

DOI: 10.26820/recimundo/9.(1).enero.2025.1049-1063

URL: <https://recimundo.com/index.php/es/article/view/2575>

EDITORIAL: Saberes del Conocimiento

REVISTA: RECIMUNDO

ISSN: 2588-073X

TIPO DE INVESTIGACIÓN: Artículo de revisión

CÓDIGO UNESCO: 32 Ciencias Médicas

PAGINAS: 1049-1063







Avances en la cicatrización de heridas crónicas - aplicación de factores de crecimiento, biomateriales y terapias regenerativas

Advances in chronic wound healing - application of growth factors, biomaterials and regenerative therapies

Avanços na cicatrização de feridas crônicas - aplicação de fatores de crescimento, biomateriais e terapias regenerativas

Escarlet Antonella Noroña Andrade¹; Yesseth Liliana Crespo Velasco²; Lissette Estefania Solis Narváz³; Anahi Carolina Balarezo Caicedo⁴

RECIBIDO: 28/01/2025 **ACEPTADO:** 25/02/2025 **PUBLICADO:** 04/04/2025

1. Diplomado en Medicina Estética y Anti-Aging; Médica Cirujana; Invetigadora Independiente; Quito, Ecuador; escarlet199603@gmail.com;  <https://orcid.org/0009-0002-9707-0250>
2. Médica; Médico Rural en el Centro de Salud Mulliquindil Tipo A; Salcedo, Ecuador; yessethcrespov@gmail.com;  <https://orcid.org/0009-0006-8839-4869>
3. Médica; Médica Rural en el Centro de Salud Santa Rosa Tipo B; Ambato, Ecuador; lissolis1999@gmail.com;  <https://orcid.org/0000-0003-2301-9866>
4. Investigadora Independiente; Quito, Ecuador; anahibalarezocaicedo@gmail.com;  <https://orcid.org/0009-0009-1902-3601>

CORRESPONDENCIA

Escarlet Antonella Noroña Andrade

escarlet199603@gmail.com

Quito, Ecuador

RESUMEN

La cicatrización de heridas crónicas ha experimentado avances significativos en los últimos años, impulsados por la investigación y el desarrollo de nuevas tecnologías y terapias. Estos avances buscan mejorar la calidad de vida de los pacientes, reducir los tiempos de curación y minimizar las complicaciones. Se realizó una revisión bibliográfica exhaustiva de estudios publicados en bases de datos como PubMed, Scopus y Web of Science, abarcando el período de los últimos 10 años. Se utilizaron términos de búsqueda como "cicatrización de heridas crónicas", "factores de crecimiento", "biomateriales", "terapias regenerativas". Se incluyeron estudios originales, metaanálisis que evaluaron la eficacia de estas intervenciones en la cicatrización de heridas crónicas. Para abordar la complejidad de estas heridas, se están explorando terapias innovadoras como la nanoterapia, la terapia con células madre, la bioimpresión 3D, la terapia de plasma frío atmosférico y la terapia basada en microARN, que buscan mejorar la administración de fármacos, estimular la regeneración de tejidos y controlar la infección. Además, se incluyen opciones como el plasma rico en plaquetas, los moduladores de radicales libres y la terapia de presión negativa. Aunque el oxígeno hiperbárico se considera en casos selectos, su uso es controvertido debido a beneficios limitados y efectos secundarios potenciales. Los factores de crecimiento, cruciales en la cicatrización, influyen en la proliferación celular, la angiogénesis y la síntesis de colágeno.

Palabras clave: Cicatrización de heridas crónicas, Factores de crecimiento, Biomateriales, Terapias regenerativas.

ABSTRACT

Chronic wound healing has seen significant advances in recent years, driven by research and the development of new technologies and therapies. These advances seek to improve patients' quality of life, reduce healing times and minimize complications. An exhaustive literature review of studies published in databases such as PubMed, Scopus and Web of Science was conducted, covering the period of the last 10 years. Search terms such as "chronic wound healing," "growth factors," "biomaterials," and "regenerative therapies" were used. Original studies and meta-analyses that evaluated the efficacy of these interventions in chronic wound healing were included. To address the complexity of these wounds, innovative therapies such as nanotherapy, stem cell therapy, 3D bioprinting, cold atmospheric plasma therapy, and microRNA-based therapy are being explored, which seek to improve drug delivery, stimulate tissue regeneration and control infection. In addition, options such as platelet-rich plasma, free radical modulators and negative pressure therapy are included. Although hyperbaric oxygen is considered in select cases, its use is controversial due to limited benefits and potential side effects. Growth factors, crucial in healing, influence cell proliferation, angiogenesis and collagen synthesis.

Keywords: Chronic wound healing, Growth factors, Biomaterials, Regenerative therapies.

RESUMO

A cicatrização de feridas crónicas tem registado avanços significativos nos últimos anos, impulsionados pela investigação e pelo desenvolvimento de novas tecnologias e terapias. Estes avanços visam melhorar a qualidade de vida dos doentes, reduzir o tempo de cicatrização e minimizar as complicações. Foi efectuada uma revisão exaustiva da literatura de estudos publicados em bases de dados como PubMed, Scopus e Web of Science, abrangendo o período dos últimos 10 anos. Foram utilizados termos de pesquisa como "chronic wound healing", "growth factors", "biomaterials" e "regenerative therapies". Foram incluídos estudos originais e meta-análises que avaliaram a eficácia destas intervenções na cicatrização de feridas crónicas. Para abordar a complexidade destas feridas, estão a ser exploradas terapias inovadoras como a nanoterapia, a terapia com células estaminais, a bioimpressão 3D, a terapia com plasma atmosférico frio e a terapia baseada em microRNA, que procuram melhorar a administração de medicamentos, estimular a regeneração dos tecidos e controlar a infeção. Além disso, estão incluídas opções como o plasma rico em plaquetas, moduladores de radicais livres e terapia de pressão negativa. Embora o oxigénio hiperbárico seja considerado em casos seleccionados, a sua utilização é controversa devido aos benefícios limitados e aos potenciais efeitos secundários. Os factores de crescimento, cruciais na cicatrização, influenciam a proliferação celular, a angiogénese e a síntese de colagénio.

Palavras-chave: Cicatrização de feridas crónicas, Factores de crescimento, Biomateriais, Terapias regenerativas.

Introducción

La piel es el órgano más extenso del cuerpo humano, desempeñando un papel crucial en la homeostasis del organismo. Está compuesta por tres capas fundamentales: epidermis, dermis e hipodermis, que trabajan en constante interacción para garantizar su funcionamiento óptimo. La epidermis es la capa más externa, cuya principal función es proteger contra patógenos y la pérdida de agua. La dermis es la capa intermedia compuesta por vasos sanguíneos, nervios y folículos pilosos. Dicha composición permite brindar termorregulación y percepciones sensoriales al organismo humano. Finalmente, la hipodermis es la capa más profunda, compuesta principalmente de tejido adiposo y tejido conectivo; actuando como aislante térmico y amortiguador. La piel puede verse afectada por diversas lesiones, como heridas, que comprometen su capacidad para realizar sus funciones. Algunas heridas, a pesar de iniciar como un proceso agudo, pueden desarrollar un curso clínico impredecible, caracterizado por una curación desordenada y prolongada en el tiempo, lo que las convierte en heridas crónicas (1).

En la antigüedad, los médicos asociaban la curación de las heridas con la formación de pus, por lo que las cubrían con apósitos y emplastos para que éste se produjera, pero no fue hasta que Ambrosio Paré, padre de la cirugía moderna, descubriera que sólo el mantenimiento de la herida limpia y cubierta llevaba a una evolución más satisfactoria de la misma. Razón por la que, a partir de ese momento, se han buscado insumos y materiales para llevar a una buena evolución de las heridas con las que hoy en día estamos en contacto todo el personal médico. Contamos con gran cantidad de materiales para ayudar a la cicatrización de heridas de una forma óptima; sin embargo, aún con todos los avances e información no estamos capacitados para saber cómo usarlos y cuándo indicarlos (2).

La cicatrización de heridas es un proceso dinámico que consta de tres fases super-

puestas en el tiempo, ellas son: fase inflamatoria, proliferativa y de remodelación. Estas involucran la interacción dinámica entre factores de crecimiento, citoquinas, componentes de la matriz extracelular, células residentes y subtipos diferentes de linfocitos. La alteración en alguna de estas fases, generalmente de causa multifactorial, puede conducir a la cronicidad de las heridas (3).

La medicina regenerativa a lo largo de los años ha sufrido procesos diferenciados de acuerdo a nuevos materiales descubiertos y su funcionalidad; en un principio se emplearon biomateriales inertes para ser empleados como una estructura sustituta en ciertas partes del cuerpo como una prótesis. Luego se desarrolló una matriz o andamio biológico que mediante su estructura permite promover un ambiente apropiado para el crecimiento y proliferación in situ de las células; y por último la aparición de una nueva rama la nanomedicina que a nivel de nanoescala recrea la funcionalización de las moléculas en el organismo, optimizando su tiempo de aparición y reacción. El descubrimiento de nuevos materiales conocidos como nanomateriales o biomateriales cuya función es recrear o formar tejidos funcionales a partir del control celular gracias a su capacidad de organizarse, crecer, diferenciarse y formar una matriz funcional bajo condiciones controladas. Estas condiciones se combinan en un complejo proceso orgánico que requiere señales endocrinas, hormonales, químicas, de diferenciación, de posición o interacciones entre las células y la matriz para mediante fuerzas mecánicas se logre la formación de una estructura en 3 dimensiones completamente funcional (4).

Metodología

Se realizó una revisión bibliográfica exhaustiva de estudios publicados en bases de datos como PubMed, Scopus y Web of Science, abarcando el período de los últimos 10 años. Se utilizaron términos de búsqueda como “cicatrización de heridas crónicas”, “factores de crecimiento”, “biomateriales”,

“terapias regenerativas”. Se incluyeron estudios originales, metaanálisis que evaluaron la eficacia de estas intervenciones en la cicatrización de heridas crónicas. Se realizó un análisis cualitativo para sintetizar la visión general de los avances en el campo.

Resultados

Heridas crónicas

Se define como una pérdida de continuidad de la superficie epitelial con pérdida de sus-

tancia con escasa o nula tendencia a la curación espontánea y que requiere períodos muy prolongados para su cicatrización por segunda intención. Supone una discontinuidad de la barrera epitelial que constituye una herida convexa de bordes irregulares que puede ser superficial o profunda afectando la epidermis e incluso dañando tejido nervioso y muscular, hasta el punto de exponer el hueso en el área de la lesión (5).

Tipos de heridas crónicas



Figura 1. Úlceras crónicas de la enfermedad vascular periférica

Fuente: Han & Ceilley (6).

Según su etiología se pueden clasificar en úlceras por presión (UPP), úlceras neoplásicas y úlceras de la extremidad inferior (UEI). Las UPP son consecuencia de una lesión isquémica que se localiza en la piel y tejidos circundantes, producida por la combinación de factores extrínsecos como fuerzas de presión, cizallamiento y fricción, siendo determinante la relación presión/tiempo (5).

Las UEI se caracterizan por una pérdida de la integridad cutánea en la región anatómica comprendida entre la pierna y el pie; producidas por una alteración de la circulación sanguínea venosa y arterial en las extremidades inferiores. Se diferencian las úlceras venosas, úlceras arteriales o isquémicas y úlceras del pie diabético (PD) o neuropáticas. La prevalencia de las UEI oscila entre

un 0,1-0,3% y su incidencia puede llegar a ser de 3 a 5 nuevos casos por mil personas y año. Estos datos según estudios pueden llegar a duplicarse cuando se considere la población > 65 años. En la exploración inicial de la úlcera en la extremidad inferior, así como en el curso evolutivo, es recomendable indicar el grado de afectación tisular con arreglo a la siguiente clasificación:

- Grado I: afecta a epidermis y dermis.
- Grado II: afecta a tejido celular subcutáneo o hipodermis.
- Grado III: afecta a fascia y al músculo.
- Grado IV: afecta al hueso (5).

Cicatrización

Después de un traumatismo en la piel se forma una herida y el proceso de curación se inicia de inmediato. En función del tipo

de herida, la epidermis (la parte superior de la piel) y la dermis (la parte intermedia de la piel, con capilares sanguíneos) pueden quedar destruidas y tienen que ser restauradas mediante la reparación de la herida. Se trata de un proceso muy complejo que hoy día es todavía objeto de una investigación intensiva. El proceso de curación de las heridas es complejo e intervienen varios procesos celulares y moleculares que aún no se han entendido en su totalidad, pero para su estudio se han dividido en 3 fases principalmente. La respuesta inmediata a la lesión es la vasoconstricción, que es causada por las prostaglandinas y los tromboxanos; las plaquetas se adhieren al colágeno expuesto y se libera el contenido de estas en gránulos, mientras que el factor tisular activa a la cascada de coagulación y a las plaquetas. Esta matriz y el control de la coagulación ayudan a la cicatrización (7).

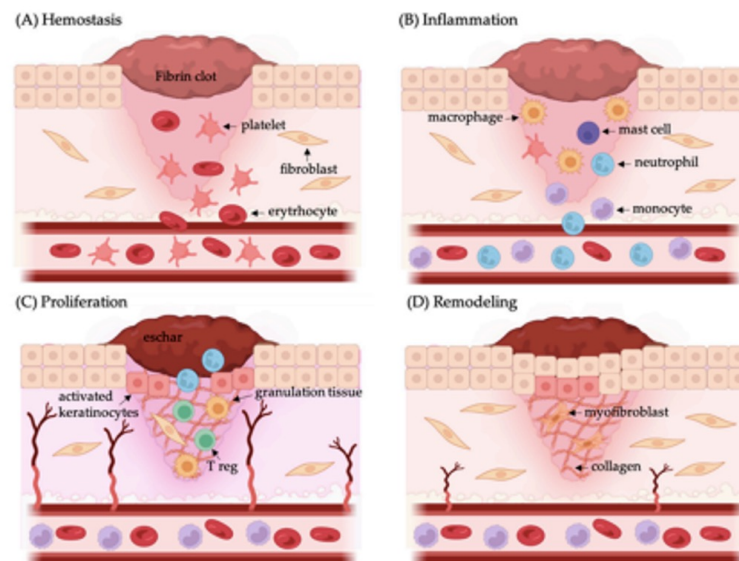


Figura 2. Proceso de curación de heridas. (A) La reparación de la herida comienza con la hemostasia, donde ocurre una infiltración de eritrocitos y plaquetas que forman un coágulo de fibrina. (B) Después de eso, comienza la fase de inflamación, donde múltiples células inmunes llegan al lugar del daño para controlar la invasión bacteriana. (C) A continuación, durante la etapa de proliferación, los queratinocitos migran para cerrar el espacio de la herida, se forman nuevos vasos sanguíneos y los fibroblastos reemplazan el coágulo de fibrina con tejido de granulación. (D) Finalmente, la matriz es remodelada por los fibroblastos, los vasos sanguíneos regresan y los miofibroblastos producen la contracción de la herida

Fuente: Srivastava et al (8).

Fases de la cicatrización:

- **Fase de Respuesta vascular y coagulación de la sangre:** Inmediatamente después de la lesión, la sangre penetra en la herida desde los vasos sanguíneos dañados. La sangre retira, por arrastre, los cuerpos extraños, lo que contribuye a prevenir la infección (primer mecanismo de limpieza). Después de algunos segundos los vasos se contraen para reducir el sangrado. Células sanguíneas especiales denominadas plaquetas se adhieren unas a otras para formar un tapón. Este agregado detiene la hemorragia al taponar el vaso sanguíneo lesionado. Para coagulación produce fibrina, necesaria para la coagulación sanguínea (7).
- **Fase de Inflamación:** Esta fase de la curación se caracteriza por la formación de exudado y el enrojecimiento de la piel circundante. Nada tiene que ver con la infección, sino que es causada por dos acontecimientos que aparecen principalmente durante la fase inflamatoria de la curación. En primer lugar, los leucocitos (las llamadas células inflamatorias: primero neutrófilos y luego macrófagos) invaden el tejido lesionado y comienzan a limpiar la zona de desechos, tanto tejidos muertos y contaminantes como bacterias. En segundo lugar, las plaquetas y las células inflamatorias liberan mediadores, como los factores de crecimiento, para desencadenar el ulterior proceso de curación (7)
- **Fase de Proliferación:** La reparación de heridas comienza con la epitelización, un proceso temprano que depende de la proliferación y migración de células epiteliales. Este proceso es estimulado principalmente por el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor de crecimiento transformante alfa (TGF- α). Posteriormente, la angiogénesis, esencial para la curación adecuada, se activa mediante el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Esta fase implica la migración de células endoteliales y la formación de nuevos capilares, cruciales para suministrar nutrientes al área afectada. Finalmente, la granulación marca la etapa final de esta fase. Aquí, los fibroblastos, guiados por el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el EGF, migran al sitio de la lesión, sintetizan colágeno y proliferan, formando el tejido de granulación necesario para la cicatrización (7)
- **Fase de Remodelación/Maduración:** La fase de remodelación en la curación de heridas se caracteriza por el depósito organizado de colágeno, comenzando con colágeno tipo III, más delgado, que luego se reemplaza por colágeno más fuerte y alineado con las líneas de tensión, proceso que dura semanas, pero cuyo volumen total puede aumentar hasta un año; este tejido recién formado puede regenerarse sin cicatriz si solo se daña la epidermis, o formar una cicatriz si la dermis está involucrada, con posibles trastornos que llevan a cicatrices insuficientes o excesivas; el remodelado, que puede durar años, se acelera con calor y presión, reduciendo la cicatriz, y en este proceso, las plaquetas detienen el sangrado, los leucocitos limpian la herida, los fibroblastos generan nuevo colágeno, y los queratinocitos forman la nueva epidermis (7)
- Respuesta vascular y coagulación de la sangre (Primeras 24 horas) (7).

Tabla 1. Proceso de cicatrización por factores de crecimiento

MOLÉCULA BIOACTIVA	ACTIVIDAD BIOLÓGICA
<p>Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (FCDP)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Potente mitógeno para fibroblastos, células musculares lisas arteriales, condrocitos, células epiteliales y endoteliales. • Efecto quimiotáctico potente para células hematopoyéticas, mesenquimales, musculares y fibroblastos. • Estimula quimiotaxis y activación de los macrófagos. • Activa el factor transformante del crecimiento para estimular macrófagos y neutrófilos. • Síntesis de colágeno tipo I. • Angiogénesis (por vía indirecta)
<p>Factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Estimula la proliferación de las células del endotelio macrovascular. • Potente angiogénico. • Induce síntesis de metaloproteínas que degradan el colágeno intersticial
<p>Factor de crecimiento transformante beta (FCTβ)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Estimula quimiotaxis fibroblástica, proliferación y síntesis de colágeno. • Inhibe la formación de osteoclastos y la reabsorción ósea. • Disminución de cicatriz dérmica. • Inhibidor del crecimiento de los fibroblastos, células epiteliales, endoteliales, neuronales, algunos tipos de células hematopoyéticas y queratinocitos. • Antagonista de la actividad biológica del FCE, el FCDP y el FCFa. • Favorece angiogénesis
<p>Factor de crecimiento parecido a la insulina tipos I y II (FCI-I y FCI-II)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Crecimiento de fibroblastos. • Mitogénesis y diferenciación de células mesenquimales y de revestimiento. • Mitogénico in vitro para algunas células mesodérmicas. • Promueve síntesis de colágeno y prostaglandina E2 en fibroblastos. • Estimula colágeno y síntesis de la matriz por células óseas regulando el metabolismo del cartilago articular.
<p>Factor de crecimiento fibroblástico ácido y básico (FCFa y FCFb)</p>	<p>FCFa: participa en la proliferación y diferenciación de osteoblastos e Inhibición de osteoclastos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Favorece la angiogénesis y migración celular. • Mitógeno para queratinocitos derivados de piel, fibroblastos dérmicos y células endoteliales vasculares

	<p>FCFb: estimula el crecimiento de fibroblastos, mioblastos, osteoblastos, células neuronales, endoteliales, queratinocitos y condrocitos.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumenta la producción de fibronectina. • Estimula angiogénesis, proliferación de células endoteliales y síntesis de colágeno. • Síntesis de matriz. Epitelización y producción de FC de queratinocitos y retracción de heridas
Factor de crecimiento epidérmico (FCE)	<ul style="list-style-type: none"> • Función mitogénica (proliferación, diferenciación y migración) de células epidérmicas, epiteliales, fibroblastos, células embrionarias. Además, células nasales, gliales a partir de células mesenquimales. • Quimiotáctica de fibroblastos y células epiteliales. • Estimula re-epitelización. • Incrementa angiogénesis. • Influye en la síntesis y renovación de la matriz extracelular. • Proapoptósico

Fuente: Yamauchi Quintian & Mautor (9).

Estrategias innovadoras para la curación de heridas

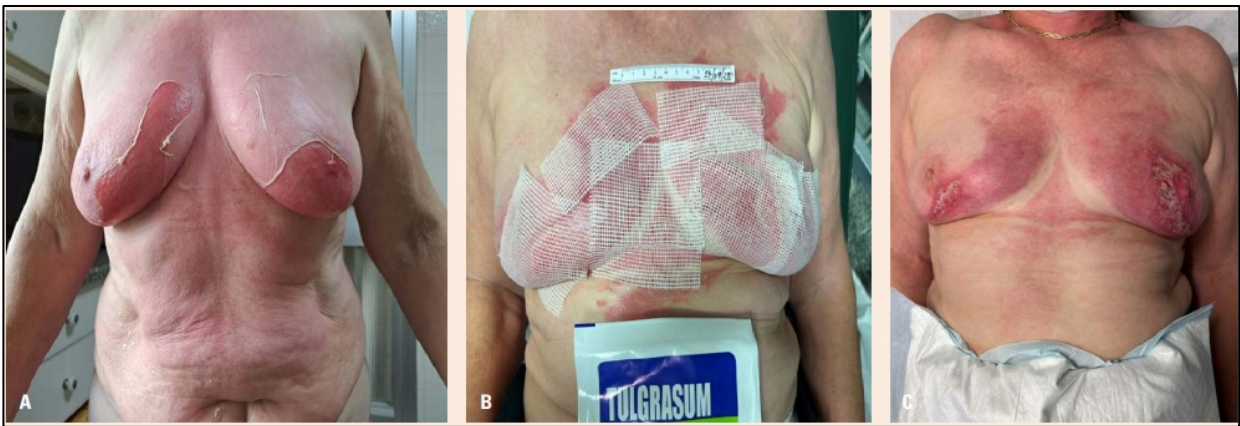


Figura 3. Se trata de una lesión con un nivel de dolor muy intenso, con una importante pérdida de integridad cutánea, con tejido desvitalizado epidérmico tras la formación de ampollas en ambas mamas y un exudado abundante (A). Se limpia la herida, se desbridan los tejidos no viables y se combinan apósitos para el manejo del exudado y el apósito Tulgrasum® (B). Se logró una reducción del dolor y una mejora significativa del proceso de cicatrización (C).

Fuente: Lorente-Rodríguez et al (10).



Figura 4. Tratamiento con radiofrecuencia por úlcera. Se observan los cambios de temperatura antes y después del tratamiento (arriba). Evolución clínica de la úlcera antes y después del tratamiento

Fuente: Barbas Monjo et al (11).

La adopción de modalidades terapéuticas más nuevas que puedan erradicar los riesgos de infección microbiana sistémica y aumentar la administración de fármacos a los tejidos más profundos en heridas crónicas es un requisito previo para una curación de heridas de calidad. Las opciones terapéuticas emergentes incluyen la nanoterapias, la terapia con células madre, la fototerapia y diferentes terapias biológicas, como la terapia del microbioma, las especies reactivas de oxígeno (ROS) y los generadores de NO. Entre estos enfoques terapéuticos emergentes, las estrategias basadas en la nanoterapia han demostrado una eficacia de tratamiento excepcional para mejorar la curación de heridas utilizando diferentes tipos de nanomateriales. En el enfoque de la nanoterapias, se han empleado diferentes

formas de nanomateriales (nanopartículas, nanofibras, nanogeles, nanoemulsiones) cargados con agentes antimicrobianos, péptidos antimicrobianos, factores de crecimiento, interferones y otros, mediante la administración en el sitio de la herida, para el tratamiento de diferentes tipos de heridas. Además, los enfoques basados en la nanotecnología demostraron el potencial de superar los diversos obstáculos asociados con las modalidades convencionales de curación de heridas, como la sepsis, la penetración subóptima en los tejidos cutáneos más profundos y la curación retardada de heridas. El rápido desarrollo de la nanotecnología en las últimas dos décadas ha abierto nuevas vías para la administración de fármacos, agentes antimicrobianos, antibióticos, diferentes biomacromoléculas

(proteínas, péptidos), factores de crecimiento, ADN/ARN y diferentes componentes terapéuticos para la curación de heridas crónicas, desempeñando un papel vital en el control de la infección microbiana, la inflamación, la hemostasia y la promoción de la proliferación celular (12).

Plasma rico en plaquetas

Inicialmente, los concentrados de plaquetas eran utilizados en medicina transfusional para el tratamiento y prevención de hemorragias, asociadas a patologías como trombocitopenia grave, aplasia medular, leucemias agudas o en una significativa pérdida durante cirugías de larga duración. Se considera que un concentrado de plaquetas contiene alrededor de $0,5 \times 10^9$ Plaquetas/unidad, obtenido de un donante y por aféresis: la cifra suele estar en torno a 3×10^9 . Las plaquetas contienen además: proteínas adhesivas, que intervienen en la comunicación intercelular, en la formación del coágulo y en la composición de la matriz extracelular (MEC); Factores coagulantes (F XI y V) que junto con otras proteínas intervienen en la producción de trombina y en la angiogénesis; Factores fibrinolíticos y proteínas asociadas que influyen en la producción de plasmina y en la modulación vascular; proteasas y antiproteasas: intervienen en la angiogénesis, modulación vascular, coagulación y supervivencia celular. Esta técnica consiste en extraer sangre a una persona, de forma aséptica y, a través de distintos métodos de centrifugación (tiempo, revoluciones, repeticiones) obtener un concentrado de plaquetas. Dentro de la pared de las plaquetas se encuentran los factores de crecimiento que son los que producen la regeneración de los tejidos. Este concentrado se inyecta en las zonas donde se quiere estimular la reparación de las células (articulaciones, piel, folículo piloso, entre otros). Los factores inyectados producen nuevos vasos sanguíneos y atraen a su vez más células que colaboran con el proceso de reparación y regeneración. Es una tecnolo-

gía biomédica dirigida a estimular la regeneración tisular mediante la concentración y aplicación de los factores de crecimiento y otras proteínas presentes en el plasma sanguíneo (9).

Los factores de crecimiento desencadenan efectos biológicos como la proliferación y diferenciación celular, la generación de vasos sanguíneos y la migración de las células a los lugares donde es necesario que se produzca la regeneración. Ningún agente exógeno puede mediar de forma efectiva sobre todos estos procesos. Los factores que influyen sobre sus efectos in vivo son: la magnitud de su producción, su vida media, la distribución corporal y la presencia de inhibidores naturales (9).

Moduladores de radicales libres

Los Radicales Libres (ROS) son generados por las mitocondrias celulares, en sí, tienen propiedades favorecedoras de la cicatrización como muestra el estudio publicado por R. Adams et al. 2014. Los radicales libres tradicionalmente han estado implicados en el daño de la molécula de ADN, ARN y proteínas favoreciendo el envejecimiento prematuro y el cáncer. Sin embargo, en la fase inicial e inflamatoria producida tras una lesión, es necesario que exista un cierto nivel de ROS ya que estos actúan como señalizadores de otras moléculas y células que van a ser necesarias para que el proceso de cicatrización avance. Se ha constatado, a nivel in vitro, que un nivel óptimo de ROS en un tejido sano puede llegar a los 10 micromoles, sin embargo, en un tejido dañado, este nivel aumenta hasta alcanzar niveles los 250 micro moles. A pesar de que inicialmente este nivel elevado de ROS es necesario, cuando permanece de forma elevada, la fase inflamatoria se alarga produciendo el “estancamiento de la herida” o cronicidad de la misma. Es por ello necesario el uso de otras terapias que se encarguen de modular el exceso de ROS en las HCC a través de los antioxidantes (13).

La terapia de presión negativa (TPN)

La Terapia de Presión Negativa (TPN) es una técnica moderna para el tratamiento de heridas agudas y crónicas que utiliza una presión subatmosférica de 125 mmHg para estimular la cicatrización. Este método funciona adaptando una espuma a la herida y sellándola con un film de poliuretano, lo que permite una presión uniforme en todo el lecho de la herida. La TPN promueve la cicatrización mediante varios mecanismos: aumenta el flujo sanguíneo, estimula la proliferación celular, elimina inhibidores de la cicatrización como las metaloproteasas (MMPs), reduce el edema y la carga bacteriana, y aproxima los bordes de la herida. Aunque generalmente no se recomienda en heridas infectadas, algunos estudios sugieren beneficios en la reducción de la carga bacteriana. El control y eliminación del exudado son cruciales, ya que previenen la acumulación de sustancias de desecho y toxinas, favoreciendo un ambiente óptimo para la cicatrización. La aplicación de la TPN debe basarse en una evaluación cuidadosa del paciente y la herida, con objetivos claros como la eliminación del exceso de exudado, la mejora del lecho de la herida, la vascularización y la estabilización de injertos o colgajos cutáneos (13).

Terapia moduladora de proteasas

Las proteasas, especialmente las metaloproteasas (MMPs) y las serina proteasas, son esenciales para la cicatrización normal, ya que descomponen proteínas dañadas y materia extraña para permitir la formación de nuevo tejido. Sin embargo, un exceso de proteasas puede alterar el equilibrio entre degradación y reparación, llevando a la degradación de la matriz extracelular (ME) recién formada y de factores de crecimiento, lo que retrasa la cicatrización. La reducción del área de la herida en las primeras 2-4 semanas es un indicador clave de la capacidad de cicatrización, con porcentajes específicos para úlceras venosas y de

pie diabético. Los apósitos moduladores de proteasas (MP) se utilizan en ciclos cortos para controlar la actividad excesiva de estas enzimas, y su eficacia se reevalúa periódicamente. El diagnóstico de la actividad de las proteasas permitiría un uso más preciso de los apósitos MP, y el análisis continuo de esta actividad podría revelar beneficios adicionales de su uso a largo plazo en la cicatrización (13).

Estrategias basadas en bioimpresión 3D

La bioimpresión 3D ha revolucionado la medicina regenerativa, ofreciendo una técnica automatizada para construir pieles artificiales capa por capa, utilizando células vivas y biomateriales; esta tecnología promete curar heridas más rápido y con mayor precisión, permitiendo la personalización de tratamientos y la creación de tejidos que imitan la piel natural; aunque existen retos, como la selección de bio-tintas y la necesidad de mejorar las técnicas de impresión, los avances en este campo están abriendo nuevas posibilidades para el tratamiento de heridas crónicas y la regeneración de la piel (12).

Estrategias basadas en la matriz extracelular (MEC)

La Matriz Extracelular (MEC) juega un papel crucial en la curación de heridas, especialmente en heridas crónicas donde la falta de MEC funcional impide el proceso de curación. La MEC, compuesta de proteínas fibrosas, glicosaminoglicanos y proteoglicanos, proporciona soporte estructural y dirige la actividad celular durante la curación. Estrategias basadas en MEC, como el uso de andamios de MEC descelularizada (dECM), han mostrado resultados prometedores al preservar la arquitectura nativa de la piel y promover la regeneración tisular. La dECM facilita la adhesión celular, la angiogénesis y reduce la formación de cicatrices, ofreciendo un gran potencial para el tratamiento de heridas crónicas (12).

Terapia de plasma frío atmosférico (CAP)

La terapia de plasma frío atmosférico (CAP) es una técnica emergente en la curación de heridas que utiliza plasma frío, un gas ionizado a temperatura ambiente, para estimular la regeneración de tejidos. Este tratamiento ofrece ventajas como la reducción de la carga bacteriana, la promoción de la hemostasia y la estimulación de la proliferación celular, todo ello de manera no invasiva y con bajos costos. La terapia CAP ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de heridas crónicas al modular la inflamación y estimular la liberación de factores de crecimiento. Aunque se requiere más investigación para estandarizar los protocolos y optimizar los dispositivos, el CAP representa una opción prometedora para mejorar la curación de heridas (12).

La terapia basada en microARN (miR)

La terapia basada en microARN (miR) ofrece una estrategia innovadora para mejorar la curación de heridas crónicas. Los miRs, pequeñas moléculas de ARN, regulan la expresión génica y desempeñan un papel crucial en la curación de heridas. Al modular los niveles de miRs beneficiosos y dañinos, esta terapia puede acelerar la regeneración de tejidos y mejorar los resultados en heridas difíciles de curar. Aunque se requiere más investigación para optimizar su aplicación clínica, la terapia con miR representa una prometedora vía para el tratamiento de heridas crónicas (12).

Oxígeno hiperbárico

El oxígeno hiperbárico se ha utilizado en la curación de heridas basándose en el principio de que puede promover la proliferación de fibroblastos, mejorar la función inmunológica y estimular la angiogénesis, entre otras funciones. Sin embargo, estos ideales no necesariamente se han materializado en la práctica, lo que ha llevado a cierto grado de controversia en su uso. Es importante destacar que esta terapia se aplica al paciente en una cámara de oxígeno hiperbárica, ya

que la administración localizada de oxígeno no ha demostrado ser efectiva, lo que podría provocar efectos secundarios significativos, como miopía, toxicidad por oxígeno en el cerebro que provoca convulsiones y neumotórax. Una revisión Cochrane solo pudo mostrar un modesto aumento en la probabilidad de curación de úlceras de pie diabético al año, e incluso esto se basó principalmente en estudios más pequeños con un diseño de estudio cuestionable. En este momento, parece que el oxígeno hiperbárico solo puede considerarse en heridas donde una úlcera diabética isquémica ha demostrado hipoxia y, aun así, algunos de los enfoques más nuevos descritos anteriormente pueden ser de mayor beneficio. Esto fue subrayado de alguna manera en un ensayo controlado aleatorizado reciente donde el oxígeno hiperbárico como adyuvante ayudó a la curación de heridas, pero incluso los autores calificaron sus hallazgos como aplicables solo a "pacientes seleccionados con diabetes" Han & Ceilley (6).

Ácido hialurónico

En la literatura, el ácido hialurónico se ha utilizado en forma de gel o de apósito para mejorar la curación de quemaduras, úlceras diabéticas, úlceras venosas, abrasiones o cortes. Proporciona un medio húmedo sobre la herida, que favorece la producción de colágeno, y contribuye a la migración, proliferación y diferenciación celular. Asimismo, reduce el riesgo de cicatrización complicada mediante su acción antiinflamatoria. La formación del entorno húmedo, así como sus propiedades antiinflamatorias pudieron actuar como mecanismos favorecedores de la cicatrización.

Hay estudios que reflejan la eficacia de componentes como el ácido hialurónico o la carnosina como agentes cicatrizantes en diversos tipos de heridas, y que conforman la mayor parte de la composición del apósito Tulgrasum®. Este apósito contribuye al proceso normal de cicatrización a partir del mantenimiento del pH de la herida en

niveles óptimos y mediante la protección del microambiente de esta, y está indicado su cambio cada 6 o 12 h, dependiendo del estado clínico de la herida. El ácido hialurónico constituye la mayor parte de la matriz extracelular. Proporciona propiedades hidratantes y lubricantes, regula distintas fases del proceso de cicatrización, como la inflamatoria, la angiogénesis y la fase de granulación; además, proporciona un entorno húmedo en el lecho de la herida para favorecer la migración de células endoteliales y de fibroblastos, estimulando la proliferación de los depósitos de colágeno (10).

Liposomas

Son vesículas bicapa de naturaleza anfipática constituidas por fosfolípidos especialmente adecuadas para albergar moléculas hidrófilas en su interior, y capaces de transportar fármacos hidrófobos en la bicapa. Esta estructura protege al fármaco de la degradación y permite la cobertura de la herida mientras crea un ambiente húmedo favorecer de la cicatrización. Las innovaciones en este ámbito conducen a la aparición de liposomas deformables (transfersomas), que incorporan un activador de borde, como el colato de sodio o el Tween 80, lo que les confiere mayor flexibilidad y la capacidad de atravesar el estrato córneo [35]. A modo de ejemplo, se pueden citar los liposomas deformables preparados en 2017 por Kianvash y colaboradores cargados de curcumina y administrados una vez al día durante 18 días, mostraron: acortar el proceso de inflamación, prevenir la infección, promover la fibrosis, la angiogénesis, la reepitelización y la contracción de la herida (14).

Nanohidrogeles

Son redes poliméricas tridimensionales y porosas con propiedades idóneas favorecedoras de la cicatrización debido a su capacidad de absorción de fluidos acuosos, que permite mantener las condiciones de cura húmeda, evitar la deshidratación, permitir la oxigenación y proporcionar confort al paciente gracias a tener una textura sua-

ve. Estas propiedades hacen que sean considerados como una formulación ideal en el tratamiento de heridas. Nanohidrogeles de quitosan con aloe vera en una proporción 1:3 demostraron aumentar el grado de cicatrización en ratas a los 3 y 7 días tras provocar la herida. Además, estos fueron capaces de regular la presencia de macrófagos en la misma (14).

Corrientes eléctricas

La electroterapia tiene un sólido lugar establecido dentro de la práctica terapéutica, y ha sido uno de los pilares principales de la actividad profesional durante años. El énfasis en el modo de intervención ha sufrido cambios significativos a lo largo del tiempo, y en la práctica actual es visto más como un complemento al tratamiento que como una terapia aislada. La evidencia sugiere que cuando la modalidad apropiada es aplicada a la dosis correcta puede contribuir significativamente a la mejoría del paciente. Para que cualquier intervención terapéutica resulte efectiva existe la necesidad de hacer una evaluación y una racionalización de los problemas, y la construcción del plan de tratamiento tiene que hacer encajar las necesidades individuales dentro de las circunstancias holísticas, no solo en los síntomas y signos iniciales. Es decir, para que haya un correcto tratamiento con corriente eléctrica es importante que se consideren parámetros y técnicas de aplicación adecuadas para cada caso en particular (15).

Conclusión

Las heridas crónicas, caracterizadas por su lenta curación y la variedad de factores que contribuyen a su desarrollo, representan un desafío significativo en el ámbito de la salud. Úlceras por presión y úlceras de extremidad inferior son ejemplos comunes, cada una con etiologías y requerimientos de tratamiento específicos. La clasificación de estas heridas según su gravedad es crucial para determinar el abordaje terapéutico adecuado, permitiendo una atención más precisa y efectiva.

El proceso de cicatrización es un fenómeno complejo que involucra varias fases: hemostasia, inflamación, proliferación y remodelación. Cada una de estas etapas requiere la participación de diferentes células y factores de crecimiento, subrayando la necesidad de enfoques terapéuticos que aborden múltiples aspectos de la curación. La comprensión profunda de estas fases es fundamental para desarrollar tratamientos que aceleren la regeneración de tejidos y mejoren los resultados clínicos.

En el ámbito del tratamiento de heridas crónicas, las innovaciones tecnológicas y biológicas están abriendo nuevas vías de esperanza. Terapias emergentes como la Nanoterapia, la terapia con Células madre, la Bioimpresión 3D, Ácido hialurónico, Nanohidrogeles, la terapia de plasma frío atmosférico, entre otros, ofrecen el potencial de mejorar significativamente la administración de fármacos, estimular la regeneración de tejidos y controlar la infección. Además, el plasma rico en plaquetas, los moduladores de radicales libres y la terapia de presión negativa son opciones viables que pueden adaptarse a las necesidades individuales de cada paciente.

Aunque la terapia de oxígeno hiperbárico puede ser beneficiosa en casos seleccionados de úlceras diabéticas isquémicas con hipoxia, su eficacia general es limitada y requiere una cuidadosa selección de pacientes. La investigación continua es esencial para comprender completamente los mecanismos de curación de heridas y desarrollar tratamientos más eficaces. La combinación de diferentes enfoques terapéuticos y la personalización del tratamiento según las necesidades del paciente son claves para mejorar los resultados en la curación de heridas crónicas.

Los factores de crecimiento desempeñan un papel fundamental en cada etapa del proceso de cicatrización. La comprensión de las funciones específicas de cada factor de crecimiento permite desarrollar terapias más dirigidas y eficaces. En resumen, el tratamiento de heridas crónicas requiere un

enfoque integral que combine terapias convencionales con innovaciones tecnológicas y biológicas, adaptándose a las necesidades individuales de cada paciente para lograr resultados óptimos.

Bibliografía

- Pérez Ruiz M, Flores Merino MV, Gonzalez Ruiz A. Development of Polymeric Materials as Hydrogels with Curcumin for Skin Tissue Regeneration. *Rev Mex Ing Biomédica* [Internet]. 2024 Sep 1;45(3):99–111. Available from: <https://www.rmib.mx/index.php/rmib/article/view/1470/1009>
- Domínguez-Saavedra G, Hernández-Galván JM. Actualización en el manejo de heridas. *Cirugía Plástica* [Internet]. 2021;31(3):124–36. Available from: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=103715>
- Ubillos N, Valdés B, Echarte L, Sujanov A, Agorio C, Touriño C, et al. Tratamiento complementario de heridas crónicas con factor de crecimiento estimulante de colonias de granulocitos. A propósito de dos casos clínicos. *Rev Uruguaya Med Interna*. 2018;3(1):30–8.
- Guerra Villacis JS, Rachid S, Narváez Muño CP, Torres Arias M. Biopolímeros: Aplicaciones de andamios en medicina regenerativa. *Anatomía Digit* [Internet]. 2021 Jul 5;4(3):6–33. Available from: <https://cienciadigital.org/revistacienciadigital2/index.php/AnatomiaDigital/article/view/1754>
- Dato Vidal M. Plasma rico en plaquetas en el tratamiento de las heridas crónicas [Internet]. Universidad de Murcia; 2018. Available from: <https://digitum.um.es/digitum/bitstream/10201/56914/1/TFG María de las Mercedes Dato Vidal-1.pdf>
- Han G, Ceillely R. Chronic Wound Healing: A Review of Current Management and Treatments. *Adv Ther* [Internet]. 2017 Mar 21;34(3):599–610. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12325-017-0478-y>
- Saavedra GD, Hernández-Galván JM, Frigerio P. Actualizaciones en el manejo de heridas. *Digit Ciencia@ UAQRO*. 2021;14(1):16–28.
- Srivastava GK, Martínez-Rodríguez S, Md Fadilah NI, Looi Qi Hao D, Markey G, Shukla P, et al. Progress in Wound-Healing Products Based on Natural Compounds, Stem Cells, and MicroRNA-Based Biopolymers in the European, USA, and Asian Markets: Opportunities, Barriers, and Regulatory Issues. *Polymers (Basel)* [Internet]. 2024 May 3;16(9):1280. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4360/16/9/1280>

- Yamauchi Quintian G, Mautor D. MEDICINA REGENERATIVA. Nuevo abordaje para el dolor músculo-esquelético. *Separata*. 2020;28(1).
- Lorente-Rodríguez M, López-Casanova P, Blasco-García C, Jiménez-García JF, Rosendo-Fernández JM, Rueda-López J. Utilización de un tul de carnosina y ácido hialurónico en quemaduras: a propósito de una serie de casos. *Gerokomos*. 2024;35(4):280–3.
- Barbas Monjo MÁ, Velasco García Cuevas J, Rodríguez Lastra J, Cuenca Zaldívar JN. Radiofrecuencia en la cicatrización de heridas crónicas. Una revisión en hospital de media estancia. *Gerokomos* [Internet]. 2021 Mar [cited 2025 Apr 2];32(1):63–7. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-928X2021000100063&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Kolimi P, Narala S, Nyavanandi D, Youssef AAA, Dudhipala N. Innovative Treatment Strategies to Accelerate Wound Healing: Trajectory and Recent Advancements. *Cells* [Internet]. 2022 Aug 6;11(15):2439. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4409/11/15/2439>
- Martínez González A. Terapias avanzadas en heridas crónicas complejas de la extremidad inferior [Internet]. UNIVERSIDAD DE VALLADOLID; 2020. Available from: <https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/69187/TFG-L3846.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Arranz AL, Dengra BS, Sanz MDVB, Álvarez IG, Álvarez MG. Formulaciones para la cicatrización de heridas, presente y futuro. *RESCIFAR Rev Española Ciencias Farm*. 2021;2(1):1–12.
- Chazarreta C. Efectividad de la microcorriente como terapia adyuvante al tratamiento convencional para la cicatrización y curación de las heridas crónicas [Internet]. Universidad del Gran Rosario; 2023. Available from: https://rid.ugr.edu.ar/bitstream/handle/20.500.14125/727/Inv_D-500_MFN_7735_tesis.pdf?sequence=1&isAllowed=y

CITAR ESTE ARTICULO:

Noroña Andrade, E. A., Crespo Velasco, Y. L., Solis Narváez, L. E., & Balarezo Caicedo, A. C. . (2025). Avances en la cicatrización de heridas crónicas - aplicación de factores de crecimiento, biomateriales y terapias regenerativas. *RECIMUNDO*, 9(1), 1049–1063. <https://doi.org/10.26820/recimundo/9.1>.enero.2025.1049-1063

