Herrera S. TPN con instilación en el tratamiento de infecciones profundas: Experiencia en un centro de trauma. *Cirugía Plástica Ibero-Latinoamericana*. 2017;43(2):147–154.
56. Torres A, Vargas F. Manejo del abdomen abierto mediante terapia de presión negativa: Revisión de la literatura. *Cirugía Española*. 2018;96(3):153–160.
57. Galiana Erades P. Eficacia del tratamiento por electroestimulación en úlceras y heridas crónicas. Universidad Miguel Hernández de Elche; 2023. Disponible en: <https://dspace.umh.es/handle/11000/30280>
58. Nuccitelli R. A role for endogenous electric fields in wound healing. *Curr Top Dev Biol*. 2003;58:251–291.
59. Hille B. Ion channels of excitable membranes. 3rd ed. Sunderland, Mass: Sinauer Associates; 2001. p. 11–45.
60. Zhao M. Electrical fields in wound healing: A new direction to close an old gap. *Wound Repair Regen*. 2007; 15(4): 499–506.
61. Reid B, et al. Galvanotaxis of skin cells is directed by the tissue electric field. *J Cell Physiol*. 2005; 203(1): 110–118.
62. Levin M. Bioelectric signaling and cell fate in the vertebrate embryo. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014; 5(5): a019058.
63. Thapa A, et al. Electrical stimulation for chronic wound healing: A review of recent advances. *Bioelectrochemistry*. 2021; 141: 107873.
64. Huang C, et al. Electrically conductive hydrogels for biomedical applications. *Adv Sci (Weinh)*. 2019; 6(21): 1900984.
65. Deng Z, et al. Electrically triggered release of exosomes from engineered cell membrane-derived vesicles for enhanced nerve regeneration. *ACS Nano*. 2022; 16(11): 18919–18931.
66. Gardner SE, et al. Electrical stimulation for treating pressure ulcers, venous ulcers, and diabetic ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (3): CD006386.
67. Ojingwa JC, Hardt NS. A review of the physiology, clinical, and biomedical applications of the electric field in wound healing. *J Burns Wounds*. 2203; 2: 7.
68. Chung H, Dai T, Sharma SK, Huang YY, Carroll JD, Hamblin MR. The Nuts and Bolts of Low-Level Laser (Light) Therapy. *Ann Biomed Eng*. 2012;40:516–533. (pubmed.ncbi.nlm.nih.gov)
69. Hamblin MR. Mechanisms and applications of the anti-inflammatory effects of photobiomodulation. *AIMS Biophys*. 2017;4(3):337–361. (pmc.ncbi.nlm.nih.gov)
70. Bjordal JM, Lopes-Martins RA, Iversen VV. A randomized, placebo-controlled trial of low-level laser therapy for activated Achilles tendinitis with microdialysis measurement of lactate. *Photomed Laser Surg*. 2006;24:241–247. (pubmed.ncbi.nlm.nih.gov)
71. Fonseca AS, et al. Photobiomodulation in wound healing: a systematic review. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*. 2020;38:375–386. (pubmed.ncbi.nlm.nih.gov)
72. Mostafalu P, et al. A wearable wound monitoring system with integrated flexible sensors. *Adv Mater*. 2018;30(4):1703630.
73. Wang C, et al. Flexible electronics for wound monitoring. *Nat Rev Mater*. 2020;5:71–90.
74. Yetisen AK, et al. Nanotechnology in wound management: Sensor-based monitoring and controlled drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*. 2014;84:100–17.
75. Hu X, et al. Electrochemical sensors for wound biomarker detection. *Biosens Bioelectron*. 2021;190:113400.
76. Li X, et al. Smart wound dressings: A review of sensing, monitoring, and drug delivery strategies. *Int J Nanomedicine*. 2020;15:7339–59.
77. Sinha A, et al. Telemedicine-based remote wound monitoring using smart dressings. *J Wound Care*. 2019;28(Sup9):S4–S12.
78. Mostafalu P, et al. A wearable wound monitoring system with integrated flexible sensors. *Adv Mater*. 2018;30(4):1703630.
79. Zhao X, et al. Smart wound dressings for monitoring and treatment of chronic wounds. *Adv Healthc Mater*. 2019;8(1):1801002.
80. Boateng JS, et al. Wound healing dressings and drug delivery systems: a review. *J Pharm Sci*. 2008;97(8):2892–923.
81. Mostafalu P, Yue X, Santoro B, et al. A fully integrated flexible wireless sensor array for continuous monitoring of wound healing and drug delivery. *Small*. 2018;14(1):1703081.

82. Yue J, Goudy K, He Q. Smart bandaging for timely detection and management of chronic wounds. *ACS Nano*. 2021;15(3):3989-4008.
83. Molina-Nuevas V, Serrano-Ortega S, García-Molina C, Gómez-Barquero A, Ruiz-García A, Lajo-Martínez J, et al. Conveniencia del uso de la plata en el tratamiento local de heridas crónicas y quemaduras: Revisión narrativa. *Rev Enferm*. 2023;46(3):1-10.
84. Pérez-Díaz MA, Mendieta-Rodríguez S. Nanopartículas de plata: Un enfoque en sus aplicaciones biomédicas. *Elementos*. 2024;169:5-13.
85. Wounds International. Uso adecuado de los apósitos de plata en las heridas: Documento de consenso. *J Wound Care*. 2012;21 Suppl 6:S1-S28.
86. Liu X, Hu Y, Wei K, Sun J, Cheng Y. Advanced applications of nanotechnologies in chronic wound treatment. *J Nanobiotechnology*. 2022;20(1):154.
87. Rostami P, Zarrabi A, Alipour M, Mohammadinejad R, Varma RS, Zununiwahed S. Exosomes in wound healing: A new cell-free approach for tissue regeneration. *Int J Pharm*. 2023;641:123169.
88. Wang C, Chen Y, Wang M, Zhou X, Xu T, Cheng M, et al. Lipid-based nanocarriers for topical drug delivery in skin wound healing: Mechanism, preparation, and application. *J Nanobiotechnology*. 2024;22(1):86.
89. Gao Y, Ma W, Chen Z, Liu P, Fan Y, Zhu T, et al. Application of exosomes derived from mesenchymal stem cells in skin wound repair. *Stem Cell Res Ther*. 2023;14(1):285.
90. Integration of Hydrogel-based Bioinks with 3D Bioprinting Tech for Chronic Wound Management [Internet]. 2025 [cited 2025 Dec 15]. Available from: PubMed. PubMed
91. Application of 3D-Printed Bioinks in Chronic Wound Healing: A Scoping Review. *Polymers*. 2025;16(17):2456. MDPI
92. Bioinks incorporating living cells in chronic wound healing (scoping review). PubMed. 2025. PubMed
93. Albanna IS, Wulff BC, Morrison JK, Ding J, Wirthlin L, Williams JK, et al. Bioprinting of skin for wound healing. *Semin Cell Dev Biol*. 2023;135:102-12.
94. Huang K, Huang Y, Chen C, Lee Y, Shieh M, Chen H. Strategies for enhancing vascularization in bioprinted tissues. *Tissue Eng Part B Rev*. 2022;28(5):697-710.
95. O'Brien SV, Nulty J, O'Brien FJ. Bioprinting for tissue engineering applications: A review of materials and methods. *J Tissue Eng*. 2023;14:20417314231174626.
96. Gao Q, Lu S, Ma C, Cui Y, Lu J, Li X. D bioprinting in tissue engineering: A state-of-the-art review. *Nanomaterials (Basel)*. 2023;13(19):2621.
97. Bioimpresión en la medicina del futuro: Oportunidades y personalización terapéutica. Instituto Roche; 2025.