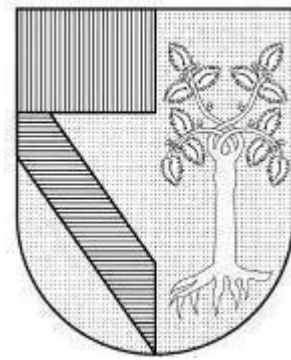


**UNIVERSIDAD PANAMERICANA**  
**Facultad de Ciencias de la Salud**  
**Escuela de Enfermería**



**“Utilidad de los probióticos tópicos comparado con el tratamiento convencional en la modulación de biofilm y la cicatrización de heridas crónicas en pacientes adultos”.**

TESINA

**Q U E P R E S E N T A**

**Gabriela Medrano Hernández.**  
**Georgina Huitron Varela.**

**P A R A O B T E N E R E L G R A D O D E :**

***MAESTRÍA EN TERAPIA DE HERIDAS, ESTOMAS Y QUEMADURAS***

**DIRECTOR:**

**Dra. Alma Lidia Almiray Soto.**

**CO-DIRECTOR:**

**Mtra. María Alejandra Bonilla de Jesús.**

# ÍNDICE

I. RESUMEN.....	1
II. INTRODUCCIÓN.....	3
III. MARCO TEÓRICO .....	4
1. Definición de herida .....	4
1.1 Clasificación de las heridas. ....	4
1.2 Heridas crónicas en los pacientes adultos. ....	4
1.3 Fisiopatología de las heridas crónicas. ....	5
1.4 Microambiente de la herida crónica. ....	5
2. Proceso de cicatrización de las heridas. ....	6
2.1 Factores que alteran la cicatrización .....	7
3. Biofilm en heridas crónicas. ....	7
3.1 Definición de biofilm.....	7
3.2. Características de las biopelículas en heridas crónicas. ....	8
3.3. Especies microbianas involucradas. ....	8
3.4. Diagnóstico de biofilm. ....	8
3.5. Diagnóstico clínico: signos, síntomas. ....	9
3.6 Impacto del biofilm en la cicatrización de heridas. ....	9
4. Manejo convencional de heridas con biofilm. ....	9
4.1 Desbridamiento.....	10
4.2 Antisépticos tópicos.....	10
4.3 Apósitos antimicrobianos. ....	12
4.4 Tratamiento antibiótico sistémico. ....	13
5. Microbiota cutánea y disbiosis en heridas crónicas.....	13
5.1 Composición de la microbiota cutánea normal. ....	14
5.2 Funciones del microbioma.....	14
5.3 Disbiosis en heridas crónicas.....	15
5.4 Relación entre la microbiota, la inflamación crónica y la biopelícula. ....	15
6. Probióticos tópicos.....	16
6.1 Probióticos más utilizados en heridas. ....	17
6.2 Formulaciones más comunes: cremas, hidrogeles, nanopartículas, microagujas. ....	18
IV. ANTECEDENTES.....	19

V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	21
VI. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	22
VII. JUSTIFICACIÓN .....	23
VIII. OBJETIVOS .....	24
OBJETIVO GENERAL.....	24
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	24
XI. HIPÓTESIS .....	24
X. MATERIAL Y MÉTODOS .....	24
DISEÑO DEL ESTUDIO .....	24
UNIVERSO O POBLACIÓN OBJETIVO .....	25
CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	25
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	25
ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	25
RECOLECCIÓN DE DATOS.....	26
VARIABLES. ....	28
VARIABLE INDEPENDIENTE.....	28
VARIABLE DEPENDIENTE. ....	29
INSTRUMENTO.....	31
PROCESO DE RECOPIACIÓN DE DATOS.....	31
ASPECTOS ÉTICOS .....	31
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	31
RECURSOS.....	32
IX. RESULTADOS.....	32
X. DISCUSIÓN .....	47
XI. FORTALEZAS.....	50
XII. CONCLUSIONES.....	51
XIII. BIBLIOGRAFÍA.....	52

## **I. RESUMEN**

**Introducción:** Las heridas crónicas constituyen un importante problema de salud pública debido a su alta prevalencia en pacientes adultos con enfermedades crónicas y su impacto negativo en la calidad de vida. Estas lesiones se caracterizan por una evolución prolongada, inflamación persistente y alteraciones del microambiente local, en particular la presencia de biopelícula microbiana, que confiere alta tolerancia a los antimicrobianos convencionales y retrasa la cicatrización. El tratamiento estándar (desbridamiento, antisépticos, apósitos antimicrobianos y antibióticos sistémicos) suele lograr solo un control parcial y transitorio de la biopelícula, y también se asocia con citotoxicidad y resistencia a los antimicrobianos. En este contexto, los probióticos tópicos han surgido como una estrategia terapéutica innovadora que modula la microbiota, interfiere con el biofilm y promueve la cicatrización.

**Objetivo:** Describir la utilidad de los probióticos tópicos comparado con el tratamiento convencional, en la modulación del biofilm y la cicatrización de heridas crónicas en pacientes adultos.

**Metodología:** Se ha realizado una revisión de la literatura mediante los metabuscadores PubMed, Google Scholar y ScienceDirect, incluyendo estudios publicados entre 2010 y 2025, sin restricciones de idioma. Se identificaron 163 artículos, 72 de los cuales mencionaban el tema en el título. Tras la selección por título y resumen, se seleccionaron 38 artículos para su revisión completa, y finalmente se incluyeron 17 estudios que cumplieron con los criterios de elegibilidad. Se incorporaron estudios clínicos, preclínicos (modelos animales) e in vitro, considerando la limitada evidencia clínica disponible.

**Resultados:** De los 17 estudios incluidos, nueve fueron experimentales, cuatro revisiones narrativas, dos ensayos clínicos, uno una revisión exploratoria y uno un informe de caso. Los estudios se originaron en América, Europa y Asia, principalmente en Argentina, Brasil, Estados Unidos, Irán, China, Italia, Rumania y el Reino Unido.

La población del estudio incluyó humanos (n=6), modelos animales (n=7) y modelos in vitro/ex vivo (n=2). Las cepas investigadas con mayor frecuencia fueron *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus* y especies del género *Bacillus*. El control del biofilm se evaluó mediante el recuento de unidades formadoras de colonias (UFC/ml) y la reducción de los signos clínicos de infección. La cicatrización se midió mediante la reducción del área de la herida y el tiempo de cierre. En varios estudios, los probióticos tópicos mostraron resultados comparables o superiores al tratamiento convencional, incluyendo la sulfadiazina de plata y los apósitos antimicrobianos.

**Conclusiones:** La evidencia disponible sugiere que los probióticos tópicos representan una alternativa terapéutica prometedora en el tratamiento de heridas crónicas con biopelícula. Su uso se asocia con una reducción de la carga microbiana, disminución de la biofilm y una mejora de los parámetros de cicatrización, con posibles ventajas sobre el tratamiento convencional, como una menor citotoxicidad y un menor riesgo de resistencia a los antimicrobianos. Sin embargo, la heterogeneidad metodológica y la escasez de ensayos clínicos controlados en humanos resaltan la necesidad de estudios clínicos sólidos para estandarizar su aplicación e integrarlos en la práctica clínica.

**Palabras clave:** Probióticos tópicos; Heridas crónicas; Biofilm; Cicatrización de heridas; Tratamiento convencional.

## II. INTRODUCCIÓN

Las heridas crónicas representan un importante desafío para la salud mundial, a menudo complicado por la colonización bacteriana y la formación de biopelículas, que dificultan la cicatrización y aumentan el riesgo de infección. Las biopelículas, comunidades complejas de microorganismos encapsulados en una matriz autoproducida, son notoriamente resistentes a las terapias antimicrobianas convencionales, lo que contribuye a un retraso en el cierre de las heridas y al aumento de los costos de atención médica. La presencia persistente de biopelículas requiere estrategias terapéuticas innovadoras para promover un manejo eficaz de las heridas.

Esta revisión de la literatura analiza la evidencia científica más reciente sobre el uso de probióticos tópicos en heridas crónicas, comparándolos con tratamientos convencionales como desbridamiento, antisépticos, antimicrobianos tópicos y sistémicos.

La literatura muestra que ciertas cepas ejercen efectos antibiofilm, reducen la carga microbiana y promueven un microambiente favorable para la regeneración tisular. También se observan mejoras en la granulación, la angiogénesis y la reepitelización. Si bien los antimicrobianos siguen siendo una parte esencial del tratamiento de heridas, los probióticos tópicos ofrecen ventajas en biocompatibilidad, regulación inmunitaria y un menor riesgo de resistencia bacteriana. La evidencia revisada sugiere que su uso como adyuvantes podría optimizar la cicatrización y reducir la recurrencia de infecciones en pacientes adultos con heridas crónicas, lo que resalta la necesidad de estudios clínicos sólidos para consolidar su inclusión en las guías de tratamiento.

### III. MARCO TEÓRICO

#### 1. Definición de herida.

Una herida se define como cualquier pérdida de continuidad de la piel y los tejidos subyacentes causada por un agente físico, químico o biológico. En condiciones normales, esta alteración desencadena una respuesta reparadora compleja destinada a restaurar la integridad anatómica y, en la medida de lo posible, la función tisular. La extensión del daño, su profundidad, la contaminación y las comorbilidades del paciente influyen en la velocidad y la calidad de este proceso. (1)

#### 1.1 Clasificación de las heridas.

Las heridas pueden clasificarse de diversas maneras; para fines clínicos y de investigación en la cicatrización de heridas, se distingue principalmente entre:

- **Heridas agudas:** Progresan de forma ordenada a través de las fases de cicatrización y suelen cerrarse en menos de 4 semanas.
- **Heridas crónicas:** Permanecen estancadas en una o más fases, especialmente la fase inflamatoria, y generalmente se definen como lesiones que no cicatrizan en más de 4 a 6 semanas a pesar del tratamiento adecuado (2)

#### 1.2 Heridas crónicas en los pacientes adultos.

En la población adulta, las afecciones más frecuentes son:

- **Úlcera venosa:** secundaria a insuficiencia venosa crónica. Suelen localizarse en la región supra maleolar, con abundante exudado, bordes irregulares y edema asociado
- **Úlcera arterial:** resultante de la isquemia por enfermedad arterial periférica; suele ser dolorosa, con base necrótica y bordes bien definidos.
- **Úlcera del pie diabético:** consecuencia de neuropatía, isquemia y deformidades óseas en pacientes con diabetes mellitus; con alto riesgo de infección e incluso amputación.

- **Úlcera por presión:** causada por presión prolongada sobre prominencias óseas; frecuente en pacientes encamados o con movilidad reducida. (3)

### **1.3 Fisiopatología de las heridas crónicas.**

La cicatrización normal de heridas progresa a través de fases superpuestas: inflamatoria, proliferación y remodelación. Cualquier factor que prolongue indebidamente la fase inflamatoria, altere la perfusión o promueva una alta carga microbiana que puede provocar el estancamiento del proceso y el desarrollo de una herida crónica. (5)

Las heridas crónicas se asocian a un microambiente hostil caracterizado por hipoxia, inflamación persistente, exceso de proteasas, desregulación inmunitaria y colonización microbiana organizada en biopelículas. (4)

#### **Las heridas crónicas se caracterizan por:**

- **Inflamación sostenida:** predominio de macrófagos y neutrófilos M1 que liberan especies reactivas de oxígeno y proteasas.
- **Desequilibrio de MMP/TIMP:** las metaloproteinasas (MMP) degradan excesivamente la matriz extracelular, superando la protección de sus inhibidores tisulares (TIMP).
- **Aumento de citocinas proinflamatorias:** IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$  interfieren con factores de crecimiento reparadores como TGF- $\beta$  y VEGF.
- **Alteración del microbioma cutáneo:** disminución de la diversidad de microorganismos comensales y proliferación de patógenos oportunistas, lo que facilita la formación de biopelículas. (2)

### **1.4 Microambiente de la herida crónica.**

El lecho de una herida crónica presenta características particulares:

- Un pH con tendencia alcalina, que favorece la proliferación bacteriana.
- Exudado rico en proteasas y productos de degradación tisular.

- Hipoxia relativa debido al daño vascular o edema.
- Alteración de la matriz extracelular y la arquitectura tisular.

Todos estos elementos reducen la eficacia de los tratamientos tópicos convencionales y promueven la persistencia de la biopelícula. Por lo tanto, se están buscando estrategias para modificar el microambiente, incluyendo probióticos tópicos. (2)

## **2. Proceso de cicatrización de las heridas.**

La cicatrización de heridas es un proceso dinámico que comprende tres fases principales, parcialmente superpuestas:

### **a. Fase inflamatoria y hemostática.**

Estas fases comienzan inmediatamente después de la lesión, con una vasoconstricción transitoria seguida de vasodilatación, extravasación de plasma y reclutamiento de neutrófilos y macrófagos. Su función es hemostática y consiste en eliminar el tejido dañado y los microorganismos.

### **b. Fase proliferativa.**

Esta fase se caracteriza por la formación de tejido de granulación rico en fibroblastos, vasos sanguíneos de nueva formación y matriz extracelular temporal. Los queratinocitos migran desde los bordes de la herida, sentando las bases para la reepitelización.

### **c. Fase de maduración o remodelación.**

Esta fase implica la reorganización del colágeno, la reducción de la celularidad y el aumento progresivo de la resistencia a la tracción. Aunque la cicatriz nunca alcanza la resistencia original del tejido sano, en las heridas agudas este proceso suele ser funcionalmente satisfactorio.(3)

## **2.1 Factores que alteran la cicatrización**

Diversos factores sistémicos y locales afectan la cicatrización de las heridas:

- Enfermedades crónicas (diabetes, insuficiencia venosa, enfermedad arterial periférica).
- Edad avanzada y fragilidad.
- Desnutrición, deficiencias de proteínas y micronutrientes.
- Tabaquismo y consumo de alcohol.
- Hipoxia tisular y edema.
- Alta carga microbiana y, especialmente, formación de biopelícula microbiana.

Cuando estos factores persisten, la herida permanece en un estado inflamatorio crónico, con producción excesiva de metaloproteinasas, destrucción de la matriz y un retraso significativo en el cierre.(2)

## **3. Biofilm en heridas crónicas.**

### **3.1 Definición de biofilm.**

En el contexto de las heridas crónicas, un biofilm se define como una comunidad estructurada de microorganismos (bacterias, hongos y, ocasionalmente, arqueas) adheridos al lecho de la herida e incrustados en una matriz autogenerada de sustancias poliméricas extracelulares (SPE), que los protege del sistema inmunitario y de los antimicrobianos. Este patrón de crecimiento es muy diferente al de las bacterias planctónicas: los biofilms se organizan en microcolonias, crean gradientes de oxígeno y nutrientes, y se adhieren al tejido necrótico, la fibrina o materiales extraños. Actualmente, se estima que entre el 60 % y el 80 % de las heridas crónicas presentan algún grado de biofilm, lo que lo convierte en un elemento clave de la cronicidad.(5)

### **3.2. Características de las biopelículas en heridas crónicas.**

Las biopelículas en heridas crónicas se caracterizan por: (a) Una matriz de EPS (matriz polimera extracelular) rica en polisacáridos, proteínas, ADN extracelular y lípidos; (b) heterogeneidad espacial, con microambientes aeróbicos y anaeróbicos dentro de la misma lesión; (c) un estado metabólico reducido en muchas células, lo que limita la acción de los antibióticos dependientes de la división celular; y (d) una mayor tolerancia a los antimicrobianos y una respuesta inmunitaria mejorada (hasta 100-1000 veces mayor que la de las bacterias planctónicas). Estas propiedades explican la recurrencia del exudado, la rápida regeneración de la capa gelatinosa tras el desbridamiento y la persistencia del proceso inflamatorio, incluso cuando el tratamiento estándar parece adecuado.(2)

### **3.3. Especies microbianas involucradas.**

La biopelícula de las heridas crónicas suele ser polimicrobiana. Entre las bacterias aerobias y facultativas más frecuentes se encuentran *staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *enterococos* y *enterobacterias*; en zonas hipóxicas, también se encuentran anaerobios estrictos como *bacteroides spp.* o *prevotella spp.* Además, se ha demostrado la presencia de biopelícula fúngica, principalmente *candida spp.* y, en menor medida, mohos filamentosos, en muchas úlceras del pie diabético y venosas. Esta composición polimicrobiana genera interacciones sinérgicas (intercambio de señales, metabolitos y factores de virulencia) que aumentan la tolerancia a los antibióticos y antisépticos y promueven la transición a la cronicidad. (4)

### **3.4. Diagnóstico de biofilm.**

Aún no existe una prueba de referencia sencilla, rápida y fácilmente disponible para la detección rutinaria de biofilm en heridas crónicas. Entre las técnicas más específicas se incluyen la microscopía electrónica de barrido (MEB), la microscopía láser confocal con tinciones específicas y la hibridación in situ o PCR cuantitativa para identificar microorganismos y la arquitectura del biofilm. Sin embargo, estas técnicas son costosas y de limitada aplicabilidad para la práctica clínica. (6)

Por lo tanto, el diagnóstico suele basarse en una combinación de datos clínicos, cultivos (que a menudo subestiman el componente de biofilm) y cada vez más, técnicas de imagen como la fluorescencia para cuantificar la carga bacteriana. (6)

### **3.5. Diagnóstico clínico: signos, síntomas.**

Ante la ausencia de una prueba de referencia, varias revisiones han intentado categorizar los signos y síntomas clínicos que sugieren la presencia de biofilm: una superficie brillante y pegajosa, presencia de tejido de granulación friable, falta de reducción del tamaño de la herida a pesar del tratamiento óptimo y recurrencia de infecciones locales. (7)

### **3.6 Impacto del biofilm en la cicatrización de heridas.**

La presencia de biofilm se asocia con:

- Mayor tiempo de cicatrización.
- Menor penetración de antimicrobianos y antibióticos tópicos.
- Necesidad de desbridamientos repetidos.
- Mayor riesgo de infección invasiva y complicaciones sistémicas. (3)

Debido a su relevancia clínica, las guías internacionales de consenso sobre infecciones de heridas recomiendan asumir la presencia de biofilm en cualquier herida crónica con mala cicatrización, incluso sin confirmación microbiológica directa. (8)

## **4. Manejo convencional de heridas con biofilm.**

El tratamiento convencional de las heridas crónicas con biopelícula se ha basado históricamente en una combinación de desbridamiento, antisépticos tópicos, apósitos antimicrobianos y en casos selectos, antibióticos sistémicos. Si bien estos métodos han demostrado utilidad clínica, se sabe que los efectos sobre la biopelícula suelen ser incompletos, transitorios y altamente dependientes de la frecuencia de aplicación y del estado inmunitario del paciente. (3)

#### **4.1 Desbridamiento.**

El desbridamiento se define como la eliminación deliberada de tejido necrótico, esfacelos, residuos y material contaminado del lecho de la herida para reducir la carga microbiana, exponer tejido viable y preparar el lecho para la cicatrización. En el contexto del manejo de biopelículas, el desbridamiento se considera fundamental, ya que elimina mecánicamente las biopelículas maduras adheridas a la superficie del tejido. (3)

Los tipos de desbridamiento incluyen: quirúrgico o cortante (con bisturí, cureta o tijeras), mecánico (gasa, irrigación a presión, terapia de heridas con presión negativa e instilación), autolítico (hidrocoloides, hidrogeles, alginatos que promueven la digestión endógena), enzimático (bromelaína, colagenasa). (9)

Los modelos in vitro y las series clínicas indican que la combinación del desbridamiento frecuente con la terapia antimicrobiana tópica reduce significativamente la carga bacteriana y los signos clínicos de infección. (3)

Las revisiones recientes (Shen A.Z; et al., 2025) hablan sobre la terapia dirigida a la biopelícula, enfatizando el concepto del “ciclo de la biopelícula”: el desbridamiento rompe la biopelícula madura, pero las bacterias residuales pueden volver a ensamblarse en 48 a 72 horas, por lo que se recomienda el desbridamiento en serie y debe coordinarse con antisépticos o apósitos antimicrobianos para prevenir la rápida formación de la biopelícula. (4)

#### **4.2 Antisépticos tópicos.**

En el tratamiento del biofilm de heridas, los antisépticos tópicos han recuperado protagonismo frente a los antibióticos tópicos debido a su amplio espectro de actividad y menor riesgo de resistencia. Los compuestos más utilizados son la polihexametileno biguanida (PHMB), la clorhexidina, las formulaciones yodadas (povidona yodada, cadexómero yoduro) y las soluciones a base de hipoclorito (hipoclorito de sodio, ácido hipocloroso).(10)

El PHMB se utiliza en soluciones de irrigación, geles y apósitos impregnados; la clorhexidina está disponible en soluciones y algunos apósitos; el yodo está disponible en soluciones, espumas o apósitos de liberación prolongada; y el hipoclorito se utiliza para la irrigación o limpieza de heridas con alta carga microbiana. (8)

Los mecanismos de acciones son:

- PHMB es un polímero catiónico que se une a los fosfolípidos de la membrana bacteriana, la desestabiliza y provoca su lisis, con actividad demostrada contra bacterias en biofilm y algunos hongos. (11)
- La clorhexidina altera la permeabilidad de la membrana citoplasmática y precipita el contenido celular, mostrando una alta eficacia contra cocos grampositivos y una buena actividad residual, lo que la hace útil para la desinfección perilesional. (12)
- El yodo, en forma de povidona o cadexómero, ejerce un efecto oxidante directo sobre proteínas y ácidos nucleicos, con un amplio espectro de actividad contra bacterias, virus y hongos. (12)
- Las soluciones de hipoclorito (como el ácido hipocloroso estabilizado) generan especies reactivas de cloruro que oxidan los componentes celulares y alteran la matriz de la biopelícula. (13)

Estudios in vitro (Zhang M; et al., 2023) han demostrado que la povidona yodada, la clorhexidina y la PHMB son citotóxicas para los queratinocitos y fibroblastos en concentraciones similares a las utilizadas clínicamente. La povidona yodada es la más citotóxica, aunque también presenta la mayor potencia antimicrobiana. (14)

Los antisépticos pueden retrasar la cicatrización si se aplican de forma continua sobre tejido de granulación sano o en altas concentraciones. Por lo tanto, varias revisiones recomiendan limitar su uso a fases de alta carga bacteriana o sospecha de biopelícula, y reevaluar su necesidad después de 2 a 4 semanas. (14)

### **4.3 Apósitos antimicrobianos.**

Los apósitos antimicrobianos son materiales diseñados para cubrir heridas e incorporan agentes activos contra microorganismos. Su objetivo es reducir la carga biológica, mantener un ambiente húmedo, controlar el exudado y proteger el lecho de la herida. (12)

Tipos principales:

- Apósitos impregnados con plata (nanocristalinos, iónicos).
- Apósitos con yodo (cadexómero yodado, povidona).
- Apósitos de polihexametileno biguanida (PHMB).
- Apósitos de miel de Manuka.
- Apósitos con clorhexidina, dióxido de cloro u otros agentes. (12)

Los apósitos de plata se han utilizado ampliamente para úlceras venosas, úlceras del pie diabético y quemaduras; los apósitos de PHMB ofrecen una actividad continua con menor riesgo de decoloración o tinción; los apósitos de yodo (cadexómero yodado, espumas de povidona) proporcionan una liberación gradual del antiséptico; y los apósitos de miel de Manuka ofrecen un efecto osmótico y antibacteriano, así como actividad antibiopelícula en modelos experimentales. (15)

Las ventajas de estos apósitos incluyen una menor frecuencia de cambios de apósito en comparación con la gasa impregnada, una liberación sostenida del agente antimicrobiano, un mejor manejo del exudado y una posible disminución de la carga bacteriana y el olor, lo que puede mejorar la calidad de vida del paciente. (16)

Las limitaciones comienzan al describirse fenómenos de tolerancia o resistencia a la plata en microorganismos aislados de heridas, lo que cuestiona su uso indiscriminado y a largo plazo. Estas observaciones refuerzan la necesidad de una selección cuidadosa del tipo de apósito, la concentración de plata y la duración del tratamiento, así como de la evaluación de alternativas sin metales. (17)

#### **4.4 Tratamiento antibiótico sistémico.**

Las directrices internacionales del IWGDF/IDSA sobre el diagnóstico y el tratamiento de las infecciones del pie relacionadas con la diabetes (IWGDF/IDSA 2023) coinciden en que los antibióticos sistémicos no deben utilizarse de forma rutinaria en todas las heridas crónicas con biopelícula, en cambio deben reservarse para casos con infección clínica evidente (celulitis periférica, linfangitis, fiebre, sepsis) o infecciones profundas como la osteomielitis asociada. (18)

En el pie diabético infectado, las directrices IWGDF/IDSA de 2023 recomiendan iniciar antibióticos sistémicos cuando haya signos de infección moderada o grave, ajustar el tratamiento según los cultivos, reducirlo según los resultados y limitar la duración a 1 o 2 semanas para las infecciones de tejidos blandos, salvo complicaciones. (18)

Para otras heridas crónicas (úlceras venosas, por presión, postquirúrgicas), revisiones recientes proponen un enfoque similar: priorizar el manejo local (desbridamiento, antisépticos, apósitos antimicrobianos) y reservar los antibióticos sistémicos para infecciones extensas o sistémicas, evitando su empleo únicamente por la presencia de colonización o biofilm. (6)

La biopelícula actúa como una barrera que limita la penetración de antibióticos sistémicos y permite que las bacterias alcancen estados metabólicos lentos, lo que las hace menos sensibles a los fármacos que afectan la división celular. (19)

En el manejo de infecciones de heridas crónicas se enfatiza que la mayoría de las úlceras colonizadas no se benefician de los antibióticos sistémicos y que su uso sin criterios estrictos contribuye a la presión selectiva hacia la resistencia. (6)

#### **5. Microbiota cutánea y disbiosis en heridas crónicas.**

La piel sana alberga un ecosistema complejo de bacterias, hongos, virus y arqueas que conforman la microbiota cutánea. Este microbioma se distribuye de forma característica según el sitio anatómico (zonas húmedas, secas y seboreicas). (20)

Además, se mantiene en equilibrio dinámico con el huésped a través de mecanismos inmunes e interacciones metabólicas finamente reguladas. Estudios recientes basados en secuenciación de nueva generación (Yang Y; et al., 2024) muestran que este equilibrio, llamada eubiosis, es clave para la integridad de la barrera cutánea, la prevención de colonización por patógenos y una cicatrización ordenada de las heridas. (20)

### **5.1 Composición de la microbiota cutánea normal.**

En la piel intacta, predominan cuatro filos bacterianos principales: Los Actinobacteria (por ejemplo, *Cutibacterium acnes*, *Corynebacterium* spp.), Firmicutes (como *Staphylococcus epidermidis* y otros estafilococos que no producen coagulasa), Proteobacteria y Bacteroidetes, varían mucho según la humedad, la cantidad de grasa que se produce en la piel y la exposición al ambiente. La diversidad microbiana es mayor en las zonas expuestas y la riqueza de especies se asocia con una mayor resiliencia de la barrera cutánea frente a las agresiones externas. (21)

Además de las bacterias, el microbioma de la piel (principalmente *Malassezia* spp., *Candida* spp. y otros hongos filamentosos) y el viroma (bacteriófagos y virus eucariotas) contribuyen a la homeostasis de la superficie cutánea. Datos recientes sugieren que las interacciones entre bacterias y hongos (interacciones entre reinos) pueden influir en la susceptibilidad a las infecciones y la respuesta inflamatoria a las lesiones, así como en la transición de una herida aguda a una crónica. (22)

### **5.2 Funciones del microbioma.**

Entre las funciones descritas se encuentran:

- Competencia con patógenos por nutrientes y sitios de adhesión.
- Producción de sustancias antimicrobianas (bacteriocinas, ácidos orgánicos).
- Modulación de la respuesta inmunitaria innata y adaptativa.
- Contribución al mantenimiento de un pH ligeramente ácido y protector. (23)

### **5.3 Disbiosis en heridas crónicas.**

La disbiosis en heridas crónicas se caracteriza por un aumento de la carga microbiana total, una menor diversidad y el predominio de consorcios polimicrobianos que incluyen bacterias grampositivas y gram negativas, anaerobios estrictos y hongos. En úlceras del pie diabético se han identificado comunidades dominadas por *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus* spp. y diversas especies de *Candida*, asociadas con una mayor profundidad de la herida, un mayor exudado y un retraso en la cicatrización. (24)

Esta disbiosis no es un fenómeno estático, pues la composición del microbioma en heridas crónicas cambia según la exposición a antibióticos, el desbridamiento, los apósitos antimicrobianos y la evolución clínica de la herida. (25)

La persistencia de perfiles disbióticos se ha vinculado a colonización crítica, infección local y progresión a una infección sistémica, lo que crea un círculo vicioso de alta carga microbiana, inflamación sostenida y destrucción tisular. (25)

### **5.4 Relación entre la microbiota, la inflamación crónica y la biopelícula.**

La interacción entre la microbiota disbiótica, la respuesta inmunitaria del huésped y la biopelícula es fundamental para la fisiopatología de las heridas crónicas. Los consorcios microbianos dentro de las biopelículas activan persistentemente los receptores de reconocimiento de patrones y vías inflamatorias, lo que promueve la liberación sostenida de citocinas proinflamatorias ( $IL-1\beta$ ,  $TNF-\alpha$ ,  $IL-6$ ) y proteasas (metaloproteinasas de matriz) que degradan la matriz extracelular y los factores de crecimiento esenciales para la reparación de las heridas. (26)

La disbiosis también altera la producción de mediadores inmunoreguladores locales y antioxidantes, favoreciendo un microambiente rico en especies reactivas de oxígeno y nitrógeno que dañan aún más el tejido y la microbiota beneficiosa. (27)

El concepto de "modulación del microbioma" se ha propuesto como un enfoque terapéutico emergente que incluye el uso de probióticos tópicos, postbióticos y otras estrategias destinadas a restaurar la eubiosis y romper el ciclo disbiosis-biopelícula-inflamación. (28)

Intervenir en la microbiota no solo reduce la carga de patógenos y la formación de biopelícula, sino que también puede reequilibrar la respuesta inmunitaria local, promoviendo una cicatrización más rápida y con menos complicaciones. (28)

## **6. Probióticos tópicos.**

El concepto de probióticos ha evolucionado considerablemente en los últimos años, pasando de su uso tradicional en la salud intestinal a convertirse en un posible enfoque terapéutico para enfermedades dermatológicas y más recientemente, para heridas crónicas con biofilm. La definición actual, describe a los probióticos como microorganismos vivos que, administrados en cantidades adecuadas, aportan un beneficio para la salud del huésped. Sin embargo, su aplicación tópica en la piel lesionada implica una complejidad biológica distinta, ya que interactúan directamente con el microambiente de la herida, la microbiota alterada y los procesos de inflamación y cicatrización. (29)

En el campo del cuidado de heridas, la atención científica se ha centrado en la capacidad de los probióticos para modificar la ecología microbiana del lecho de la herida y restablecer un equilibrio que favorezca la cicatrización. A diferencia de los antisépticos o antibióticos, cuyo objetivo principal es eliminar patógenos mediante mecanismos biocidas, los probióticos actúan mediante mecanismos ecológicos, inmunológicos y metabólicos que pueden ser menos agresivos para los tejidos y más sostenibles para el control de la biopelícula. Este cambio de paradigma, conocido como modulación microbiana terapéutica, busca corregir la disbiosis y promover la recolonización por microorganismos beneficiosos, a la vez que reduce el predominio de patógenos que perpetúan la inflamación. Un elemento clave para la investigación de probióticos tópicos es la selección de cepas específicas con propiedades funcionales demostradas en modelos cutáneos. (30)

## 6.1 Probióticos más utilizados en heridas.

<b>Cepa</b>	<b>Propiedades</b>
Lactobacillus Plantarum	Produce ácido láctico, peróxido de hidrógeno y péptidos antimicrobianos que reducen la carga de patógenos como <i>S. aureus</i> y <i>P. aeruginosa</i> en heridas infectadas, desestabilizando el biofilm y previniendo su recolonización. Además, modula las citocinas inflamatorias y promueve procesos reparativos como la angiogénesis y la síntesis de colágeno, lo que se ha observado en modelos de úlceras y quemaduras. (31)
Lactobacillus Rhamnosus	Se distingue por su excelente adhesión a los queratinocitos, lo que le permite superar a los patógenos en el lecho de la herida. Interfiere con la detección de quórum bacteriano, reduciendo la virulencia de patógenos como <i>P. aeruginosa</i> . Además, estimula la producción de péptidos antimicrobianos endógenos, reforzando la inmunidad cutánea innata. (32)
Lactobacillus Reuteri	Se distingue por su producción de reuterina, una molécula con actividad antimicrobiana de amplio espectro. Altera las biopelículas, especialmente las de <i>S. aureus</i> , y reduce la inflamación al modular el estrés oxidativo local. Promueve la reepitelización acelerada en modelos preclínicos. (33)
Lactobacillus Casei	Produce ácido láctico, peróxido de hidrógeno, bacteriocinas (caseína, lactocina), péptidos antimicrobianos y biosurfactantes, que reducen la viabilidad de: <i>Staphylococcus aureus</i> (incluido SARM), <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> (33)

Cepas de Bifidobacterium spp	Se distingue por su capacidad para reducir la reactividad inflamatoria, especialmente los niveles de IL-1 $\alpha$ , y promover la restauración de la función barrera. Sus metabolitos mejoran la respuesta epitelial y disminuyen la irritación, por lo que su uso tópico se está generalizando en formulaciones dermatológicas y para el cuidado de heridas.(34)
Bacilos esporulados (ej. Bacillus Subtilis)	Produce lipopéptidos (surfactina, fengicina, etc.) con un potente efecto antibiofilm contra las bacterias de las heridas. Las formulaciones de micropartículas cargadas con B. subtilis inhiben el crecimiento de patógenos en heridas abiertas y promueven una colonización resistente y beneficiosa, lo que ayuda a prevenir la formación de biofilm. (35)

## 6.2 Formulaciones más comunes: cremas, hidrogeles, nanopartículas, microagujas.

### Cremas probióticas.

Las cremas representan la forma más tradicional de administración tópica de probióticos o postbióticos vivos. Su principal ventaja es su capacidad para mantener la hidratación superficial, promover la adhesión bacteriana beneficiosa y permitir la liberación sostenida de metabolitos antimicrobianos. La matriz lipídica de estas cremas protege la viabilidad del microorganismo, incluso en entornos con pH alterado, típico de las heridas crónicas. (36)

### Hidrogeles probióticos.

Los hidrogeles son una de las presentaciones más prometedoras debido a su alta capacidad de retención de agua, biocompatibilidad y capacidad para crear un microambiente húmedo ideal para la cicatrización. (36)

### **Nanopartículas probióticas y prebióticas.**

La nanotecnología ha permitido encapsular probióticos, postbióticos o metabolitos antimicrobianos en nanopartículas poliméricas o lipídicas. Estas nanoformulaciones aumentan la estabilidad térmica y mecánica del probiótico, facilitan la liberación controlada y mejoran la penetración en las capas más profundas del biofilm. (37)

### **Sistemas de microagujas con probióticos.**

Las microagujas representan la última innovación en la administración de probióticos tópicos. Estos sistemas permiten la administración directa de bacterias beneficiosas o sus metabolitos al tejido subepidérmico, atravesando la barrera cutánea sin causar dolor y aumentando la biodisponibilidad local. Este sistema es especialmente útil para heridas con bordes hiperqueratósicos o donde la penetración de cremas e hidrogeles es limitada. (38)

## **IV. ANTECEDENTES.**

Las heridas crónicas son un problema de salud creciente que afecta a un número significativo de personas, especialmente a aquellas con diabetes, trastornos vasculares o problemas de cicatrización. En muchos casos, estas heridas permanecen abiertas durante períodos prolongados, lo que aumenta el riesgo de infección, tiempo prolongado de hospitalización y reduce significativamente la calidad de vida. Las heridas crónicas afectan entre el 1% y el 2% de la población general y pueden alcanzar hasta el 6% en adultos mayores. Esta creciente prevalencia resalta la necesidad de comprender mejor los factores que dificultan su cicatrización y de desarrollar alternativas terapéuticas más efectivas. (39)

Uno de los principales obstáculos para la cicatrización de heridas es la presencia de biopelícula. Esta estructura reduce la eficacia de los antimicrobianos y dificulta la acción del sistema inmunitario. La biopelícula está presente en hasta el 78 % de las heridas crónicas y su presencia se asocia con un retraso en la cicatrización y recurrencias frecuentes. A pesar del uso de desbridamiento y antisépticos, la biopelícula tiende a reconstituirse en pocas horas, lo que demuestra la necesidad de estrategias complementarias. (40)

Los tratamientos actuales incluyen desbridamiento, antisépticos tópicos, apósitos antimicrobianos y en algunos casos, antibióticos sistémicos. Si bien estos métodos pueden controlar parcialmente la infección y mejorar el entorno de la herida, su eficacia se reduce significativamente cuando hay biopelícula. Además, la presión constante para usar antimicrobianos ha contribuido al aumento de la resistencia bacteriana, lo que complica aún más el manejo clínico. (41)

En los últimos años se han comenzado a estudiar los probióticos como tratamiento alternativo para heridas crónicas debido a su capacidad para desplazar microorganismos patógenos, modular la inflamación y alterar la estructura del biofilm. En el año 2013 se notó un aumento en las publicaciones sobre probióticos tópicos en el tratamiento de heridas para mejorar la cicatrización, sin embargo esto se acrecentó a partir del año 2021. (40)

Algunos autores como Bădăluță et al. (2024) destacan que los probióticos (por vía oral o tópica) reducen la carga patógena, interfiriendo con la biopelícula y modulando la inflamación en diferentes modelos de heridas agudas y crónicas. (23)

Li et al. (2023) demostraron que la aplicación tópica de lactobacilos erradicó las biopelículas maduras de *P. aeruginosa* en un modelo de herida crónica y aceleró el cierre de la herida y la formación de tejido de granulación. (31)

Machado et al. (2025), en una revisión exploratoria de formulaciones cutáneas con probióticos, prebióticos y postbióticos, identificaron apósitos, geles, cremas e hidrogeles que incorporan lactobacilos, bifidobacterias o sus derivados para el tratamiento de heridas infectadas, incluyendo prototipos para entornos con biopelículas. (42)

Dubey et al. (2023) evaluaron *Lactobacillus plantarum* en un modelo de infección por SARM, mostrando una reducción de la biopelícula, una disminución de la carga bacteriana y una mejora en los parámetros histológicos de cicatrización. (43)

Alhubail et al. (2024) analizaron múltiples cepas candidatas y hallaron especificidad de cepa en la modulación del crecimiento de patógenos típicos de heridas y su capacidad para formar biopelículas, lo que subraya la importancia de seleccionar cepas bien caracterizadas. (44)

Estos estudios refuerzan la idea de que el efecto de los probióticos no es genérico, sino que depende de la cepa, la dosis, la forma farmacéutica y el contexto microbiológico de la herida.

La investigación ha continuado y ahora se investigan diferentes formulaciones para la aplicación de los probióticos, como son los hidrogeles, pensados en la mejoría del ambiente húmedo para distintas heridas como las quemaduras, úlceras de diferentes etiologías, permitiendo la liberación controlada de los metabolitos y modulando la inflamación. (39)

Existe múltiple información que nos permite conocer la evolución de la investigación en el tema del uso tópico de probióticos en heridas, sin embargo aún existe un mundo por conocer, el cual con la información que se tiene parece ser prometedor.

## **V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Las heridas crónicas se han convertido en un desafío diario en los servicios de salud. Muchas heridas permanecen abiertas durante semanas, meses o años, incluso con atención continua. Parte del problema radica en la presencia de biopelícula. Aunque el desbridamiento y los antimicrobianos son normalmente el primer tratamiento, en la práctica se observa a menudo que la biopelícula vuelve a aparecer y sigue dificultando la cicatrización, lo que alarga las estancias en el hospital y aumenta las complicaciones.

Los diferentes factores de riesgo para padecer una herida crónica van desde el ser portador de diabetes, enfermedades vasculares, quemaduras, inmovilización, vejez, las cuales se ven afectadas con el hecho de que cada año que pasa, la expectativa de vida va en aumento y por lo tanto, la frecuencia de estas enfermedades también. A esto le podemos sumar que con la cronicidad de las heridas se puede presentar un tratamiento prolongado, ocasionando incluso resistencia a los antimicrobianos, situación que ya empieza a presentarse en la actualidad.

Por la creciente prevalencia de heridas crónicas, aunado a la presencia de resistencia antimicrobiana, es crucial dar pie a nuevos tratamientos y a nuevas investigaciones.

Siendo un área de oportunidad la investigación del uso de probióticos tópicos en este tipo de heridas, la cual es un tema poco explorado, pero que simultáneamente puede ser una gran esperanza para los pacientes que llevan años intentando cerrar una herida y que han sido multitratados, teniendo dentro de estos manejos diferentes antimicrobianos.

Para mantener el equilibrio del microbioma y permitir una reparación cutánea efectiva, se deben tomar en cuenta estas nuevas terapias, las cuales ofrecen una modulación inmune, estimulación de la reparación, actividad microbiana y modificaciones en el biofilm.

## **VI. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

### **Pregunta PICO**

¿Cuál es la utilidad de los probióticos tópicos comparado con el tratamiento convencional en la modulación del biofilm y la cicatrización de heridas crónicas en pacientes adultos?

**Población:** Pacientes adultos con heridas crónicas con presencia de biofilm.

**Intervención:** Aplicación tópica de probióticos (*L. Plantarum*, *L. Rhamnosus*, *L. Rauteri*, etc.) en cualquiera de sus formulaciones (cremas, hidrogeles, nanopartículas, microagujas).

**Comparación:** Tratamiento convencional: desbridamiento, antisépticos, antimicrobianos tópicos y sistémicos.

**Outcome:** Modulación del biofilm en la herida (signos clínicos, reducción de la carga microbiana UFC/ml). Tiempo de la cicatrización de la herida y reducción del área de la herida).

## VII. JUSTIFICACIÓN

Explorar el uso de probióticos tópicos es importante porque podría abrir nuevas vías en el tratamiento de las heridas crónicas. En un contexto donde la resistencia a los antimicrobianos sigue aumentando, es lógico buscar alternativas que no dependan únicamente de productos químicos o antibióticos. Los probióticos tienen la ventaja de interactuar directamente con los microorganismos presentes en la herida. Además, pueden modificar el microambiente local y ayudar a controlar la inflamación, crucial para la cicatrización de heridas.

Esta revisión de la literatura es relevante porque, si bien ya existen informes y estudios piloto, aún no existe una revisión que compare los beneficios reales de los probióticos con el tratamiento convencional. El análisis de estos estudios revelará cuánto pueden reducir la biopelícula y si aceleran el cierre de las heridas. También puede aportar información para mejorar los protocolos de atención y guiar futuras investigaciones que fortalezcan su uso en la práctica clínica.

En un contexto donde el uso excesivo de antimicrobianos se cuestiona cada vez más, evaluar alternativas biológicas como los probióticos tópicos representa una nueva oportunidad. Esta revisión pretende aportar una perspectiva que permita decidir si estas terapias pueden integrarse en el manejo de las heridas crónicas, beneficiando tanto a los pacientes como a los equipos sanitarios.

Esta necesidad de modular el biofilm y mejorar la cicatrización de heridas da pie a la presente investigación, con la cual se pretende recabar y analizar tanto la información como la evidencia existente en los últimos años sobre el uso de probióticos tópicos en el tratamiento de las heridas en comparación con el tratamiento convencional, lo que puede abrir una brecha para nuevas terapias e investigaciones, las cuales pueden representar un gran avance en el manejo de heridas.

## **VIII. OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

- ❖ Describir la utilidad de los probióticos tópicos comparado con el tratamiento convencional en la modulación del biofilm y la cicatrización de heridas crónicas en pacientes adultos.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- ❖ Describir si los probióticos tópicos modulan el biofilm en la herida (signos clínicos y reducción de la carga microbiana UFC/ml).
- ❖ Determinar la mejora de la cicatrización de la herida (valorado en tiempo y calidad del tejido de la herida).

## **XI. HIPÓTESIS**

Se estimó una mayor utilidad del uso de probióticos tópicos comparado con el tratamiento convencional en la modulación del biofilm y la cicatrización de heridas crónicas en pacientes adultos.

## **X. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se realizó una revisión de la literatura con un enfoque estratégico en donde se buscó sintetizar la evidencia científica disponible del uso de probióticos tópicos comparado con el tratamiento convencional.

## **UNIVERSO O POBLACIÓN OBJETIVO**

Con uso de estudios clínicos que incluyan el manejo de heridas crónicas y el uso de probióticos tópicos.

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- ❖ Estudios publicados del año 2010 al 2025.
- ❖ Cualquier idioma.
- ❖ Cualquier tipo de diseño.
- ❖ Estudios que incluyan uso de probióticos tópicos para control de biofilm.
- ❖ Estudios que incluyan uso de probióticos tópicos para mejora de cicatrización.

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- ❖ Artículos que sean editoriales, cartas al editor, noticias.
- ❖ Artículos con más de quince años de su publicación.

## **ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.**

Se realizó una búsqueda en las bibliotecas electrónicas de Pubmed, ScienceDirect, Google Scholar; se ordenaron los estudios recopilados por relevancia, se incluyeron referencias de artículos que aportan datos relevantes, se usaron publicaciones del año 2010 al 2025.

## RECOLECCIÓN DE DATOS

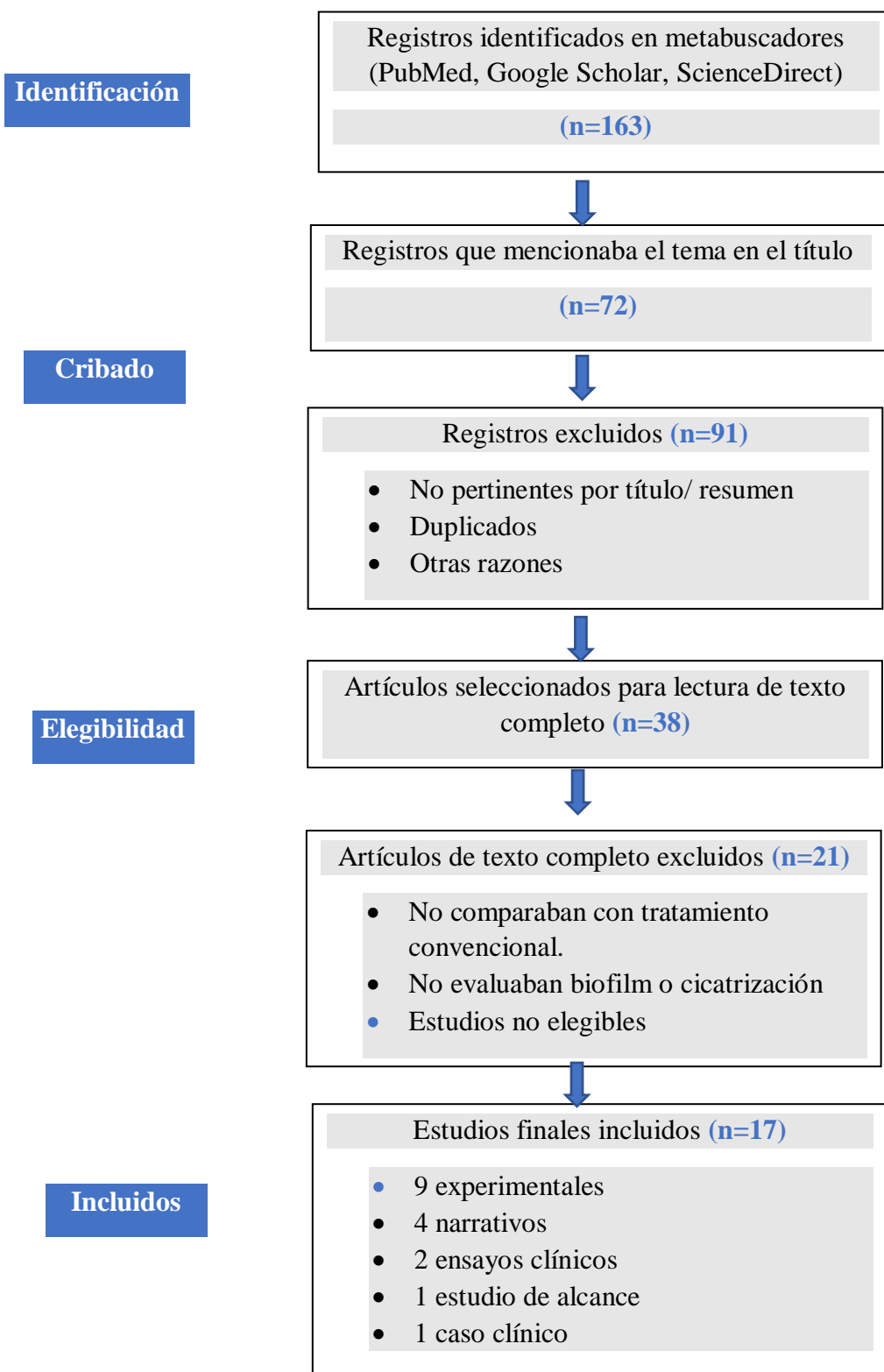
Utilizando criterios de inclusión y exclusión preestablecidos, se realizó una búsqueda dirigida en las bibliotecas electrónicas, usamos las publicaciones que informaban la comparación del uso de probióticos tópicos con apósitos antimicrobianos ó sistémicos, antisépticos y desbridamiento. La selección se realizó de forma secuencial, primero por título, luego por resumen y por último por revisión completa del texto. Para la búsqueda se tomaron en cuenta artículos del año 2010 al 2025 en tres bibliotecas electrónicas (Pubmed, Google Scholar y ScienceDirect), con resultados de búsqueda limitados a aquellos indexados como que describen estudios en humanos.

Las palabras clave básicas utilizadas en las cadenas de búsqueda fueron “probióticos”, “probióticos tópicos”, “bacteriocinas”, “cicatrización de heridas”, “heridas infectadas”, “biofilm”, “antibióticos tópicos”, “antibióticos sistémicos”, “apósitos de plata”, “agentes antiinfecciosos”, “desbridamiento”, “heridas”, “heridas crónicas” tanto en texto libre como en formato Medical Subject Headings (MeSH). Además, para definir la unión entre las terminologías, se utilizaron los operadores booleanos “AND”, “OR” y “NOT”.

Ejemplo: ("topical probiotics" OR probiotic" ) AND (“Bacteriocin”) AND ("topical antimicrobial" OR "silver dressing" OR "anti-infective agents, local" OR ("systemic antibiotic" OR ("topical antimicrobial") AND (“chronic wound OR ulcer”) AND ("Wound Healing") AND (biofilm\* OR “infected wound”)

No se impuso ninguna restricción de idioma. Además, se revisaron manualmente las listas de referencias de los estudios identificados para encontrar otros artículos potencialmente elegibles. Este proceso se realizó de forma iterativa hasta que no se pudieron identificar más artículos.

Para justificar y describir el proceso realizado para obtener la muestra de estudios seleccionados, se elaboró un esquema de flujo:



## VARIABLES.

### VARIABLE INDEPENDIENTE.

<b>TIPO</b>	<b>NOMBRE DE LA VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN CONCEPTUAL</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>	<b>INDICADORES</b>	<b>ESCALA DE MEDICIÓN</b>
Independiente	Probióticos tópicos	Aplicación directa sobre el lecho de la herida de formulaciones que contienen microorganismos vivos (cremas, hidrogeles, apósitos, nanocompuestos), con la finalidad de modular la microbiota, controlar el biofilm y favorecer la cicatrización.	Se considera el uso de probióticos tópicos cuando el estudio incluya la aplicación de cualquier formulación probiótica (L. plantarum, L. rhamnosus, etc.) administrada de manera local en la herida, con información sobre el tipo de cepa probiótica.	-Cepa utilizada (p. ej., L. plantarum, L. rhamnosus)  -Tipo de formulación (crema, hidrogeles, apósitos, etc)	Cualitativa nominal politómica: tipo de probiótico, tipo de formulación.

**VARIABLE DEPENDIENTE.**

<b>TIPO</b>	<b>NOMBRE DE LA VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN CONCEPTUAL</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>	<b>INDICADORES</b>	<b>ESCALA DE MEDICIÓN</b>
Dependiente principal	Cicatrización de heridas crónicas	Proceso dinámico de reparación tisular que incluye inflamación, proliferación, remodelación, hasta la restauración parcial o total de la integridad del tejido.	Se considera la cicatrización como mejorada cuando los estudios reportan uno o más de los siguientes cambios: Aumento de tejido de granulación o progresión clínica del lecho de la herida.	- Tiempo de cierre o epitelización (días o semanas) -Reducción del área (%) -Progresión clínica: mejoró/ igual/ empeoró.	- Cuantitativa continua: días, %, reducción de área.  - Cualitativa ordinal: mejoró/ igual/ empeoró.

**VARIABLE DEPENDIENTE.**

<b>TIPO</b>	<b>NOMBRE DE LA VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN CONCEPTUAL</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>	<b>INDICADORES</b>	<b>ESCALA DE MEDICIÓN</b>
Dependiente secundaria	-Control de Biofilm en heridas crónicas.	El biofilm es una comunidad microbiana organizada, adherida y rodeada de matriz extracelular, que incrementa la resistencia antimicrobiana y dificulta la cicatrización. Su control implica la reducción, disrupción o eliminación de este.	Se considera control del biofilm cuando los estudios reportan disminución de la carga bacteriana, reducción del espesor del biofilm o mejora clínica compatible con menor colonización crítica.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Carga bacteriana (UFC/ml)</li> <li>- Disminución de signos clínicos (eritema, hinchazón, calor, dolor, pus, fiebre)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cualitativa continua: UFC/ml, % de reducción del biofilm</li> <li>- Cualitativa dicotómica: presente/ausente.</li> </ul>

## **INSTRUMENTO**

- Se realizará ficha de extracción de datos en Excel cómo formulario.

## **PROCESO DE RECOPIACIÓN DE DATOS**

### a) Preparación

- Definir la estrategia de búsqueda que se realizará.
- Crear una carpeta compartida de PDF's así como plantilla de extracción de Excel.

### b) Búsqueda y selección

- Realizar búsqueda en PubMed, Google Scholar y ScienceDirect.
- Guardar resultados y exportar referencias a gestor (Zotero).
- Eliminar duplicados en el gestor utilizado.
- Realizar un cribado de títulos y resúmenes por 2 revisores independientes.
- Lectura a texto completo de artículos por revisores.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

Este estudio es una revisión de la literatura, en el cual no es necesaria la participación directa de personas al no recopilar datos personales o sensibles, es por esto que no se requiere una aprobación del comité de ética universitario. Este trabajo se basa en el análisis de artículos científicos previamente publicados.

## **PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Síntesis narrativa de la investigación, así como evaluar las tablas descriptivas realizadas

- Describir la modulación del biofilm en UFC y/o signos clínicos
- Calcular el tiempo de cicatrización y la reducción del área de la herida

## **RECURSOS**

### Personal

- Revisor principal: quien dirige búsquedas, sintetiza y redacta la información.
- Segundo revisor: Se encarga del cribado y extracción independiente.
- Asesores metodológicos y clínicos: para valorar que la investigación haya sido realizada y plasmada de manera adecuada.

### Software y herramientas:

- Acceso a bases de datos: PubMed, Google Scholar, ScienceDirect
- Gestor institucional: Zotero
- Hoja de cálculo: Excel
- Procesador de texto: Word y Google Drive

### Materiales

- Carpeta compartida en la nube (Google Drive) para PDF

### Presupuesto

- Principalmente personas para trabajar en la investigación + acceso a bases de datos (en algunos casos se usará el recurso de acceso institucional).

## **IX. RESULTADOS.**

Posterior a realizar la búsqueda estratégica, se obtuvieron un total de 17 artículos, de los cuales se obtuvieron: clínicos experimentales (n=9), revisiones narrativas (n=4), revisión de alcance (n=1), casos clínicos (n=2) y ensayo controlado (n=1); originarios de Suiza en colaboración con Estados Unidos (n=1), Rumania (n=1), Brasil (n=1), Argentina (n=1), Irán (n=4), Eslovenia (n=1), Rumania en colaboración con Estados Unidos (n=1,) Estados Unidos (n=3), China (n=1), Inglaterra (n=1), Reino Unido (n=1) e Italia (n=1); todos estos publicados en los años 2016 (1), 2018 (1), 2019 (3), 2022 (3), 2023 (2), 2024 (3) y 2025 (4); presentando como población de estudio: humanos (n=6); roedores (ratas/ratones) (n=7) e in vitro (n=2).

Dentro de los resultados obtenidos, se puede observar que, de las diferentes cepas de probióticos, la más investigada es *L. plantarum*, seguida de *L. rhamnosus* y *Bacillus*. Así como el tipo de herida más estudiada en primer lugar son las quemaduras de tipo crónico e infecciosas, en segundo lugar, las úlceras de pie diabético. Predominaron los estudios de tipo experimental, los cuales incluyen in vitro, ex vivo y en animales. **Ver tabla 1.**

**TABLA 1. MATRIZ DE RESULTADOS**

N <sup>o</sup>	Autor, Año, País y Diseño de estudio	Título del artículo	Objetivos del estudio	Número de muestra	Intervención	Resultados
1	<b>Argañaraz A; et al., (2022)</b>  Argentina  <b>Ensayo Controlado Aleatorizado (ECA) (45)</b>	La administración tópica de <i>Lactobacillus plantarum</i> acelera la curación de úlceras crónicas del pie diabético a través de modificaciones de la infección, angiogénesis, fenotipo de macrófagos y respuesta neutrofílica.	Evaluar el tratamiento adyuvante al desbridamiento quirúrgico (SuDe) con aplicaciones tópicas de cultivos de <i>L. plantarum</i> (Lp) en úlceras complicadas del pie diabético (DFU).	22 pacientes ambulatorios con úlceras de pie diabético DFU (12 en grupo SuDe + Lp; 10 en grupo SuDe).	1) Desbridamiento quirúrgico (SuDe) (Tratamiento estándar).  2) SuDe + aplicación tópica semanal de cultivos de <i>L. plantarum</i> ATCC 10241.	El grupo SuDe + Lp logró una reducción promedio del área de la herida del 73.5% al día 49, significativamente mayor que el 45.8% alcanzado solo con SuDe ( $p < 0.05$ ). La Lp disminuyó los recuentos bacterianos, promovió la angiogénesis, la fibroplasia.
2	<b>Li. Z; et al., (2023)</b>  Suiza/EE. UU.  <b>Estudio Experimental (In vitro y Ex vivo) (31)</b>	Aplicación tópica de lactobacilos erradica exitosamente biopelículas de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y promueve la cicatrización de heridas crónicas.	Evaluar la eficacia antimicrobiana y anti biopelícula del producto Bio-K+ (cápsulas de 3 mezclas de lactobacilos) frente a tratamientos convencionales.	Modelos in vitro: Modelo de piel humana ex vivo. Cultivo de fibroblastos dérmicos humanos  Modelos de biopelículas maduras de <i>P. aeruginosa</i>	Aplicación tópica de Bio-K+ y su componente activo (ácido láctico). Comparación con AQUACEL® Ag Extra™ (apósito hidrocoloide con iones de plata)	Bio-K+ erradicó completamente biopelículas maduras. Los antibióticos y antisépticos (iones de plata) solo mostraron eficacia limitada. El producto promovió la migración de fibroblastos y la cicatrización.

3	<p><b>Karimi F;</b> et al. (2024)</p> <p>Irán</p> <p><b>Estudio Experimental</b> (In vivo en ratas diabéticas) (46)</p>	<p>Una estrategia terapéutica potencial de una innovadora formulación probiótica hacia el tratamiento tópico de la úlcera diabética: un estudio <i>in vivo</i>.</p>	<p>Investigar el efecto de oleogeles tópicos de cepas de <i>Lactobacillus</i> viables en la curación de heridas diabéticas, comparándolo con el antibiótico tópico (tetraciclina, TC).</p>	<p>48 Ratas diabéticas (modelo animal).</p>	<p>Aplicación tópica de oleogel con diversas cepas <i>L. Rhamnosus</i>, <i>L. Casei</i>, <i>L. Fermentum</i> y <i>L. Acidophilus</i> Comparación con grupos control y tratado con tetraciclina (TC) tópica.</p>	<p><i>L. acidophilus</i> y <i>L. rhamnosus</i> mostraron la mejor eficacia en el cierre. Estas cepas dieron como resultado mayores niveles de colágeno, fibroblastos y neovascularización en comparación con los grupos control y antibiótico (TC).</p>
4	<p><b>Salaran M;</b> et al. (2019)</p> <p>Irán</p> <p><b>Estudio Experimental</b> (In vivo en ratas diabéticas) (47)</p>	<p>Aplicación tópica de <i>Lactobacillus plantarum</i> en la curación de heridas por quemaduras en ratas diabéticas.</p>	<p>Investigar el efecto de un gel de <i>L. plantarum</i> en la curación de heridas cutáneas por quemaduras en ratas diabéticas.</p>	<p>40 ratas macho adultas, diabéticas. (4 grupos de n=10)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sin tratar o control negativo.</li> <li>2. SSD</li> <li>3. Gel base</li> <li>4. Gel de <i>L. plantarum</i></li> </ol>	<p>Aplicación tópica de gel de <i>L. plantarum</i> (<math>1 \times 10^9</math> CFU/ml). Comparación con tratamiento de sulfadiazina de plata (SSD) (tratamiento estándar).</p>	<p>La terapia con gel de <i>L. plantarum</i> mejoró la curación y resultó en mejores resultados que el tratamiento con sulfadiazina de plata. El grupo de <i>L. plantarum</i> mostró la mejor reepitelización y rejuvenecimiento de apéndices cutáneos, disminuyó la inflamación y aumentó los fibroblastos.</p>
5	<p><b>Soleymanzadeh M;</b> et al., (2022)</p> <p>Irán</p> <p><b>Ensayo Fase I</b> (Bilateral en pacientes) (48)</p>	<p>Tratamiento tópico de quemaduras de segundo grado con sobrenadante de <i>Lactobacillus plantarum</i>: <i>Ensayo Fase I</i>.</p>	<p>Evaluar la seguridad y eficacia del sobrenadante libre de bacterias (postbiótico) de <i>L. plantarum</i> como alternativa a los antibióticos para reducir la infección y promover la cicatrización en quemaduras de segundo grado.</p>	<p>18 pacientes con quemaduras bilaterales (un lado control, el otro experimental).</p>	<p>Grupo experimental: Ungüento con sobrenadante de <i>L. plantarum</i>. Grupo de control: Tratamiento de rutina, incluyendo el ungüento de sulfadiazina de plata.</p>	<p>El sobrenadante de <i>L. plantarum</i> se percibió con mayor seguridad, menos daño y más eficacia, sugiriendo un potencial como alternativa a los antibióticos. El injerto de piel fue exitoso en el lado del probiótico en un caso.</p>

6	<p><b>Venosi S</b> ;et al. (2019)</p> <p>Italia</p> <p><b>Reporte de Caso</b> (Uso complementario) (49)</p>	<p>Herida isquémica crónica infectada tratada tópicamente con una formulación probiótica multicepa: una nueva estrategia de tratamiento a medida.</p>	<p>Reportar el uso de probióticos tópicos como terapia complementaria en una úlcera cutánea infectada y difícil de tratar que falló a la terapia convencional.</p>	<p>1 paciente (mujer de 83 años).</p>	<p>Había recibido previamente yodopovidona tópica y antibiótico sistémico (fallidos). Aplicación tópica de una mezcla de probióticos liofilizados (<i>L. plantarum</i>, <i>L. acidophilus</i>, y <i>S. thermophilus</i>) tres veces por semana.</p>	<p>Después de 30 días de falla terapéutica con yodopovidona, la terapia probiótica resultó en la esterilidad de la herida (no se observó crecimiento bacteriano) y la curación completa en 90 días.</p>
7	<p><b>Mei L;</b> et al. (2022)</p> <p>China</p> <p><b>Estudio Experimental</b> (In vivo en ratas) (50)</p>	<p>Hidrogel inyectable y auto-reparable cargado con probióticos para promover la curación de heridas infectadas por superbacterias.</p>	<p>Desarrollar hidrogeles HPF®L.rha. cargados con <i>Lactobacillus rhamnosus</i> para manejar traumatismos infectados por superbacterias (<i>P. aeruginosa</i>).</p>	<p>Ratas Sprague Dawley.</p>	<p>Aplicación de hidrogeles HPF®L.rha. Comparado con un hidrogel base (HPF) y el gel comercial Prontosan.®</p>	<p>El hidrogel con probióticos inhibió la infección y la inflamación, promovió la reepitelización siendo sus resultados comparables a la formulación comercial Prontosan gel.</p>
8	<p><b>Argenta A;</b> et al. (2016)</p> <p>EE. UU.</p> <p><b>Estudio Experimental</b> (Modelo animal: Ratones) (51)</p>	<p>Aplicación Local de Bacterias Probióticas          Profilaxis contra la Sepsis y la Muerte Resultantes de la Infección de Heridas por Quemaduras.</p>	<p>Determinar si la aplicación local de <i>Lactobacillus plantarum</i> (Lp) protege contra la sepsis y la muerte resultantes de la infección de heridas por quemaduras con <i>P. aeruginosa</i> (Pa).</p>	<p>24 ratones (6 por grupo).</p>	<p>Quemadura + <i>P. aeruginosa</i> (Pa). Comparación con Quemadura + Pa + <i>L. plantarum</i> (Lp). Aplicación tópica de <i>L. plantarum</i>.</p>	<p>La aplicación local de probióticos protegió contra la sepsis y la muerte, demostrando un papel profiláctico contra las infecciones graves en quemaduras.</p>

9	<b>Yang, C. C.</b> et al. (2021)  Taiwan  <b>Serie de casos (Tratamiento)</b> (20)	Manejo de úlceras de pie diabético con el uso de probióticos tópicos en un concentrado a base de soya.	Evaluar el potencial terapéutico y la seguridad de los probióticos tópicos en un concentrado a base de soya en el manejo de úlceras del pie diabético (DFUs) pequeñas y difíciles de curar.	21 pacientes con DFU (Wagner 1 y 2).	Tratamiento tópico con probióticos en un concentrado a base de soya.	Más del 80% de los pacientes lograron la curación completa dentro de las 16 semanas de seguimiento. Se propone como una forma segura y prometedora de manejo para DFUs. (Nota: Fue un estudio retrospectivo sin grupo control activo).
10	<b>Elijah</b> et al. (2025)  Reino Unido/Nigeria  <b>Estudio Experimental (In vitro)</b> (52)	Curación/eliminación alternativa efectiva de infecciones bacterianas resistentes a antibióticos y asociadas a biopelículas: un modelo probiótico relevante.	Determinar la capacidad de curación/eliminación de probióticos (del género <i>Bacillus</i> ) en el control de infecciones de heridas y la inhibición de biopelículas.	21 cepas de <i>P. aeruginosa</i> productoras de biopelículas.	Uso de probióticos comercialmente disponibles en apósitos. Comparación con desinfectantes y antibióticos (Colistín Sulfato, Estreptomicina, Tetraciclina).	Los probióticos mostraron propiedades inhibitorias notables y una reducción/eliminación de la biopelícula en comparación con el desinfectante. La inhibición del crecimiento bacteriano fue comparable con <i>Estreptomicina</i> , <i>Tetraciclina</i> ) en muchas cepas de <i>P. aeruginosa</i> .
11	<b>Ambrose L</b> et al., 2025  Rumania  <b>Revisión narrativa</b> (33)	El papel de los probióticos en la curación de quemaduras y heridas cutáneas: un enfoque integrador en el contexto de la medicina regenerativa	Explorar el rol de probióticos en quemaduras y heridas cutáneas	Menciona estudio con 80 pacientes	Estudio con 80 pacientes evaluó el uso tópico de <i>L. plantarum</i> en quemaduras y encontró que su eficacia es comparable a la sulfadiazina de plata, e incluso con posibles ventajas.	Reúne Ensayos clínicos aleatorios donde probióticos muestran resultados similares o mejores que tratamiento estándar en el contexto de las quemaduras.

1 2	<p><b>Li. Z;</b> et al., 2018</p> <p>EE.UU</p> <p><b>Estudio experimental in vitro (53)</b></p>	<p>Encapsulación inspirada en biofilm de probióticos para el tratamiento de infecciones complejas.</p>	<p>Evaluar si la encapsulación de probióticos en alginato puede protegerlos de antibióticos como la Tobramicina, permitiendo su coadministración y posibilitando un efecto antimicrobiano combinado para erradicar (S.aureusy P. aeruginosa.</p>	<p>In vitro Cultivos de probióticos y cultivos microbianos de pseudomona y s. aureus</p>	<p>Se comparó:</p> <p>Probiótico libre + tobramicina</p> <p>Probiótico encapsulado + tobramicina</p> <p>Controles sin antibiótico</p>	<p>La combinación probiótico encapsulado + tobramicina genera un efecto antimicrobiano sinérgico, eliminando ambos patógenos asociados a heridas crónicas y biofilm.</p>
1 3	<p><b>Fijan. S;</b> et al., 2019</p> <p>Eslovenia</p> <p><b>Estudio narrativo (54)</b></p>	<p>Eficacia del uso de probióticos con actividad antagonista contra patógenos de infecciones de heridas: una revisión integradora de la literatura</p>	<p>Realizar una revisión de la literatura reciente sobre la eficacia del uso de probióticos contra patógenos que causan infecciones de heridas.</p>	<p>Estudios in vitro, en animales y estudios clínicos de heridas infectadas</p>	<p>Describe que el uso tópico y sistémico de antibióticos a menudo no llegan al sitio de la infección. La resistencia a los antimicrobianos representa una amenaza global</p>	<p>La revisión está dirigida al papel antimicrobiano de los probióticos en la lucha contra las infecciones de heridas y ha mostrado resultados prometedores como posibles alternativas o terapias adyuvantes</p>
1 4	<p><b>Hassaninejad F. F.,</b> et al.; 2025</p> <p>Irán</p> <p><b>Preclínico experimental (55)</b></p>	<p>Mejora en la cicatrización de quemaduras infecciosas aplicando partículas liofilizadas que contienen probióticos y prebióticos.</p>	<p>Evaluar si la aplicación tópica de partículas liofilizadas que combinan probióticos y prebióticos mejora la cicatrización de quemaduras infectadas, comparada con antimicrobianos estándar:</p> <p>Sulfadiazina de plata.</p>	<p>Modelo in vivo con ratas</p>	<p>Disminución significativa de la carga bacteriana en la superficie de la quemadura, cicatrización más rápida que el control similar o superior a la plata. Mayor depósito de colágeno organizado, inflamación reducida.</p>	<p>Las partículas liofilizadas con probiótico + prebiótico ofrecen una alternativa prometedora para quemaduras infectadas, reducción del biofilm, regeneración de tejido, se propone como terapia avanzada complementaria a los antimicrobianos estándar.</p>

1 5	<p><b>Arshad T;</b> et al., 2024</p> <p>EE.UU</p> <p><b>Revisión narrativa (56)</b></p>	<p>Hidrogeles probióticos tópicos para la cicatrización de quemaduras.</p>	<p>Investigar los microorganismos presentes en el microbioma de la piel humana y observar los efectos de los probióticos administrados mediante hidrogeles en la cicatrización de heridas por quemadura.</p>	<p>Heridas por quemaduras</p>	<p>Hace mención a varios autores, como Peral et al., quien compara L. plantarum tópico o sulfadiazina argéntica (SSD) en pacientes con quemaduras de segundo grado. Se logró la cicatrización completa en el 75% con L. plantarum y en el 65% con SSD</p>	<p>Los probióticos en hidrogeles, como sistema de administración, pueden proporcionar una amplia cobertura de la superficie de la herida y mantener entornos de cicatrización húmedos, lo cual es clave para una rápida cicatrización.</p>
1 6	<p><b>Machado R</b> et al., 2025</p> <p>Brasil</p> <p><b>Revisión de alcance (42)</b></p>	<p>Cuidado de heridas de última generación: una revisión exhaustiva de formulaciones cutáneas probióticas, prebióticas, simbióticas y posbióticas</p>	<p>Mapear evidencia de probióticos, simbióticos y postbióticos tópicos para aplicaciones de cicatrización de heridas mediante una amplia revisión de alcance y el mapeo de la evidencia.</p>	<p>Heridas (quemaduras, crónicas, quirúrgicas)</p>	<p>Menciona varios estudios, entre ellos un modelo de infección de heridas ex vivo con piel porcina, las heridas se contaminaron con S. aureus y P. aeruginosa. Posteriormente se impregna Probiótico. Tras 24 h, la carga bacteriana se redujo (31 % y 52 % respectivamente), comparable al tx con ciprofloxacino (37 % y 62 %,)</p>	<p>Los probióticos en heridas infectadas funcionan principalmente exhibiendo propiedades antimicrobianas, angiogénicas e inmunomoduladoras.</p>

1 7	<b>Bădăluță A-M et al., 2024.</b>  Rumania  <b>Revisión narrativa (16)</b>	Probióticos en la cicatrización de heridas	Revisar uso de probióticos en la cicatrización de heridas.	Heridas agudas y crónicas	Debido al alarmante aumento en la resistencia a los antibióticos, los probióticos representan una posible solución al hecho de que poseen mecanismos anti patogénicos y promueven la reparación tisular.	Los probióticos pueden mejorar la cicatrización y reducir complicaciones infecciosas como coadyuvantes.
--------	--	--	--	---------------------------	--	---

## ESTUDIOS EN HUMANOS

En la búsqueda estratégica que se realizó, se encontraron 6 artículos de estudios en humanos, realizados entre el año 2010 al 2025, todos de diferentes países. De los cuales dos fueron revisiones narrativas, dos ensayos clínicos, un estudio multicéntrico, un caso clínico. Siendo las quemaduras de diferentes grados el tipo de herida más estudiado en humanos.

Ambrose L et al., (2025), evaluó el uso tópico de *L. plantarum* vivo en quemaduras y encontró que su eficacia es comparable a la sulfadiazina de plata, sin embargo, en quemaduras tardías de tercer grado infectadas, *L. plantarum* mostró mayor reducción de carga bacteriana y una curación completa del 75% comparada con el 64% del control.

Arshad T et al., (2024) igualmente comparó a *L. plantarum* con sulfadiazina argéntica en pacientes con quemaduras de segundo grado tardías, logrando la cicatrización completa en el 75% de los pacientes y del 65% en los tratados con sulfadiazina argéntica.

Soleymanzadeh M; et al (2022), Irán, determinó que las quemaduras de segundo grado al ser tratadas con *L. plantarum* al requerir injerto el rechazo fue del 0% comparada con la sulfadiazina de plata que fue del 22.2%.

El resto de los artículos investigan el uso de los probióticos tópicos en otros tipos de heridas, como son úlceras de diferentes causas, caracterizándose por falta de progresión en la cicatrización, presentando cronicidad e infección. **Ver tabla 2.**

**Tabla 2. ESTUDIOS EN HUMANOS**

PRIMER AUTOR, AÑO Y PAÍS	TIPO DE HERIDA	POBLACIÓN	PROBIÓTICO	COMPARACIÓN	RESULTADOS
Ambrose L et al., 2025, Rumania	Revisión narrativa de la literatura preclínica y clínica	80 Humanos	Probióticos tópicos Lactobacillus Plantarum	Tratamiento estándar (Sulfadiazina de plata tópica )	Se evaluó el uso tópico de Lactobacillus plantarum vivo en quemaduras y encontró que su eficacia es comparable a la sulfadiazina de plata, e incluso con posibles ventajas en quemaduras infectadas de evolución tardía. En quemaduras tardías de segundo grado infectadas, ambos tratamientos lograron resultados casi idénticos en el objetivo compuesto de reducción de carga bacteriana + granulación (71% vs. 73%). En quemaduras tempranas de tercer grado no infectadas, L. plantarum mostró tasas similares de granulación para injerto, toma de injerto y curación completa respecto al control (diferencias menores al 10%). En quemaduras tardías de tercer grado infectadas, L. plantarum mostró mejores señales clínicas, con mayor reducción de carga bacteriana y una curación completa del 75%, comparada con el 64% del control.

<p>Argañaraz A; et al., 2022, Argentina</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado (paralelo, abierto)</p>	<p>22 pacientes ambulatorios con úlceras complicadas del pie diabético</p>	<p>Lactiplantibacillus plantarum ATCC 10241 e</p>	<p>Desbridamiento quirúrgico</p>	<p>22 pacientes ambulatorios con úlceras complicadas de pie diabético recibieron desbridamiento quirúrgico (SuDe, n = 12) o desbridamiento quirúrgico más aplicaciones tópicas de cultivos de L. plantarum (SuDe + Lp, n = 10) cada semana durante un período de tratamiento de 12 semanas. En comparación con los pacientes que recibieron SuDe, los pacientes tratados con SuDe + Lp exhibieron un aumento significativo de la fibroplasia y la angiogénesis. Los recuentos bacterianos disminuyeron significativamente en el grupo SuDe + Lp en comparación con el grupo SuDe. Al día 60, el 60 % de los pacientes tratados con SuDe + Lp lograron una reducción del 100 % del área de la herida, en comparación con el 40 % con SuDe.</p>
<p>Arshad T et al., 2024, EE.UU</p>	<p>Revisión narrativa</p>	<p>Humanos</p>	<p>Probioticos topicos para manejo de quemaduras</p>	<p>Unguentos geles antimicrobianos principalmente Sulfadiazina de plata</p>	<p>Peral et al compara Lactobacillus plantarum tópico o sulfadiazina argéntica en pacientes con quemaduras de segundo grado tardías. Se logró la cicatrización completa en el 75% de los pacientes tratados con Lactobacillus plantarum y en el 65% tratados con sulfadiazina argéntica. Soleymanzadeh et al. prepararon un ungüento que contenía sobrenadante libre de bacterias Lactobacillus plantarum y lo aplicaron a 18 pacientes con quemadura profundas de un lado del cuerpo uso Sulfadiazina y del otro lado L plantarum, encontro menor resistencia por parte de la gentamicina a la P auriginosa del lado de L plantarum asi como cero rechazo en el injerto de piel.</p>

Soleymanzadeh M; et al (2022), Irán	Ensayo clínico fase I	N=20 pacientes con quemaduras de 2do grado	sobrenadantes libres de bacterias [BFS] de L. plantarum	sulfadiazina de plata	Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae y Staphylococcus aureus estuvieron presentes en ambas heridas, ambas necesitaron injerto, pero las tratadas con L. plantarum no presentaron rechazo. En el grupo tratado con L. plantarum fue (0%) ( P = 0,02).
Yang CC. et al. (2023), Inglaterra	Estudio multicéntrico	N: 22 pacientes con diabetes con UPD no infectadas	Probióticos en un concentrado de soja	cuidado estándar	16 hombres, 6 mujeres. El tamaño del defecto varió de 1 a 33,5 cm <sup>2</sup> (media: 7,2 cm <sup>2</sup> ). La media del número de días hasta la curación completa fue de 51 (rango: 21-112 días). De los pacientes, el 83% mostró curación completa al final de las 16 semanas, el 72% mostró curación completa a las 12 semanas, el 56% a las ocho semanas y el 22% a las cuatro semanas. Las heridas mostraron una disminución media en tamaño de 0,59 cm <sup>2</sup> (9%) por semana, calculada utilizando la ecuación de estimación generalizada.
Venosi S; et al. (2019), Roma, Italia	Caso Clínico	Mujer de 83 años	Lactobacillus plantarum, acidophilus y Streptococcus thermophilus	yodopovidona al 10% para uso tópico	Durante el tratamiento, se observó una cicatrización progresiva de la lesión con resolución microbiológica de la infección polimicrobiana de la herida. El análisis metabólico mostró una diferencia significativa en la concentración local de propionato, 2-hidroxiisovalerato, 2-oxoisocaproato, 2,3-butanodiol, putrescina, timina y trimetilamina antes y después de la bacterioterapia.

Al existir investigaciones escasas en humanos, se decidió conservar los artículos en los que su población de estudio fueron animales. En estos artículos los estudios realizados fueron en ratas o ratones, a los que se les generó una herida por quemadura, presentando una evolución favorable con el tratamiento tópico de diversos probióticos, dentro de los cambios observados fue la disminución del tamaño de la herida, así como mayor presencia de colágeno y disminución importante en el periodo inflamatorio. **Ver tabla 3.**

Los estudios experimentales y clínicos revisados demuestran que los probióticos tópicos son eficaces para modular la biopelícula en heridas crónicas, por ejemplo:

Li Z et al., (2023), Comparó las cápsulas Bio-K+ la cuales continen Lactobacillus acidophilus CL1285, Lactobacillus casei LBC80R y Lactobacillus rhamnosus CLR2 con AQUACEL Ag Extra (apósito hidrocoloide con iones de plata)

Machado R et al., (2025), comparó probióticos tópicos Lactobacillus Plantarum con Sulfadiazina de Plata tópica; L. plantarum , L. reuteri y B. bifidum con ciprofloxacino; Argañaraz A; et al., 2022, estudio Lactiplantibacillus plantarum ATCC 10241 con desbridamiento quirúrgico. **Ver tabla 3.**

**TABLA 3. ESTUDIOS EN ANIMALES**

PRIMER AUTOR, AÑO	ANIMAL	TIPO DE HERIDA	COMPARACIÓN	RESULTADOS
Salaran M et al., 2019	Ratas	Dos heridas por quemadura circulares de 1 cm	L. Plantarum / Sulfadiazina de Plata	Lesiones tratadas con L. plantarum presentaron disminución en el tamaño de la herida y mayor colágeno, período inflamatorio más corto y la mayor concentración de TGF-β a los 10 días posteriores a la lesión.
Hassaninejad F. F., et al; 2025	Ratas	Heridas por quemaduras	Lactobacillus plantarum. L. rhamnosus o especies equivalentes/ Sulfadiazina de Plata	Disminución significativa de la carga bacteriana en la superficie de la quemadura, reducción del biofilm. Cicatrización más rápida que el control similar o superior a la plata. Mayor depósito de colágeno organizado, inflamación reducida.

Li Mei et al., 2022	Ratas		Lactobacillus rhamnosus encapsulado en hidrogel / Prontosan	El hidrogel con probiótico mostró alta actividad antibacteriana y redujo casi completo P. Aeuriginosa, favoreció una cicatrización más rápida que el hidrogel solo y comparable a Prontosan
Argenta A., et al. (2016)	Ratones	Heridas por quemaduras	L. Plantarum / P. aeruginosa	Lactobacillus plantarum aplicado localmente redujo notablemente la mortalidad, del 92 % al 7,6 %
Karimi F., et al. (2024)	Ratas	Úlceras diabéticas	L. Rhamnosus, L. Casei, L. Fermentum y L. Acidophilus / Tetraciclinas	La formación de biopelículas de todos los patógenos probados, incluidos E. coli, L. monocytogenes y S. typhimurium, fue inhibida por L.,rhamnosus dentro de las 24, 48, 72 y 96 h en comparación con el grupo de control de cada patógeno de manera significativa (valor $P \leq 0,05$ ). El nivel más alto de inhibición de patógenos se logró después de una incubación de 24 hr en todos los grupos con una actividad anti biopelícula del 100% en E. coli y L. moncytogenes, y del 94.8% en los grupos de S. typhimurium

Dentro de los estudios encontrados es de relevancia destacar las diversas comparaciones de los probióticos con diversos tratamientos convencionales de las heridas. Hassaninejad F. F., et al; (2025) describió la comparación de L. plantarum con Sulfadiazina de plata en la que refiere los probióticos disminuyen significativamente la carga bacteriana en la superficie de la herida, con reducción del biofilm, permitiendo una cicatrización más rápida, siendo superior a la plata; al ser comparados L. rhamnosus encapsulado en hidrogel con solución antiséptica como el prontosan, estos mostraron una alta actividad antibacteriana, reduciendo por completo P. Aeuriginosa.

Karimi F., et al. (2024) otra comparación importante es *L. rhamnosus*, *L. casei*, *L. fermentum* y *L. acidophilus* con antibióticos como las tetraciclinas, presentaron diversos efectos como inhibición en la formación de biopelículas de algunos patógenos como *E. coli*; incluso el uso de cepas *L. plantarum* al compararlo con desbridamiento quirúrgico se concluyó que existe disminución importante de recuentos bacterianos y al ser usados en forma combinada se logra una reducción más rápida de la herida. **Ver tabla 4.**

**TABLA 4. ARTÍCULOS COMPARATIVOS**

PRIMER AUTOR, AÑO	POBLACIÓN	TIPO DE HERIDA	COMPARACIÓN	RESULTADOS
<b>Argañaraz A; et al., 2022</b>	Humanos	Úlceras de pie diabético	Lactiplantibacillus plantarum / desbridamiento quirúrgico	Los pacientes tratados con SuDe + Lp exhibieron un aumento significativo de la fibroplasia y la angiogénesis, los recuentos bacterianos disminuyeron significativamente. Al día 60, el 60 % de los pacientes tratados con SuDe + Lp lograron una reducción del 100 % del área de la herida, en comparación con el 40 % con SuDe.
<b>Hassaninejad F. F., et al; 2025</b>	Ratas	Heridas por quemaduras	Lactobacillus plantarum. L. rhamnosus o especies equivalentes/ Sulfadiazina de Plata	Disminución significativa de la carga bacteriana en la superficie de la quemadura, reducción del biofilm. Cicatrización más rápida que el control similar o superior a la plata. Mayor depósito de colágeno organizado, inflamación reducida.

<b>Li Mei et al., 2022</b>	Ratas		Lactobacillus rhamnosus encapsulado en hidrogel / Prontosan	El hidrogel con probiótico mostró alta actividad antibacteriana y redujo casi completo P. Aeuriginosa, favoreció una cicatrización más rápida que el hidrogel solo y comparable a Prontosan
<b>Karimi F., et al. (2024)</b>	Ratas	Úlceras diabéticas	L. Rhamnosus, L. Casei, L. Fermentum y L. Acidophilus / Tetraciclinas	La formación de biopelículas de todos los patógenos probados incluidos E. coli, L. monocytogenes y S. typhimurium, fue inhibida por L.,rhamnosus dentro de las 24, 48, 72 y 96 h en comparación con el grupo de control de cada patógeno de manera significativa (valor $P \leq 0,05$ ). El nivel más alto de inhibición de patógenos se logró después de una incubación de 24 hr en todos los grupos con una actividad anti biopelícula del 100% en E. coli y L. moncytogenes, y del 94.8% en los grupos de S. typhimurium
<b>Venosi S; et al. (2019)</b>	Humanos	Herida crónica en pie infectada	Lactobacillus plantarum, acidophilus y Streptococcus thermophilus / yodopovidona 10%	Tras 2 semanas de tratamiento hubo mejoría, con modificación de resultados microbiológicos, cicatrización lenta y progresiva, completa a los 90 días. El tratamiento probiótico

				resultó eficaz contra las especies bacterianas: K. pneumoniae, P. mirabilis y E. faecalis
Li Z et al., 2023	Tejido humano / ex vivo	Modelos in vitro: Modelo de piel humana ex vivo. Cultivo de fibroblastos dérmicos humanos	Cápsulas Bio-K+ con Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus casei y Lactobacillus rhamnosus /AQUACEL Ag Extra (apósito hidrocoloide con iones de plata)	Ag+ no puede alterar la biopelícula de PA madura preformada, mientras que Bio-K+ sí puede, probablemente a través del ácido láctico secretado. En el modelo ex vivo, Bio-K + Aquacel fue el más efectivo, mientras que Aquacel Ag no produjo una reducción significativa de las células viables de PA.

## X. DISCUSIÓN

En esta revisión se analizó la información disponible acerca de los beneficios de los probióticos tópicos comparados con el tratamiento convencional, en la modulación de biofilm y la cicatrización de heridas.

En los artículos encontrados teniendo como población de estudio humanos, se observó que el uso de probióticos tópicos, en diferentes cepas, muestra cambios significativos en las diferentes fases de la cicatrización. Algunos de sus efectos que muestran son la reducción de la colonización patógena de forma local e incluso sistémica, mediante la competencia por nutrientes y sitios de adhesión en las células epiteliales y la matriz extracelular, producción de sustancias antimicrobianas, modificación del pH local y la interrupción de formación de biofilm.

Incluso al ser comparados los probióticos con sulfadiazina de plata, estos muestran mejores resultados, pudiendo ofrecer una alternativa segura y eficaz para el tratamiento de este tipo de heridas.

Otros beneficios son la disminución de la inflamación, así como la reducción de la carga microbiana, inhibición de patógenos, generando una aceleración en el cierre de las heridas. Se determinó que incluso el uso de diversos lactobacilos solos o como coadyuvantes de otras terapias como es el desbridamiento quirúrgico, favorecen y aceleran el cierre de las heridas.

En algunos casos, los probióticos mostraron una actividad antimicrobiana bastante eficaz en comparación con algunos antimicrobianos o antisépticos, en su mayoría representando una gran utilidad en la mejora de las condiciones para la cicatrización. Esto representa una enorme expectativa si tomamos en cuenta que cada día se presenta con más frecuencia la resistencia antimicrobiana.

Sin embargo, esta evidencia tiene falta de solidez al ser limitada, algunos de los estudios se realizaron, pero no se cuenta con un grupo control para tener un panorama más amplio de sus beneficios o los grupos de estudio son pequeños, lo que frena el poder tener lineamientos más precisos sobre su uso, por otro lado, se debe tomar en cuenta que la mayoría de las investigaciones son en estudios preclínicos, tanto in vitro como en animales.

Dentro de los artículos realizados en animales, la herida más investigada son las heridas por quemaduras en diferentes grados. Los artículos analizados coinciden en que las cepas de *L. plantarum*, *L. rhamnosus*, *L. casei* y *L. reuteri* pueden interferir en la formación del biofilm, asociándose a una disminución de *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, entre otros microorganismos que se presentan de forma común en heridas crónicas. Esto apoyando a que la modulación de la microbiota cutánea puede ser una estrategia terapéutica efectiva y por desarrollar.

Los artículos incluidos compararon el uso de los probióticos tópicos con diferentes agentes, como antimicrobianos y antisépticos, en los que se reportó que las diferentes cepas muestran un efecto antibiótico disminuyendo la carga bacteriana de la herida, e incluso en algunos casos en mayor medida que los antibióticos, principalmente en heridas crónicas, al usarse

como coadyuvante en el tratamiento potencializan los efectos y por ende una mejora en el proceso de cicatrización, siendo bien tolerados, representando un complemento bastante eficaz al tratamiento convencional.

La evidencia también muestra que las diferentes cepas no solo se pueden estudiar de forma individual, sino también en diferentes mezclas, las cuales en conjunto presentan diferentes efectos en el proceso de cicatrización, siendo otra área por explorar.

Durante el análisis de la información recopilada, se identificó esta escasez de estudios clínicos, por lo que fue necesario incorporar resultados de investigación preclínica basados en modelos *in vitro* y estudios en animales. Esto debido a que es un tema nuevo, hay poca información y se necesita entender mejor cómo funcionan los probióticos aplicados en heridas crónicas en comparación con los tratamientos convencionales en humanos.

En este contexto, los estudios preclínicos incluidos, se interpretaron en el marco de la **investigación traslacional**, la cual se trata de un enfoque científico que integra progresivamente los hallazgos de la investigación básica, incluyendo modelos *in vitro*, cultivos celulares y estudios en animales con la práctica clínica real.

Este enfoque permite analizar cómo ciertos efectos observados en el laboratorio, como la reducción de la densidad del biofilm, la modulación de mediadores inflamatorios o la estimulación de la cicatrización, pueden anticipar beneficios clínicos relevantes y la validación clínica en situaciones reales de heridas crónicas.

Los estudios revisados demostraron que los modelos *in vitro* facilitaron la identificación de interacciones específicas entre cepas probióticas y patógenos asociados a biofilm, mientras que los modelos animales permitieron evaluar los cambios en la dinámica de la cicatrización de heridas en condiciones fisiológicas más cercanas a la práctica clínica. La combinación de ambos enfoques proporcionó la posible utilidad de los probióticos tópicos en el tratamiento de heridas crónicas, si bien la evidencia clínica disponible en humanos sigue siendo limitada.

## **XI. FORTALEZAS**

Una de las principales fortalezas de esta revisión es que aborda un tema innovador, poco explorado y con evidencia clínica limitada. La mayoría de los estudios se centran en tratamientos antimicrobianos tradicionales (plata, PHMB, yodo o antibióticos sistémicos), esta revisión ofrece una perspectiva alternativa que responde a la necesidad de terapias menos citotóxicas, con menor riesgo de resistencia y potencialmente con mayor rentabilidad.

Este trabajo no solo evalúa el efecto de los probióticos, sino que también revisa su interacción con la biopelícula, una de las principales barreras para la cicatrización de las heridas. Esta perspectiva centrada en el microambiente reconoce que la efectividad terapéutica depende del estado biológico de la herida y no solo de la intervención aplicada.

El análisis de los probióticos tópicos frente al desbridamiento, los antisépticos, los antimicrobianos tópicos y sistémicos permite al lector evaluar si los probióticos representan una alternativa viable, ya que esta investigación se alinea con las directrices internacionales que buscan reducir el uso excesivo de antibióticos y promover alternativas que no generen resistencia; esto le confiere relevancia epidemiológica y de salud pública, lo que puede convertir a este trabajo en una referencia para futuras investigaciones.

La evidencia disponible sobre probióticos tópicos para heridas crónicas es limitada, especialmente en estudios clínicos en humanos, lo que dificulta extraer conclusiones firmes sobre su eficacia, seguridad y dosis. Además, los estudios existentes muestran una alta heterogeneidad en cuanto a las cepas utilizadas, las concentraciones, los tipos de herida, las formulaciones, la falta de uniformidad en los métodos empleados para evaluar la biopelícula, las limitaciones metodológicas: tamaños muestrales pequeños, falta de aleatorización o cegamiento.

## **XII. CONCLUSIONES**

En esta revisión se evaluó el beneficio de los probióticos tópicos comparados con el tratamiento convencional en la modulación de biofilm y la cicatrización de heridas, en la cual se muestra la importancia de la creación de nuevos tratamientos.

Permitió conocer las diversas cepas existentes de los probióticos y cómo cada una de ellas cuenta con diferentes características, diferentes efectos a nivel de las heridas. El uso de estos en sus diferentes cepas, como *L. plantarum*, *L. casei*, *L. rhamnosus*, *L. reuteri* e incluso algunas otras, representan un futuro prometedor en este tipo de tratamientos. En la actualidad han sido mayormente estudiados *in vitro* o en animales mostrando grandes avances en el proceso de cicatrización, e incluso ya sea su uso de forma individual, o como coadyuvante en los tratamientos, representan grandes cambios.

Con este estudio se logró identificar los diversos beneficios que tienen los probióticos al ser usados como tratamiento en las heridas, como son la disminución de la fase de inflamación, disminución del biofilm, mejora en el tiempo del cierre de la herida, concluyendo que esta nueva terapia representa un gran avance en las nuevas terapias, algo significativo en la actualidad, al estar frente a una resistencia antimicrobiana creciente. Por lo que es importante continuar con investigaciones sobre este tema.

### **XIII. BIBLIOGRAFÍA**

1. Olutoye OO, Eriksson E, Menchaca AD, Kirsner RS, Tanaka R, Schultz G, et al. Management of Acute Wounds—Expert Panel Consensus Statement. *Advances in Wound Care*. 1 de noviembre de 2024;13(11):553-83.
2. Almuhan Y. Microbial Biofilms as Barriers to Chronic Wound Healing: Diagnostic Challenges and Therapeutic Advances. *JCM*. 17 de noviembre de 2025;14(22):8121.
3. Liu Y, Long S, Wang H, Wang Y. Biofilm therapy for chronic wounds. *International Wound Journal*. febrero de 2024;21(2):e14667.
4. Shen AZ, Taha M, Ghannoum M, Tyring SK. Biofilms and Chronic Wounds: Pathogenesis and Treatment Options. *JCM*. 2 de noviembre de 2025;14(21):7784.
5. Goswami AG, Basu S, Banerjee T, Shukla VK. Biofilm and wound healing: from bench to bedside. *Eur J Med Res*. 25 de abril de 2023;28(1):157.
6. Falcone M, De Angelis B, Pea F, Scalise A, Stefani S, Tasinato R, et al. Challenges in the management of chronic wound infections. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*. septiembre de 2021;26:140-7.
7. Ivory JD, Perrier L, Vellinga A, Sezgin D, Hobbs CM, Ffrench C, et al. A Scoping Review to Identify Clinical Signs, Symptoms and Biomarkers Reported in the Literature to Be Indicative of Biofilm in Chronic Wounds. *International Wound Journal*. mayo de 2025;22(5):e70181.
8. International Wound Infection Institute (IWII) Committee, Swanson T, Ousey K, Haesler E, Bjarnsholt T, Carville K, Idensohn P, Keast DH, Larsen D, Waters N, Weir D. *Wound Infection in Clinical Practice: Principles of Best Practice*. International Consensus Update. 3rd ed. London: Wounds International; 2022
9. Beraja GE, Gruzmark F, Pastar I, Lev-Tov H. What's New in Wound Healing: Treatment Advances and Microbial Insights. *Am J Clin Dermatol*. septiembre de 2025;26(5):677-94.

10. Barrigah-Benissan K, Ory J, Sotto A, Salipante F, Lavigne JP, Loubet P. Antiseptic Agents for Chronic Wounds: A Systematic Review. *Antibiotics*. 6 de marzo de 2022;11(3):350.
11. Percival S, Fergus Watson, Rui Chen. Significant economic burden on healthcare systems worldwide. *Irrigation*. Jeanne Saint Bezar. Using wound cleansing and antiseptic effective solutions during surgical.
12. Yousefian F, Hesari R, Jensen T, Obagi S, Rgeai A, Damiani G, et al. Antimicrobial Wound Dressings: A Concise Review for Clinicians. *Antibiotics*. 11 de septiembre de 2023;12(9):1434.
13. Tran K, Spry C. Antimicrobial or Antiseptic Cleansers for Wounds. *cjht* [Internet]. 27 de junio de 2023 [citado 26 de noviembre de 2025];3(6). Disponible en: <https://canjhealthtechnol.ca/index.php/cjht/article/view/RC1488>
14. Zhang M, Jin J, Liu Y, Ben C, Li H, Cheng D, et al. Analysis of povidone iodine, chlorhexidine acetate and polyhexamethylene biguanide as wound disinfectants: in vitro cytotoxicity and antibacterial activity. *BMJNPH*. junio de 2023;6(1):21-7.
15. Osmokrovic A, Stojkovska J, Kronic T, Petrovic P, Lazic V, Zvicer J. Current State and Advances in Antimicrobial Strategies for Burn Wound Dressings: From Metal-Based Antimicrobials and Natural Bioactive Agents to Future Perspectives. *IJMS*. 5 de mayo de 2025;26(9):4381.
16. Cristea (Hohotă) AG, Lisă EL, Iacob (Ciobotaru) S, Dragostin I, Ștefan CS, Fulga I, et al. Antimicrobial Smart Dressings for Combating Antibiotic Resistance in Wound Care. *Pharmaceuticals*. 30 de mayo de 2025;18(6):825.
17. Rippon, M. G., & Rogers, A. A. (2025). Development of silver resistance: a focus on wound care. *Wounds International*, 16(2), 20–34
18. Senneville É, Albalawi Z, van Asten SA, Abbas ZG, Allison G, Aragón-Sánchez J, et al. IWGDF/IDSA Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Diabetes-related Foot Infections, 2023.

19. Cavallo I, Sivori F, Mastrofrancesco A, Abril E, Pontone M, Di Domenico EG, et al. Bacterial Biofilm in Chronic Wounds and Possible Therapeutic Approaches. *Biology*. 9 de febrero de 2024;13(2):109.
20. Yang Y, Huang J, Zeng A, Long X, Yu N, Wang X. The role of the skin microbiome in wound healing. *Burns & Trauma*. 1 de enero de 2024;12:tkad059.
21. Khan A, Koh YS. The Role of Skin Microbiome in Human Health and Diseases. *J Bacteriol Virol*. 30 de septiembre de 2024;54(3):191-202.
22. Short B, Bakri A, Baz A, Williams C, Brown J, Ramage G. There Is More to Wounds than Bacteria: Fungal Biofilms in Chronic Wounds. *Curr Clin Micro Rpt*. 11 de enero de 2023;10(1):9-16.
23. Bădăluță VA, Curuțiu C, Dițu LM, Holban AM, Lazăr V. Probiotics in Wound Healing. *IJMS*. 24 de mayo de 2024;25(11):5723.
24. Lou J, Xiang Z, Zhu X, Li J, Jin G, Cui S, et al. Skin microbiota and diabetic foot ulcers. *Front Microbiol*. 1 de julio de 2025;16:1575081.
25. Mitrova Telenta J, Panovski N, Labacevska Gjatovska L, Kostovski M, Ahtarova B, Dimova M, et al. CHRONIC WOUNDS - MICROBIOLOGY AND BIOFILM FORMATION. *AMJ*. 2024;4(2):18-31.
26. Versey Z, Da Cruz Nizer WS, Russell E, Zigic S, DeZeeuw KG, Marek JE, et al. Biofilm-Innate Immune Interface: Contribution to Chronic Wound Formation. *Front Immunol*. 9 de abril de 2021;12:648554.
27. Martins-Green M, Kim J, Aziz K. The Impact of the Skin Microbiome and Oxidative Stress on the Initiation and Development of Cutaneous Chronic Wounds. *Antioxidants*. 4 de junio de 2025;14(6):682.

28. Dinić M, Gonzalez T, Caridad Hernandez M, Radojević D, Fernandez L, Golić N, et al. Postbiotics as microbial-derived therapeutics for wound healing disorders: from molecular mechanisms to future application. *Cell Commun Signal*. 24 de noviembre de 2025;23(1):504.
29. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. agosto de 2014;11(8):506-14.
30. França K. Topical Probiotics in Dermatological Therapy and Skincare: A Concise Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. febrero de 2021;11(1):71-7.
31. Li Z, Zhang S, Zuber F, Altenried S, Jaklenec A, Langer R, et al. Topical application of Lactobacilli successfully eradicates *Pseudomonas aeruginosa* biofilms and promotes wound healing in chronic wounds. *Microbes and Infection*. noviembre de 2023;25(8):105176.
32. Wang J, Li X, Zhao X, Yuan S, Dou H, Cheng T, et al. Lactobacillus rhamnosus GG-derived extracellular vesicles promote wound healing via miR-21-5p-mediated re-epithelization and angiogenesis. *J Nanobiotechnol*. 19 de octubre de 2024;22(1):644.
33. Ambrose L, Dinu CA, Gurau G, Maftai NM, Matei MN, Hincu MA, et al. The Role of Probiotics in Healing Burns and Skin Wounds; An Integrative Approach in the Context of Regenerative Medicine. *Life*. 12 de septiembre de 2025;15(9):1434.
34. Yin Z, Wang Y, Feng X, Liu C, Guan X, Liu S, et al. *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BB -12 promote infected wound healing via regulation of the wound microenvironment. *Microbial Biotechnology*. octubre de 2024;17(10):e70031.
35. Ben David N, Mafi M, Nyska A, Gross A, Greiner A, Mizrahi B. *Bacillus subtilis* in PVA Microparticles for Treating Open Wounds. *ACS Omega*. 1 de junio de 2021;6(21):13647-53.
36. Knackstedt R, Knackstedt T, Gatherwright J. The role of topical probiotics on wound healing: A review of animal and human studies. *International Wound Journal*. diciembre de 2020;17(6):1687-94.

37. Umekar M, Chaudhary AA, Manghani M, Shidhaye S, Khajone P, Mahore J, et al. Probiotics in Nanotechnology-Driven Wound Healing: From Mechanistic Insight to Clinical Promise. *Pharmaceutics*. 21 de junio de 2025;17(7):805.
38. Yang G, Kang H, Zhu Y, Wu H, Zhang M, Zeng X, et al. Bacteria microenvironment-responsive missile microneedles modulate immunity and penetrate biofilm for diabetic wound therapy. *Bioactive Materials*. enero de 2026;55:426-45.
39. Sen CK. Human Wound and Its Burden: Updated 2020 Compendium of Estimates. *Advances in Wound Care*. 1 de mayo de 2021;10(5):281-92.
40. Malone, M., et al. Prevalencia de biopelículas en heridas crónicas: Una revisión sistemática y un metanálisis. *Journal of Wound Care*, 2022; 31(2), 114-122
41. Castellano, J. J., et al. Current evidence on the use of topical antiseptics and antimicrobial dressings in wound care. *Wound Repair and Regeneration*. 2020 28(5), 593–602
42. Machado P, Ribeiro FN, Giublin FCW, Mieres NG, Tonin FS, Pontarolo R, et al. Next-Generation Wound Care: A Scoping Review on Probiotic, Prebiotic, Synbiotic, and Postbiotic Cutaneous Formulations. *Pharmaceutics*. 9 de mayo de 2025;18(5):704.
43. Dubey AK, Sharma M, Parul, Raut S, Gupta P, Khatri N. Healing wounds, defeating biofilms: *Lactiplantibacillus plantarum* in tackling MRSA infections. *Front Microbiol*. 5 de diciembre de 2023;14:1284195.
44. Alhubail M, McBain AJ, O'Neill CA. A survey of multiple candidate probiotic bacteria reveals specificity in the ability to modify the effects of key wound pathogens. Polen T, editor. *Microbiol Spectr*. 4 de junio de 2024; 12(6):e00347-24.
45. Argañaraz Aybar JN, Ortiz Mayor S, Olea L, Garcia JJ, Nisoria S, Kolling Y, et al. Topical Administration of *Lactiplantibacillus plantarum* Accelerates the Healing of Chronic Diabetic Foot Ulcers through Modifications of Infection, Angiogenesis, Macrophage Phenotype and Neutrophil Response. *Microorganisms*. 17 de marzo de 2022;10(3):634.

46. Karimi F, Montazeri-Najafabady N, Mohammadi F, Azadi A, Koochpeyma F, Gholami A. A potential therapeutic strategy of an innovative probiotic formulation toward topical treatment of diabetic ulcer: an in vivo study. *Nutr Diabetes*. 20 de agosto de 2024;14(1):66.
47. Salaran M, Oryan A, Nikahval B, Kamali A, Ghaemi M, Abbasi-Teshnizi F, et al. Topical Application of *Lactobacillus plantarum* on Burn Wound Healing in Diabetic Rats. *Iran J Vet Surg (IJVS)* [Internet]. abril de 2019 [citado 3 de diciembre de 2025];14(1). Disponible en: <https://doi.org/10.22034/ivsa.2019.171577.1173>
48. Soleymanzadeh Moghaddam S, Momeni M, Mazar Atabaki S, Mousavi Shabestari T, Boustanshenas M, Afshar M, et al. Topical Treatment of Second-Degree Burn Wounds with *Lactobacillus plantarum* Supernatant: Phase I Trial. *Iran J Pathol*. 1 de octubre de 2022;17(4):460-8.
49. Venosi S, Ceccarelli G, De Angelis M, Laghi L, Bianchi L, Martinelli O, et al. Infected chronic ischemic wound topically treated with a multi-strain probiotic formulation: a novel tailored treatment strategy. *J Transl Med*. diciembre de 2019;17(1):364.
50. Mei L, Zhang D, Shao H, Hao Y, Zhang T, Zheng W, et al. Injectable and Self-Healing Probiotics-Loaded Hydrogel for Promoting Superbacteria-Infected Wound Healing. *ACS Appl Mater Interfaces*. 11 de mayo de 2022;14(18):20538-50.
51. Argenta A, Satish L, Gallo P, Liu F, Kathju S. Local Application of Probiotic Bacteria Prophylaxes against Sepsis and Death Resulting from Burn Wound Infection. Hamblin M, editor. *PLoS ONE*. 25 de octubre de 2016;11(10):e0165294.
52. Elijah JI, Igere BE, Butler J. Effective alternative curing/clearance of biofilm associated and antibiotic resistant bacterial infections: A relevant probiotics model. *Biomedical Analysis*. marzo de 2025;2(1):8-15.
53. Li Z, Behrens AM, Ginat N, Tzeng SY, Lu X, Sivan S, et al. Biofilm-Inspired Encapsulation of Probiotics for the Treatment of Complex Infections. *Advanced Materials*. diciembre de 2018;30(51):1803925.

54. Fijan S, Frauwallner A, Langerholc T, Krebs B, Ter Haar (Née Younes) JA, Heschl A, et al. Efficacy of Using Probiotics with Antagonistic Activity against Pathogens of Wound Infections: An Integrative Review of Literature. *BioMed Research International*. 12 de diciembre de 2019;2019:1-21.
55. Hassaninejad Farahani F, Moraffah F, Samadi N, Sharifzadeh M, Motasadizadeh H, Vatanara A. Improved infectious burn wound healing by applying lyophilized particles containing probiotics and prebiotics. *Int J Pharm*. 2023 Apr 5;636:122800. doi: 10.1016/j.ijpharm.2023.122800. Epub 2023 Mar 6. PMID: 36889414.
56. Arshad T, Mundrathi V, Perez VE, Nunez JM, Cho H. Topical Probiotic Hydrogels for Burn Wound Healing. *Gels*. 23 de agosto de 2024;10(9):545.