

Apósitos y biomateriales para heridas a partir de colágeno marino: una revisión sistemática.

Wound dressings and biomaterials from marine collagen: a systematic review.

Autora: Rocío Morlanes Pallás

Director: Dr. Joan-Enric Torra i Bou

Facultad de Enfermería

Nombre de la titulación: Máster Oficial en Gestión Integral e Investigación en los Cuidados de Heridas Crónicas

Nombre de la asignatura: Trabajo Fin de Máster

Curso académico: 2020/2021

ÍNDICE

| | |
|---|-----------|
| ÍNDICE DE ABREVIATURAS | 3 |
| 1. INTRODUCCIÓN. | 8 |
| 1.1. CICATRIZACIÓN. | 10 |
| 1.2. Andamios de BIOMATERIALES aplicados en biomedicina. | 11 |
| 1.3. COLÁGENO derivado de organismos marinos. | 14 |
| 1.3.1. <u>Características del colágeno marino.</u> | 14 |
| 1.3.2. <u>Propiedades físicas y bioquímicas del colágeno marino.</u> | 14 |
| 1.3.3. <u>Aislamiento del colágeno marino.</u> | 16 |
| 1.4. Aplicaciones del colágeno marino. | 19 |
| 1.4.1. <u>La ingeniería de tejidos.</u> | 19 |
| 1.4.1.1. <u>Ingeniería de tejidos de la piel, regeneración y cicatrización de heridas.</u> | 20 |
| 1.4.1.2. <u>Colágeno marino y apósitos para heridas y reparación de la piel.</u> | 21 |
| 1.5. JUSTIFICACIÓN. | 23 |
| 2. METODOLOGÍA. | 23 |
| 2.1. Objetivos. | 23 |
| 2.2. Método. | 24 |
| 2.2.1. <u>Recuperación de registros de investigación.</u> | 24 |
| 2.2.2. <u>Selección de estudios relevantes.</u> | 25 |
| 2.2.3. <u>Extracción y gestión de los datos.</u> | 25 |
| 3. ASPECTOS ÉTICOS. | 26 |
| 4. RESULTADOS. | 26 |
| 4.1. Dinámica de la revisión. | 26 |
| 4.2. Análisis de los artículos identificados. | 27 |
| 4.3. Descripción de los artículos incluidos. | 28 |
| 5. DISCUSIÓN. | 31 |
| 6. CONCLUSIÓN. | 32 |
| 7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS. | 33 |
| 8. ANEXOS. | 45 |

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

| | |
|--|--|
| EDC | 1-Etil 3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida |
| CH₃COOH | Ácido acético |
| C₆H₈O₇ | Ácido cítrico |
| HCl | Ácido clorhídrico |
| EDTA | Ácido etilendiaminotetracético |
| C₃H₆O₃ | Ácido láctico |
| H₄SiO₄ | Ácido ortosilícico |
| PVA | Alcohol polivinílico |
| AMSTAR | Assenssing the methodological quality of systematic review |
| Å | Ángstrom |
| NaCl | Cloruro de sodio |
| CM | Colágeno marino |
| ASC | Colágeno soluble en ácido |
| PSC | Colágeno soluble en pepsina |
| CASPe | Critical Appraisal Skills Programme español |
| CCC | Current Contents Connect |
| Da | Dalton |
| DIIDW | Derwent Innovations Index |
| EEB | Encefalopatía espongiforme bovina |
| EET | Encefalopatía espongiforme transmisible |
| ECA | Ensayo clínico aleatorizado |
| 2D | Estructuras bidimensionales |
| 3D | Estructuras tridimensionales |
| FGF | Factor de crecimiento de fibroblastos |
| bFGF | Factor de crecimiento de fibroblastos básico |
| FGF-2 | Factor de crecimiento de fibroblastos-2 |
| VEGF | Factor de crecimiento endotelial vascular |
| TGF-β1 | Factor de crecimiento transformante |
| NIH3T3 | Fibroblastos de ratón |
| MEFs | Fibroblastos embrionarios |
| FDA | Food and Drug Administration |
| Gly | Glicina |
| GAG | Glicosaminoglicanos |
| NaOH | Hidróxido de sodio |
| Hyp | Hidroxi prolina |
| UV | Irradiación ultravioleta |
| JCR | Journal Citation Reports |
| JKD | Korean Journal Database |
| Lys | Lisina |
| MEC | Matriz extracelular |
| MeSH | Medical Subject Headings |
| PCM | Péptidos de colágeno marino |
| P(3HB-co-4HB) | poli (3-hidroxibutirato-co-4-hidroxibutirato) |
| PGA | poli (ácido glicólico) |
| PLA | poli (ácido láctico) |
| PLGA | poli (ácido láctico-co-glicólico) |

| | |
|---------------|--|
| PCL | poli (ε-caprolactona) |
| PRISMA | Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement |
| Pro | Prolina |
| HaCat | Queratinocitos humanos |
| RSCI | Russian Science Citation Index |
| SDS | Solución descelularizante |
| Td | Temperatura de desnaturalización |
| DHT | Tratamiento deshidrotérmico |
| WOS | Web of Science |

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El colágeno es la proteína más estudiada con una gran variedad de aplicaciones, especialmente en las industrias farmacéuticas, biomédicas, nutracéuticas y cosméticas, debido a sus principales características como su biocompatibilidad, biodegradabilidad, fácil disponibilidad, débil inmunogenicidad y gran versatilidad. Los productos de colágeno son diversos, sin embargo, el brote de algunas enfermedades entre los mamíferos terrestres supone una amenaza para su uso. Por ello, se inicia la búsqueda de una fuente alternativa a los colágenos convencionales que no sea transmisora de posibles problemas de los mamíferos, como es el colágeno marino. La presente revisión se centra en las aplicaciones del colágeno marino en la cicatrización de heridas, con un papel especial en la fabricación de andamios biológicos y biomateriales para tejidos y medicina regenerativa. En la primera sección se describe el proceso de cicatrización. La segunda sección define los andamios de biomateriales en la biomedicina. Posteriormente, las características, el aislamiento y las propiedades físicas y bioquímicas del colágeno marino, incluyendo los péptidos derivados del colágeno marino, las actividades biológicas y sus posibles aplicaciones. Por último, se discuten en detalle las últimas aplicaciones de los biomateriales basados en el colágeno marino y su aplicabilidad en el tratamiento de heridas.

METODOLOGÍA: La presente revisión sistemática analiza todos los reportes sobre los biomateriales derivados del colágeno marino para demostrar su potencial terapéutico en el tratamiento de heridas cutáneas; así como evidencia la posibilidad de fabricar material de apósito para heridas a partir del colágeno marino. Para este estudio se llevaron a cabo dos fases: **FASE 1:** En esta etapa se realizó la búsqueda de los artículos científicos publicados en los últimos 10 años de cada base de datos (MEDLINE, Web of Science, Scopus) hasta mayo del año 2021. Además, se llevó a cabo una búsqueda inversa. El análisis de los datos se realizó con el programa SPSS Statistics versión 22 de IBM. **FASE 2:** Los artículos identificados en la revisión fueron agrupados y analizados según el ámbito temático aplicación de apósitos derivados del colágeno marino para la cicatrización de heridas en estudios clínicos y estudios experimentales sobre su utilidad).

RESULTADOS: La revisión sistemática ha permitido identificar un total de 873 registros que, tras un proceso de cribado de acuerdo con los criterios de inclusión y la eliminación de trabajos duplicados, de trabajos con problemas metodológicos y de trabajos sin acceso libre se redujeron a 93 artículos, de ellos, 38 tratan sobre la aplicación de apósitos derivados del colágeno marino para la cicatrización de heridas y 55 corresponden a su utilidad.

El diseño y ejecución de la investigación se ha realizado de acuerdo con los criterios metodológicos especificados (AMSTAR) que pretenden garantizar la calidad y veracidad de la información recogida, facilitando su replicación en un futuro. Con el apoyo de la declaración PRISMA y la herramienta CASPe se consiguió una estructuración clara y organizada para su interpretación.

CONCLUSIÓN: Con esta revisión sistemática, he cumplido con los objetivos iniciales planteados. Revelan los efectos de los distintos tipos de colágeno marino de diversas especies sobre la cicatrización en modelos experimentales de heridas cutáneas.

Se han reconocido las aplicaciones del colágeno marino como apósitos de heridas, pero se deben investigar muchas más en un futuro próximo.

Palabras clave (DeCS): Herida, colágeno marino, piel de pescado, ingeniería de tejidos, andamios.

SUMMARY

INTRODUCTION: Collagen is the most studied protein with a wide variety of applications, especially in pharmaceutical, biomedical, nutraceutical and cosmetic industries, due to its main characteristics such as: biocompatibility, biodegradability, easy availability, weak immunogenicity and great versatility. Collagen products are diverse, however, the outbreak of some diseases among terrestrial mammals poses a threat to their use. Therefore, the search for an alternative source to conventional collagens that does not transmit potential mammalian problems, such as marine collagen, is initiated. This review focuses on the applications of marine collagen in wound healing, with a special role in the manufacture of biological scaffolds and biomaterials for tissue and regenerative medicine. The first section describes the wound healing process. The second section defines biomaterial scaffolds in biomedicine. This is followed by the characteristics, isolation, physical and biochemical properties of marine collagen, including marine collagen-derived peptides, biological activities and potential applications. Finally, the latest applications of marine collagen-based biomaterials are discussed in detail.

METHODOLOGY: The present systematic review analyses all reports on marine collagen-derived biomaterials to demonstrate their therapeutic potential in the treatment of cutaneous wounds; as well as evidence for the possibility of manufacturing wound dressing material from marine collagen. Two phases were carried out for this study: PHASE I: In this phase, a search of scientific articles published in the last 10 years in each database (MEDLINE, Web of Science, Scopus) up to May 2021 was carried out. In addition, a reverse search was carried out. Data analysis was performed with IBM SPSS Statistics version 22. PHASE II: The articles identified in the review were grouped and analysed according to subject area (application of marine collagen-derived wound dressings for wound healing in clinical studies and experimental studies on their usefulness).

RESULTS: The systematic review identified a total of 873 records which, after a screening process according to the inclusion criteria and the elimination of duplicate papers, with methodological problems and papers without open access, were reduced to 93 articles, of which 38 dealt with the application of marine collagen-derived dressings for wound healing and 55 with their usefulness.

The design and execution of the research has been carried out in accordance with the specified methodological criterion (AMSTAR) that aim to guarantee the quality and veracity of the information collected, facilitating its replication in the future. With the support of the PRISMA statement and the CASPe tool, a clear and organised structure for interpretation was achieved.

CONCLUSION: With this systematic review, I've met initial objectives. They reveal the effects of different types of marine collagen from various species on healing in experimental models of skin wounds.

The applications of marine collagen as wound dressings have been recognised, but much more research is needed in near future.

Keywords (MeSH): Wound, marine collagen, skin fish, tissue engineering, scaffolds.

1. INTRODUCCIÓN.

El colágeno es la proteína más abundante de los mamíferos y la principal proteína estructural fibrosa de la matriz extracelular (MEC) de los tejidos biológicos, tanto en organismos invertebrados como vertebrados, tratándose de una macromolécula biológica que representa entre el 25% y el 30% del total de proteínas del cuerpo humano. ⁽¹⁾

El colágeno compone la MEC de todos los tejidos conectivos, tanto fibrosos como fascias, aponeurosis, ligamentos, tendones, periostio, pericondrio, epimisio, perimisio, epineuro, perineuro, discos intervertebrales, cápsulas de órganos, capa adventicia de los vasos sanguíneos, así como la mayoría de los tejidos intersticiales de los órganos parenquimatosos, incluidos los del tracto gastrointestinal y genitourinario, meninges, cápsulas articulares, dermis de la piel, siendo abundante también en córneas, escleróticas, cartílagos y huesos. Esta proteína se caracteriza por su función en el mantenimiento de la integridad biológica y estructural de la MEC, proporcionando resistencia a la tracción y flexibilidad a tejidos y órganos. ⁽¹⁻⁵⁾

El colágeno tiene un peso molecular de aproximadamente 300.000 Da, un diámetro de 14-15 Å y una longitud de 2800 Å. Está compuesto por moléculas triméricas formadas por tres cadenas α polipeptídicas, organizadas en una estructura terciaria de triple hélice característica que contienen residuos de glicina (Gly), prolina (Pro) e (Hyp) hidroxiprolina. ⁽⁶⁾ Hasta la fecha se han identificado 29 tipos de colágeno, clasificados principalmente según su estructura, entre ellos, el colágeno tipo I representa el 80-90% del colágeno del cuerpo humano, otras variantes son el tipo II, III y IV. ^(4, 5, 7, 8)

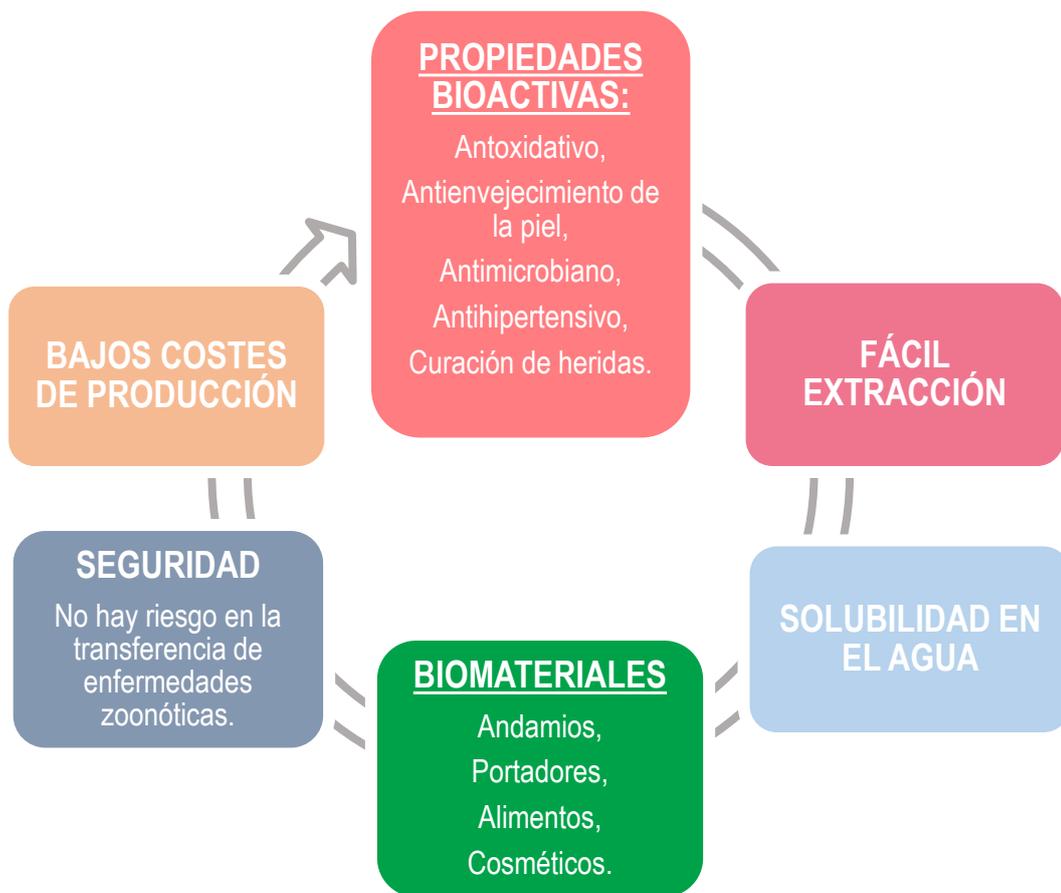
La conveniencia del colágeno y sus diversas aplicaciones como biomaterial depende principalmente de sus propiedades. El colágeno tiene una gran capacidad de absorción de agua, por lo que es un buen componente para texturizar, espesar y formar geles. Tiene propiedades relacionadas con su comportamiento superficial como la emulsión, la formación de espuma, la estabilización, adhesión y cohesión, función de coloide protector y capacidad de formación de películas. Además, es un buen tensioactivo y puede penetrar en una interfaz sin lípidos. ⁽⁹⁾

Desde el punto de vista biológico, destacan del colágeno las siguientes prestaciones: su biocompatibilidad, su biodegradabilidad, su fácil disponibilidad, la débil inmunogenicidad y su gran versatilidad. ^(3, 6)

El colágeno puede construir estructuras tridimensionales (3D) altamente organizadas en redes de fibras tejidas por autoagregación y reticulación. Estas redes se caracterizan por su resistencia a la tensión en múltiples direcciones y por favorecer el crecimiento celular. ⁽⁸⁾ Por ello, resulta atractivo el uso del colágeno como biomaterial en muchos campos, desde colágeno inyectable hasta andamios biomiméticos para el cultivo de células en 3D, la ingeniería de tejidos, la administración de fármacos y la medicina regenerativa. ⁽⁷⁾ En general, sus propiedades mecánicas y biológicas lo convierten en una opción ideal para las industrias farmacéutica, cosmética y biotecnológica.

Tradicionalmente, el colágeno se ha extraído de mamíferos terrestres, como los colágenos vacunos, bovinos y porcinos, utilizados en las industrias de la alimentación, cosmética, farmacéutica y biotecnología. Pero brotes como la encefalopatía espongiiforme bovina (EEB), la encefalopatía espongiiforme transmisible (EET) y la fiebre aftosa que se produjeron en las últimas décadas limitan su uso y sus derivados. En determinadas

religiones debido a sus creencias está prohibido el colágeno bovino, es el caso del hinduismo y, el colágeno porcino en las culturas islámica y judía. ⁽¹⁰⁾ Además, la purificación del mismo es difícil y costosa. Esto indica la necesidad de desarrollar una fuente de colágeno alternativa a la obtenida de los mamíferos terrestres. Es por ello que surgen otras fuentes de colágeno con débil inmunogenicidad, biocompatibles y con menores posibilidades de producir enfermedades transmisibles como, la producción de colágeno recombinante utilizando modelos de hospedaje en la levadura, la leche de ratón, las plantas y de las fuentes marinas. ^(9, 11) En la figura 1 se resumen las características del colágeno marino.



Fuente: Elaboración propia.

Figura 1. Características del colágeno marino para la ingeniería tisular.

La presente revisión se centra en las aplicaciones del colágeno marino (CM) en la cicatrización de heridas, con un papel especial en la fabricación de andamios y biomateriales para tejidos y medicina regenerativa. En la primera sección se describe el proceso de cicatrización. La segunda sección define los andamios de biomateriales en la biomedicina. Posteriormente, las características, el aislamiento y las propiedades físicas y bioquímicas del colágeno marino, incluyen los péptidos derivados del colágeno marino, las actividades biológicas y sus posibles aplicaciones. Por último, se discuten en detalle las últimas aplicaciones de los biomateriales basados en el colágeno marino.

1.1. CICATRIZACIÓN.

La cicatrización cutánea es una de las respuestas básicas de los organismos vivos, necesaria para la protección y la calidad de vida. La respuesta fisiológica desencadenada en el proceso de reparación cutánea, independientemente de la etiología o las características de la herida, responde a un esquema cuya finalidad es la restitución y curación del tejido lesionado hasta conseguir su normal funcionalidad. Dicha respuesta está integrada y condicionada por un equilibrio muy delicado entre la destrucción y la síntesis, debido a la necesaria concatenación de acontecimientos celulares y bioquímicos. Estos procesos exigen unas condiciones específicas muy rigurosas para desarrollarse: Temperatura, pH, presencia de oxígeno y precursores. ⁽¹²⁾

La cicatrización de heridas es un proceso biológico que depende de la capacidad de las células primordiales para multiplicarse, diferenciarse y reemplazar los tejidos que perdieron su viabilidad. ⁽¹²⁾

Cuando las células son reemplazadas por otras idénticas en forma y función se denomina regeneración. Sin embargo, la resección de tejidos, e incluso la amputación de órganos, también llegan a sanar con la formación de una cicatriz fibrosa de tejido conectivo en la que la regeneración no participa. En estos casos se llega a recuperar la continuidad física, pero no se restituye la forma ni la función originales. Así, cuando los tejidos cicatrizan con tejido conectivo se produce la pérdida permanente de la función especializada, aun cuando se restaure la continuidad física del órgano lesionado. ⁽¹²⁾

La suma de los procesos de regeneración y reparación es lo que se conoce como cicatrización. Durante el proceso de cicatrización, y de forma secuencial, se producen los siguientes acontecimientos: Hemostasia e inflamación; inflamación y limpieza del foco lesional, restauración del tejido conectivo que incluye la colagenogénesis (génesis del colágeno) y el aumento de la resistencia a la separación de los bordes de la herida; generación celular (proliferación celular (granulación), movilización y diferenciación celular); epitelización y maduración de la cicatriz e inicio de la funcionalidad cutánea, si esta llega a producirse. ⁽¹²⁾

Dada la complejidad de este proceso, se puede simplificar en dos fases: ⁽¹²⁾

- Cicatrización: Supone el desarrollo en profundidad de un nuevo tejido conectivo-vascular. En esta primera fase se reconocen a su vez cuatro subfases: Fase inicial de hemostasia, fase de inflamación y limpieza, fase de restauración y fase de contracción. Comprende una larga secuencia de fenómenos íntimamente relacionados por mediadores bioquímicos, enzimáticos y hormonales.
- Epitelización: Regeneración del epitelio en la superficie (piel o mucosas), que repara la solución de continuidad epidérmica.

Existen diferentes tipos de cicatrización según las características de la herida: Cicatrización por primera intención (aproximación de los bordes de la herida mediante suturas o grapas); cicatrización por segunda intención (cicatrización desde la base de la herida hacia el exterior); y cicatrización por tercera intención (se produce en heridas infectadas y consiste en dejar abierta la herida hasta que haya desaparecido la infección y, después, cerrar con técnica quirúrgica). En todas las fases del proceso de cicatrización se pueden producir alteraciones que pueden tener como consecuencia el aumento del riesgo de infección,

retraso de la cicatrización, hipergranulación, cicatrices hipertróficas o queloides, dehiscencias, úlceras crónicas, hernias, etc. ⁽¹²⁾ En la figura 2 de los anexos se describe el proceso de cicatrización de heridas.

1.2. Andamios de BIOMATERIALES aplicados en biomedicina.

Un “andamio biológico” (scaffold en inglés), es un elemento de soporte para la fijación, el crecimiento y el mantenimiento de las células de los cultivos celulares en 3D y la ingeniería de tejidos, fabricado a partir de biomateriales. Las propiedades biológicas y mecánicas de los andamios dependerán de la estructura, la composición química y la disposición de las macromoléculas que los componen, e influirán en su morfología, funciones y comportamiento celular. ⁽¹³⁾ Es esencial que no solo proporcionen función de sostén, sino también las señales biológicas, químicas y mecánicas necesarias para responder a los estímulos ambientales. Existe una gran variedad de técnicas de fabricación de andamios biológicos. Un cultivo celular monocapa en 2D se diferencia de un cultivo celular en 3D por imitar con mayor precisión las características morfológicas, conductuales, organizativas, de transporte de nutrientes y fisiológicas de las células, interacciones célula-célula y célula-matriz. ⁽¹⁴⁾ Cuando se selecciona un andamio con aplicaciones en la biomedicina, se deben tener en cuenta una serie de factores, como: 1º la fuente del biomaterial, 2º las propiedades mecánicas para el soporte celular, 3º la biocompatibilidad adecuada para facilitar la fijación, proliferación, crecimiento, diferenciación, viabilidad y actividad, 4º los métodos de fabricación disponibles para distintas formas y tamaños. ^(8, 15)

Primero, se debe elegir el biomaterial adecuado para la fabricación de andamios. Un biomaterial es una sustancia diseñada para interactuar con los sistemas biológicos que apoyan a las células a mejorar una función biológica o sustituir un tejido dañado. Entre los tipos de biomateriales disponibles, los polímeros son los más utilizados para la fabricación por sus características de procesamiento. Generalmente, los andamios poliméricos se presentan en forma de esponjas porosas, mallas fibrosas e hidrogeles. Existen dos tipos de polímeros, los naturales y los sintéticos. Entre estos últimos, los más comunes son el poli (ε-caprolactona) (PCL), el poli (ácido láctico) (PLA), el poli (ácido glicólico) (PGA) y el poli (ácido láctico-co-glicólico) (PLGA), están aprobados por la Food and Drug Administration norteamericana (FDA), con buenas propiedades mecánicas. ^(5, 8)

Los andamios basados en polímeros sintéticos tienen una desventaja, a diferencia de los polímeros naturales carecen de sitios de unión celular debido a su propiedad hidrofóbica. Como alternativa, los polímeros naturales, incluidos los polisacáridos (quitosano, alginato, ácido hialurónico, celulosa, etc.) y las proteínas (gelatina, colágeno, queratina, fibroína de seda, fibrina, etc.), se utilizan como materiales de andamiaje favorables. Los polímeros naturales suelen ser biológicamente activos, biocompatibles y promueven la adhesión y crecimiento celular, pero suelen modificarse químicamente porque su estabilidad térmica es menor que los polímeros sintéticos y generalmente no tienen buenas propiedades mecánicas. Recientemente, se explora fabricar andamios compuestos por una combinación de dos o más fases diferentes de biomateriales, para mejorar sus propiedades mecánicas y/o biológicas y, superar las dificultades que se producen en los andamios compuestos fabricados a partir de un biomaterial monofásico. ^(5, 8) El Colágeno marino (CM) ha surgido hace poco como un biomaterial con gran potencial en la medicina regenerativa y la administración de fármacos.

Segundo, el andamio debe cumplir con las propiedades mecánicas para el soporte celular, como la porosidad, el tamaño de los poros, rigidez y resistencia a la tracción e interconectividad en una escala estructural adecuada necesaria para la difusión de oxígeno y nutrientes, la migración celular y la suficiente resistencia para soportar la manipulación del cultivo celular y las actividades biológicas del huésped. Las propiedades mecánicas mencionadas con anterioridad son esenciales para la estabilidad estructural del biomaterial e imitar las características microestructurales y topológicas de la MEC. Su papel es fundamental en el desarrollo de andamios, regula el crecimiento y la interacción entre las células y la difusión de nutrientes y desechos metabólicos a través de las construcciones 3D. ^(5, 8)

Tercero, un requisito clave en la fabricación de andamios es ser biocompatible. Se refiere a la capacidad del biomaterial para actuar en una situación específica sin producir efectos sistémicos o locales no deseados. ⁽¹⁶⁾ Los andamios biocompatibles proporcionan un microambiente ideal para la fijación, la proliferación, la migración, la diferenciación y función celular.

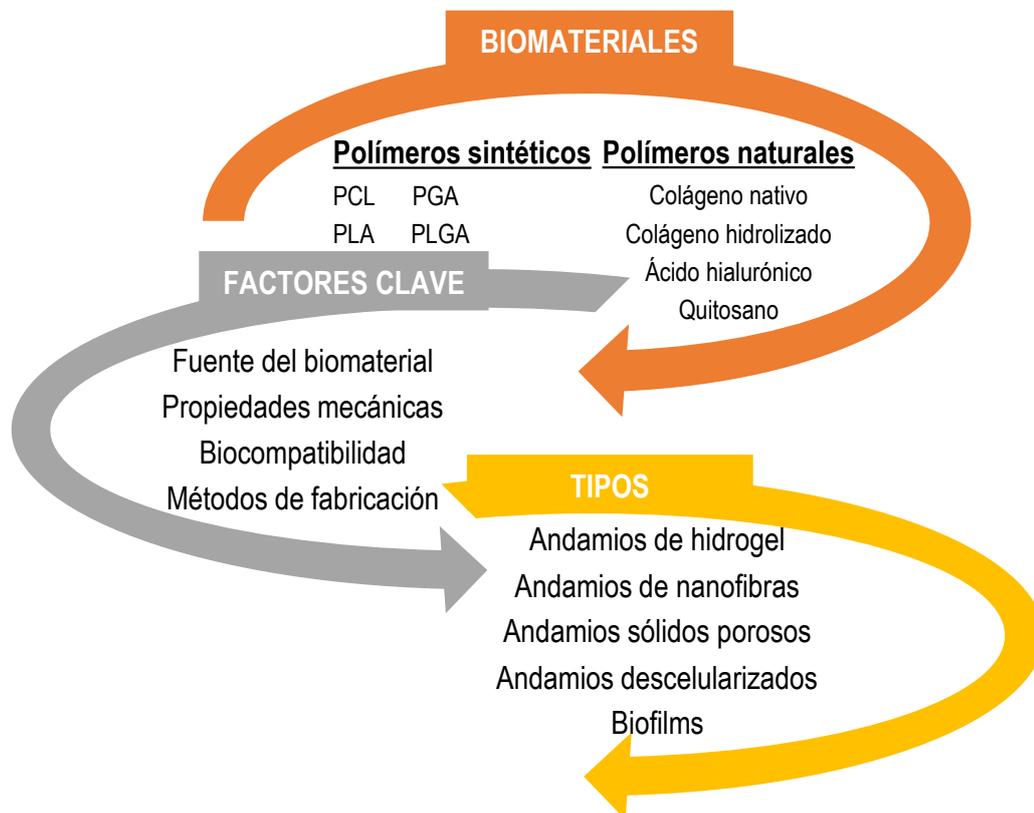
Por último, es importante destacar la necesidad de seleccionar un método de fabricación adaptado. Los principales métodos de procesamiento son dos: Hidrogeles y andamios sólidos. Los hidrogeles encapsulan células en el armazón del andamio suelto de un material de base natural reticulado con alto contenido en agua. Se diseñan para mejorar el crecimiento y funcionamiento celular, atrapando las células en un entorno artificial de proteínas de la MEC o permitiendo que las células migren hacia el interior del gel desde la superficie para crecer como agregados aislados dentro del gel, esta es una característica única de los hidrogeles. ^(8, 17) Las células pueden encapsularse mediante autoensamblaje, reticulación física, reticulación iónica o polimerizaciones radicales por exposición a la radiación ultravioleta. Sin embargo, el proceso de reticulación química y de luz ultravioleta puede ser perjudicial para las células, proceso clave para la purificación del gel. ⁽¹⁸⁾

Los andamios sólidos permiten crear estructuras naturales de tipo tisular en 3D para soportar las células. Se clasifican en matrices fibrosas o porosas fabricadas con diferentes técnicas y materiales. La principal característica de los andamios sólidos es su capacidad para construir de forma controlada disposiciones organizadas de células in vitro. Por ejemplo, el electrospinning crea una malla de fibras que produce que las células se adhieran y se alarguen a lo largo de las fibras, lo que induce a la alineación y la direccionalidad de los cultivos. ^(8, 19) Los andamios porosos sólidos se han utilizado para el co-cultivo de diferentes tipos de células en capas muy próximas. ⁽¹⁷⁾

En la actualidad los principales andamios utilizados en biomedicina son los andamios biológicos y biomateriales, siendo los primeros los que se derivan de la MEC de tejidos de mamíferos intactos mediante la descellularización y los segundos suelen estar compuestos por polímeros sintéticos o naturales. Ambos tipos tienen una estructura topológica tridimensional que imita a la MEC nativa. A diferencia de los andamios biológicos, los andamios biomateriales están más organizados, tienen un patrón, presenta mayor biocompatibilidad, porosidad, rigidez y capacidad de modulación de la tasa de degradación. ^(20, 21) Estas características no solo ofrecen soporte a las células adheridas y mejoran la supervivencia de la infiltración y diferenciación de las células, sino que favorece las interacciones entre las células-MEC, convirtiéndolas en una MEC artificial, con aplicaciones en la ingeniería de tejidos, medicina regenerativa, la liberación controlada de fármacos y

biomoléculas terapéuticas, transplante de células y bioimpresión 3D, incluyendo el cultivo celular 3D in vitro. ⁽²¹⁾

Los andamios biológicos utilizados en la ingeniería de los tejidos pueden ser conductivos o inductivos. Los andamios conductivos son los más utilizados, mantienen la estructura tridimensional, lo que facilita la infiltración celular pasiva creando un pseudomicroambiente, pero se trata de un elemento estructural pasivo que no promueve la regeneración completa del tejido en la mayoría de las aplicaciones. Sin embargo, los andamios inductivos imitan estos microambientes celulares nativos y pueden contener una amplia variedad de moléculas bioactivas naturales o análogos sintéticos de proteínas y proteoglicanos estructurales, funcionales o especializados del tejido. ⁽²²⁾ En el campo de la ingeniería tisular de las heridas se orienta hacia el andamiaje inductivo, aunque este enfoque continúa enfrentándose a muchos problemas como, la escasez de fuentes celulares, el riesgo de reacciones inmunitarias del huésped, la lentitud de los procesos, la diferenciación celular, el difícil almacenamiento y transporte de las construcciones y el control de la regeneración y/o generación de los tejidos nativos funcionales. En la figura 3 se resumen los biomateriales, factores clave y tipos de andamios para la ingeniería tisular.



Fuente: Lim YS ⁽⁸⁾

Figura 3. Biomateriales, factores clave y tipos de andamios para la ingeniería tisular.

1.3. COLÁGENO derivado de organismos marinos.

1.3.1. Características del colágeno marino (CM).

El océano supone el 70% de la superficie terrestre y las especies marinas aproximadamente la mitad de la biodiversidad mundial, por ello el CM es considerado un gran recurso como biomaterial que puede utilizarse para el desarrollo de diversos productos con aplicaciones biomédicas, nutracéuticas y cosméticas. ⁽⁵⁾

El CM puede extraerse dependiendo de la procedencia de la fuente: De animales invertebrados marinos (sepia, anémona de mar, langostinos/gambas, estrella de mar, medusas, esponjas, erizos de mar, pulpos, calamares), vertebrados marinos en la que se encuentran los peces y los mamíferos marinos (ballenas, focas y nutrias) y otras fuentes marinas como las algas. En los peces el colágeno se suele extraer de la carne, la piel y las aletas. ⁽⁵⁾

Una vez extraído, el colágeno tiene que ser purificado para su uso. Se procesa para elaborar biomateriales funcionales, como los mencionados anteriormente. Hasta hace poco se desconocía la explotación de estos animales para obtener colágeno, se conocía de algún mamífero marino como la Ballena Minke (*Balaenoptera acutorostrata*), que presenta colágeno de tipo I, este tipo es esencial para la industria cosmética y biomédica. ⁽²³⁾ El colágeno derivado de organismos marinos ha despertado un gran interés científico e industrial debido a su alto rendimiento y bajo coste, ya que se puede extraer fácilmente, es soluble en agua, biocompatible, altamente biodegradable, es seguro en relación con la transmisibilidad de enfermedades animales y patógenos como los mencionados anteriormente, tiene una mayor durabilidad química y física, y está disponible en cantidades abundantes. ^(5, 8)

Debido a la gran cantidad de residuos marinos en forma de pieles, aletas, espinas, cabezas, vísceras y escamas, es necesario reconvertir estos desechos en biomateriales para la fabricación de andamios. El colágeno de tipo I es la proteína más utilizada de los animales marinos en el campo de la ingeniería de los tejidos como biomaterial. El colágeno de tipo II se obtiene del cartílago del pescado. Algunas medusas como la Medusa Cinta (*Chrysaora sp*) tiene un alto contenido de colágeno de tipo II ⁽²⁴⁾ y las esponjas marinas como la *Chondrosia reniformis* presenta colágeno de tipo IV. ⁽²⁵⁾

Se puede afirmar que estos recursos se pueden aplicar en la biomedicina e industria. Recientemente se describió la utilización del CM como un biomaterial nuevo para el cultivo de células y como alternativa a los colágenos convencionales como el bovino y porcino. ⁽²⁶⁾

1.3.2. Propiedades físicas y bioquímicas del colágeno marino (CM).

El CM de tipo I se caracteriza por su alta solubilidad en ácido diluido en comparación con el colágeno de animales terrestres. El CM de tipo I derivado de peces óseos ha demostrado una gran similitud estructural entre especies con respecto a las cadenas $\alpha 1$ y $\alpha 2$. ⁽⁸⁾ Varios estudios han verificado que la composición bioquímica del CM es diferente a la de los mamíferos debido a las condiciones para la conservación de las muestras previa a la extracción, pueden interferir en los análisis bioquímicos de los péptidos. En algunos péptidos derivados del CM ricos en Gly, Pro e Hyp, se conoce su efecto quimiotáctico cuando son tratados en células de la piel (queratinocitos). Estos péptidos tienen la

capacidad de promover la proliferación y migración celular al área de la herida, acelerando el proceso de cicatrización. ⁽²⁷⁾ Recientemente Hu Z et al. 2017, afirmaron que los ensayos in vitro para la curación de heridas in vivo demostraron las propiedades curativas de los péptidos del colágeno de la piel de tilapia del Nilo (*Oreochromis niloticus*). ⁽²⁸⁾

Se ha demostrado que el colágeno derivado de los animales marinos es similar al colágeno bovino y porcino en cuanto a su composición de aminoácidos y biocompatibilidad. Algunos de los aminoácidos que componen la estructura helicoidal específica del colágeno y que aportan estabilidad son: La Gly, es el aminoácido más abundante, representando el 30% de todos los aminoácidos. En general, el número de aminoácidos incluyendo la Pro e Hyp, es menor en el CM que en el de los mamíferos, pero contiene más residuos de serina y treonina, especialmente en el colágeno de pescado de especies de aguas frías. Los niveles de hidroxilo de prolina representan un 35-48%, muy similar a los valores observados en el colágeno de los mamíferos, aproximadamente el 45%. Aunque, se han detectado niveles bajos de Gly en determinadas fuentes marinas como en el colágeno de la esponja marina (*Chondrosia reniformis*), 18,9%, y un 40% de hidroxiprolina, en el estudio realizado por Swatscheck D et al. 2002. ⁽²⁹⁾ Esto puede explicarse por el contenido de otras proteínas en el CM, como las glicoproteínas. Las glicoproteínas aparecen como impurezas, afectando a la pureza del colágeno extraído. Estas diferencias en la composición de aminoácidos, principalmente por su contenido en Hyp, son responsables de las diferencias en las propiedades del colágeno, como la rigidez y la temperatura de desnaturalización. Se requiere una gran cantidad de aminoácidos para la estabilización del colágeno. Esto puede deberse también a las diferencias estructurales y químicas entre las fuentes y las condiciones de preparación y conservación de las muestras previas a la extracción del colágeno. ^(5, 8)

En relación con la estabilidad con la temperatura, el colágeno derivado de especies de peces de entornos cálidos, incluida la tilapia, puede presentar una composición de aminoácidos y unas propiedades térmicas y reológicas parecidas a las del colágeno de los mamíferos, lo que significa que el colágeno de tilapia puede ser útil como alternativa al colágeno mamífero en aplicaciones biomédicas. ⁽³⁰⁾ Se describe el grado de hidroxilación de la Pro y la Lys (lisina), que influye directamente en la estabilidad térmica del colágeno y, cuanto mayor sea la cantidad de aminoácidos, mayor será la estabilidad térmica del CM. Por ello, las diferencias en el contenido de Hyp podrían determinar la temperatura de desnaturalización (Td) de los colágenos de diferentes especies. ⁽³¹⁾

Los colágenos derivados de los peces que viven en ambientes fríos contienen menos Hyp y presentan menor estabilidad térmica que los peces que viven en entornos cálidos. ⁽³¹⁾ Se descubrió que el grado de hidroxilación de la Pro en los peces de agua fría, como el salmón chum (*Oncorhynchus keta*), es relativamente bajo (35-37%) comparado con los peces de agua cálida como la tilapia (43%). Se puede afirmar que el contenido de aminoácidos del CM se correlaciona con su estabilidad térmica y con la temperatura del agua de su hábitat. Algunos CM tienen una temperatura de desnaturalización inferior a la temperatura fisiológica humana normal (37°C), el CM se funde cuando se aplica con temperaturas superiores a 37°C. Por ejemplo, los geles de colágeno derivados del salmón chum se desnaturaliza a una temperatura de 19°C mientras que el colágeno del tiburón pierde termoestabilidad a los 30°C. Esta inestabilidad de la Td dificulta la fabricación de andamios sintetizados a partir del CM. ⁽⁸⁾

Se puede mejorar la fibrillogénesis del CM mediante la reticulación química in vitro. Para ello se utilizan diversos métodos de reticulación para estabilizar el colágeno: ^(5, 8)

- Tratamientos físicos, como la irradiación ultravioleta (UV), la irradiación gamma y tratamiento deshidrotérmico (DTH),
- tratamientos químicos, con compuestos químicos como Carbodiimida, 1-Etil 3-(3-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDC), glicosaminoglicanos (GAG) y glutaraldehído.

La reticulación química se utiliza para transformar el colágeno en biomaterial, mediante este método se han desarrollado varias formas de colágeno marino como los geles, esponjas, películas, andamios compuestos y membranas. Las membranas de colágeno son bio-reabsorbibles, demostrando ser eficaces para la regeneración de los tejidos. Los compuestos de colágeno reticulado con carboiimida solubles en agua son adecuados para el vendaje de heridas. Los geles de quitosano pueden aplicarse como rellenos tisulares y administrarse en fármacos. Los andamios de colágeno favorecen las interacciones para controlar la liberación de los factores de crecimiento en la administración fármacos. ⁽³²⁾

La reticulación química confiere una gran estabilidad a la matriz del colágeno, puede producir citotoxicidad y/o una débil biocompatibilidad, mientras que los tratamientos físicos proporcionan suficiente estabilidad sin citotoxicidad. ⁽³²⁾

1.3.3. Aislamiento del colágeno marino (CM).

La preparación del CM implica la limpieza, separación y reducción del tamaño de las muestras, seguida de un pretratamiento químico para eliminar las proteínas no colágenas, los pigmentos y/o las grasas. La composición y estructura de la MEC difiere en las distintas zonas corporales del animal marino para la extracción. Dado que la solubilidad del CM en agua fría es inestable debido a la presencia en su estructura de triple hélice de fuertes enlaces cruzados, su solubilidad en agua por calentamiento puede aumentar. Requiere un tratamiento químico suave del tejido animal previa a la extracción del CM. Consiste en un pretratamiento con ácidos o bases diluidos, es un requisito previo para romper los enlaces cruzados. El pre-tratamiento con ácido rompe los enlaces intermoleculares e intramoleculares no covalentes, mientras que el pre-tratamiento alcalino elimina las proteínas no colágenas y los pigmentos sin modificar la estructura de las cadenas de colágeno. El método común para eliminar las proteínas no colágenas es el uso de hidróxido de sodio (NaOH). La eliminación de las grasas y los pigmentos puede lograrse utilizando alcoholes, como el alcohol butílico o etanol y el peróxido de oxígeno, respectivamente. Para la extracción de colágeno marino de tejidos esqueléticos como hueso, cartílago y escamas, se necesita ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) o ácido clorhídrico (HCl) para la desmineralización. ⁽³³⁾

El ácido acético diluido es el más utilizado para la extracción del CM, también se utilizan otros ácidos como el HCl, el ácido cítrico (C₆H₈O₇) y el ácido láctico (C₃H₆O₃). A modo de ejemplo, se obtuvo un mayor rendimiento de la extracción del colágeno de la piel de bacalao utilizando el ácido acético (CH₃COOH) y láctico, mientras que el método típico de solubilización ácida resultó ser de menor rendimiento. ⁽³⁴⁾ A veces el ácido acético no es suficiente para romper el fuerte entrecruzamiento covalente en las regiones telopeptídicas de la estructura triple hélice, para superar este obstáculo, las enzimas proteolíticas como

la pepsina originaria de mamíferos o peces, tripsina, papaína, proteasa alcalina, bromelina, pancreatina, bromelina colagenasa, alcalasa, etc, se añaden para mejorar la solubilidad del colágeno y su rendimiento. ⁽⁵⁾ Entre estas enzimas, la pepsina es la más utilizada para la extracción del CM. ⁽³⁵⁾ El tratamiento enzimático puede reducir la antigenicidad causada por los telopéptidos. ⁽³⁶⁾ Además de los telopéptidos, la antigenicidad relacionada con las proteínas no colágenas, células y restos de células puede ser eliminada por el método mencionado de tratamiento con hidróxido de sodio (NaOH). ⁽³⁷⁾ Posteriormente, el colágeno solubilizado es centrifugado y salado añadiendo cloruro de sodio (NaCl) y luego el precipitado se dializa y liofiliza.

Cuando la extracción del colágeno se realiza solo con solución ácida se le conoce como colágeno soluble en ácido (ASC) y si se extrae con enzimas, especialmente la pepsina, se le denomina colágeno soluble en pepsina (PSC) o atelocolágeno. En general, es habitual utilizar este procedimiento proteolítico después de la extracción del ASC. ⁽⁵⁾ Se utilizan enzimas por su inestable solubilidad, por ejemplo: los invertebrados marinos como las medusas tienen un alto contenido en agua (95%), afectando a su solubilidad en ácido acético. En estos casos, la homogeneización de las medusas o la liofilización del producto prima previa a la extracción mejora la solubilidad del colágeno en los ácidos diluidos, y a su vez su rendimiento. ⁽³⁵⁾ En el estudio de Nagai TW et al. 2000, el rendimiento del PSC de la medusa *Rhopilema asamushi* demostró un rendimiento de 35.2% en presentación liofilizada en peso seco. ⁽³⁸⁾ El colágeno de los equinodermos, como los erizos de mar, no puede ser extraído por el método tradicional de solubilización en ácido. La extracción de fibrillas de colágeno intactas del erizo de mar fue desarrollada por Ferrario C et al. 2017 utilizando una solución hipotónica y una solución descelularizante (SDS). ⁽³⁹⁾

El colágeno hidrolizado, es un compuesto polipeptídico resultante de la hidrólisis ácida o enzimática de colágenos. A diferencia de la hidrólisis ácida, la hidrólisis enzimática es más segura, barata y menos destructiva. El peso molecular del colágeno hidrolizado es de aproximadamente 500-25.000 Da. ⁽⁸⁾ El proceso de hidrolización no daña la estructura de triple hélice del CM, preservando así el tropocolágeno similar al colágeno del tejido vivo. Los péptidos de colágeno marino (PCM) son más seguros que los obtenidos de los mamíferos, tienen una función mejorada, son biológicamente activos y tienen mejores propiedades químicas y físicas, incluyen una serie de propiedades bioactivas, como las actividades: Antioxidante, antienvjecimiento de la piel, antimicrobiana, antihipertensiva y para la curación de heridas, en comparación con su forma no hidrolizada. ^(8, 40, 41) En la figura 4 se resume el proceso de extracción del CM a partir de fuentes marinas.

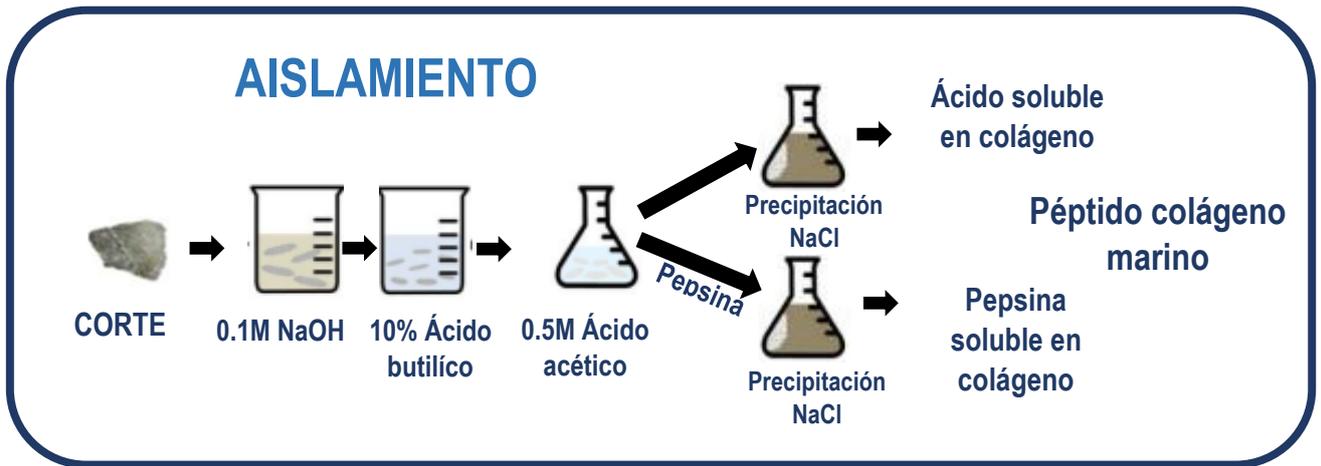
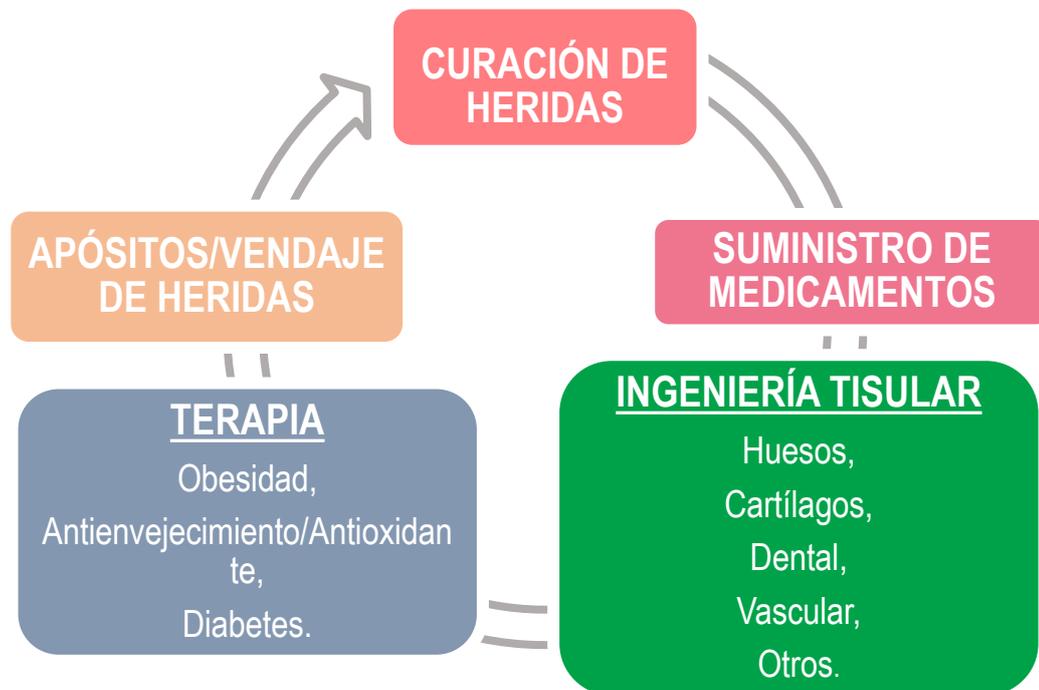


Figura 4. Diagrama esquemático del aislamiento del colágeno marino a partir de fuentes marinas.

Es necesario limitar la actividad enzimática del CM para evitar una degradación excesiva del colágeno. La inactivación enzimática puede conseguirse alterando el pH de la solución del extracto o dializando la solución del extracto contra soluciones tampón. Hay una amplia variedad de métodos de aislamiento del colágeno, y cada método tiene sus propias limitaciones. Se centrarán en obtener un colágeno de alta pureza y alto rendimiento, manteniendo su integridad estructural y sus propiedades, incluyendo su capacidad de formación de gel, de retención de agua y estabilidad térmica. ⁽³³⁾

1.4. Aplicaciones del colágeno marino (CM).

El CM es un biomaterial versátil, en esta revisión se detalla su aplicabilidad en la biomedicina, con especial mención en la cicatrización de heridas. **Las principales aplicaciones en la biomedicina se muestran en la figura 5 y sus descripciones se resumen en la tabla 1 de los anexos (esquema de los diferentes tipos de colágeno obtenidos de fuentes marinas en la última década y su uso potencial o aplicaciones futuras.**



Fuente: Elaboración propia.

Figura 5. Principales aplicaciones del colágeno marino

Algunas de sus aplicaciones se detallan a continuación.

1.4.1. La ingeniería de tejidos.

La ingeniería de tejidos o medicina regenerativa es un campo interdisciplinario, emergente y de rápido desarrollo, que combina células del cuerpo con biomateriales de andamiaje altamente porosos y factores bioquímicos diseñados conjuntamente para la sustitución y regeneración de tejidos y órganos dañados o enfermos. ⁽³⁴⁾ Se conocen dos estrategias en ingeniería tisular: La utilización de biomateriales que ayudan al tejido/órgano a regenerarse por sí mismo, y el uso de biomateriales con la adición de células propicias y factores de crecimiento que promuevan la regeneración. ⁽⁴²⁾ Actualmente, el colágeno es reconocido como un biomaterial idóneo para la ingeniería tejidos, por promover la migración celular, la interacción de la MEC y la regeneración de los tejidos. En esta revisión se presentan algunos avances e investigaciones sobre el CM como biomaterial para la ingeniería tisular.

1.4.1.1. Ingeniería de tejidos de la piel, regeneración y cicatrización de heridas.

A lo largo del tiempo, la creciente demanda de sustitutos cutáneos supone un importante desafío sanitario. El proceso normal de cicatrización de heridas en el ser humano puede dividirse en tres fases: Inflamación, proliferación y maduración. Durante la inflamación, aumenta la permeabilidad favoreciendo la adhesión de las células y así, la contracción de los bordes de la herida durante la proliferación y, termina con la maduración, se produce la regresión y diferenciación para la formación de nuevos capilares y la diferenciación de fibroblastos. ⁽⁴³⁾ La correcta cicatrización de la herida dependerá también de la eliminación de partículas extrañas y tejido no viable de la superficie de la herida. La adecuada cicatrización de las heridas es esencial para el mantenimiento de la homeostasis y evitar la invasión de agentes infecciosos. ⁽¹²⁾ Algunos estudios sobre el efecto de los andamios en la cicatrización de las heridas son: Vigneswari S et al. 2016, describen el efecto de la cicatrización de las heridas de los andamios de poli (3-hidroxi-butirato-co-4-hidroxi-butirato) (P(3HB-co-4HB)) donde la superficie aminolizada se conjugó con PCM de la piel de tilapia. Los andamios de (P(3HB-co-4HB))/PCM mejoraron la fijación y la proliferación de fibroblastos de ratón (L929) y tuvieron un efecto significativo en la contracción y cierre de la herida, esto sugiere su potencial aplicabilidad en futuras tecnologías para la curación de heridas. ⁽⁴⁴⁾ Fatemi MJ et al. 2021 utilizaron el colágeno de escamas del pez mrigal (*Cirrhinus cirrhosis*) para la fabricación de andamios de colágeno mediante liofilización, elaboraron una esponja que permitía el crecimiento y proliferación de fibroblastos y queratinocitos primarios, el co-cultivo en 3D de estas células en este andamio produjo una curación más rápida de las heridas y el desarrollo de una capa epidérmica estratificada in vitro, demostrando su aplicabilidad como sustituto dérmico. ⁽⁴⁵⁾

Ullah S et al. 2018, fabricaron un compuesto de colágeno de pescado/quitosano/glicerina derivado de las escamas de tilapia mediante liofilización desecado por congelación y el método de reticulación DTH y, descubrieron que el andamio poroso promovía los fibroblastos y queratinocitos humanos, así como su adhesión e infiltración in vitro, sugiere que el andamio puede utilizarse en la ingeniería de tejidos y la reparación de la piel. ⁽⁴⁶⁾

Chandika P et al. 2015 fabricaron un andamio compuesto por colágeno/alginato/chitooligosacárido de piel de pescado mediante combinación y liofilización. Se cultivaron las células dérmicas humanas (NHDF-neo) en el andamio compuesto, demostrando una gran adhesión celular, siendo adecuado para aplicaciones de la ingeniería tisular de la piel. ⁽⁴⁷⁾ El-Rashidy AA et al. 2015 elaboraron un andamio biocompatible derivado del colágeno de escamas del pez tilapia solubilizado con pepsina de este y texturizado en forma de gel, favorece la proliferación activa de células del riñón de una cría de hámster (BHK-21). Sugiere su idoneidad como biomaterial potencial para la regeneración de la piel e ingeniería de los tejidos. ⁽⁴⁸⁾

Chen J et al. 2019 compararon la cicatrización de heridas in vivo del colágeno de piel de tilapia y colágeno bovino, el CM presenta propiedades cicatrizantes similares al colágeno bovino como, la contracción de los bordes de la herida; la proliferación de fibroblastos; la síntesis de colágeno; la reepitelización y reconstrucción dérmica; el crecimiento epidérmico; el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF); el marcador endotelial vascular. Los autores afirman que las esponjas PSC y ASC sintetizadas a partir de la piel de tilapia presentan características parecidas de cicatrización. Los resultados indican que el PSC, el

ASC y el colágeno bovino pueden usarse indistintamente como biomateriales para fabricar compresas quirúrgicas bioactivas o sustitutos dérmicos que aceleren la cicatrización y para tratar heridas graves. ⁽⁴⁹⁾

Li Q et al. 2017 fabricaron una esponja de colágeno/chitosán derivado de la piel de conejo, aislado mediante liofilización y reticulación por EDC, prensado posteriormente y, usado como sustituto dural. Este andamio es biocompatible para la proliferación y actividad de los fibroblastos embrionarios de ratón (MEFs) in vitro. Además, evita la adhesión del tejido cerebral, reduce la inflamación y, mejora el crecimiento de los fibroblastos y la regeneración del tejido in vivo dural del conejo, los autores sugieren su utilidad como sustitutos duros de ingeniería. ⁽⁵⁰⁾ En otro estudio Hu Z et al. 2017, se aisló PCM de la piel de tilapia del Nilo y se evaluó su actividad cicatrizante de heridas in vivo e in vitro, demostraron que mejoraba el cierre después de producir el rasguño en queratinocitos humanos (HaCat) in vitro y en el tejido de herida de conejo escaldado de espesor parcial, los autores afirman su utilidad en el cuidado de heridas. ⁽⁵¹⁾

En el estudio de Wang J et al. 2015 experimentaron en un modelo de rata, para la cicatrización y regeneración de heridas uterinas, los PCM de la piel del salmón chum aumentaron la resistencia a la tracción y a la rotura uterina, produjo un incremento de Hyp y favoreció la formación de capilares, fibras de colágeno y fibroblastos. Se describe una mejor síntesis de colágeno y otros componentes de la MEC debido a una mayor expresión del factor de crecimiento transformante- β 1 (TGF- β 1) y el factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF) y, el alivio de la inflamación con la expresión del grupo de diferenciación 31 (CD31), tras la administración de PCM, demostrando su potencial para la cicatrización de heridas. ⁽⁵²⁾

Zhang Z et al. 2011, descubrieron que la administración oral de la piel del salmón chum ayudaba a la cicatrización de las heridas cutáneas y la angiogénesis en ratas mediante la regulación del crecimiento endotelial vascular (VEGF) y FGF-2, demostrando la utilidad de los PCM como biomaterial beneficioso para tratar heridas en la práctica clínica. ⁽⁵³⁾

1.4.1.2. Colágeno marino (CM) y apósitos para heridas y reparación de la piel.

La piel funciona como barrera protectora y la pérdida de esta función provoca heridas. El tratamiento de una herida consiste en restaurar su función y en la regeneración del tejido dañado. La búsqueda de nuevos materiales de ingeniería tisular en biomedicina que funcionen como barrera temporal de la piel dañada, evitando al mismo tiempo su infección, es el principal objetivo. En este sentido, el atractivo de la utilización de CM como apósitos para el cuidado de heridas es considerable.

Zhou T et al. 2017 fabricaron una nanofibra biomimética y multifuncional compuesta por colágeno de piel de tilapia y vidrio bioactivo mediante electrospinning en un modelo de rata, para aplicarla como apósito para heridas cutáneas con el objetivo de prevenir infecciones, promover la cicatrización y el crecimiento de la piel. Demostró actividad antibacteriana frente al *Staphylococcus aureus*, estimuló la proliferación y migración de queratinocitos humanos (HaCaT), indujo la secreción de colágeno de tipo I y VEGF de los fibroblastos dérmicos humanos, estimuló la proliferación de células endoteliales vasculares humanas y aceleró la cicatrización de heridas cutáneas. ⁽⁵⁴⁾ Langasco R et al. 2017, crearon nuevas

formulaciones tópicas de base biológica, en forma de película polimérica y de polvo obtenidas de un esqueleto córneo natural de esponjas marinas (*Porifera, dictyoceratida*). La película derivada de esponja marina era capaz de absorber el exceso de exudado de la herida, esto sugiere ser un regulador beneficioso durante el proceso de cicatrización de las heridas. ⁽⁵⁵⁾ Jana P et al. 2016, sintetizaron una película de andamiaje de goma guar carboximetil injertada con etilendiamina y PCM, reticulada con ceftazidima, con aplicaciones para apósitos. Esta película aminada demostró ser biocompatible con fibroblastos de ratón (NIH3T3) y presentar actividad antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*, los autores verifican su eficacia como portador bioactivo para regular los procesos de cicatrización de heridas. ⁽⁵⁶⁾ Los extractos de plantas que poseen componentes activos se han utilizado para fabricar andamios basados en CM para mejorar el rendimiento contra infecciones bacterianas. Muthukumar T et al. 2014, desarrollaron una esponja de colágeno porosa a partir de escamas de pescado (*Lates calcarifer*) con la adición del extracto de *Macrotyloma uniflorum*, con actividad antimicrobiana. Esta esponja de colágeno resultó ser biocompatible en el cultivo de fibroblastos de ratón (NIH3T3) y queratinocitos humanos (HaCaT), el estudio indica que la esponja es un buen candidato para material de vendaje en quemaduras y en heridas en general. ⁽⁵⁷⁾ Wang Y et al. 2011, fabricaron una nanomembrana compuesta por PCM/alcohol polivinílico (PVA)/chito-oligosacáridos presentaba actividad antibacteriana contra *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*, biocompatibilidad in vitro y mejoraba la proliferación de fibroblastos de piel humana, lo que sugiere futuras aplicaciones en apósitos para heridas. ⁽⁵⁸⁾

Se extiende cada vez más el uso del CM para el desarrollo de productos cosmeceúticos por su capacidad regenerativa en la piel. Kalil PV et al. 2018, evaluaron los cambios cutáneos asociados al ácido ortosilícico (H_4SiO_4) estabilizado por PCM. No se produjeron efectos secundarios de hipersensibilidad ni sistémicos, los resultados demuestran cambios en la firmeza, textura e hidratación de la piel y mejor apariencia en el grupo tratado con PCM, lo que indica su potencial actividad antienvjecimiento de la piel. ⁽⁵⁹⁾ Pozzolini M et al. 2018 estudiaron que los PCM aislados de la esponja marina estimulan la supervivencia y proliferación celular de macrófagos de ratón (RAW 264.7), fibroblastos de ratón (L929), y queratinocitos humanos (HaCaT), mostrando actividad antioxidante y protección a las células que sufren apoptosis por rayos UV, esto sugiere que las PCM tienen propiedades fotoprotectoras y de cicatrización. Podrían utilizarse en formulaciones farmacéuticas y cosméticas para la reparación de la piel dañada y fotoenvejecida. ⁽²⁵⁾

Se puede afirmar que, debido a las propiedades duales en la curación de heridas y la actividad antimicrobiana, los andamios basados en CM podrían utilizarse como apósitos eficaces para el tratamiento y el cuidado de las heridas.

Existen otras aplicaciones como la ingeniería y regeneración de tejidos óseos, cartilaginosos, vasculares, dentales, de la córnea, suministro de fármacos, en enfermedades asociadas a alteraciones metabólicas, que no los estudiare en esta revisión.

1.5. JUSTIFICACIÓN.

La presente revisión sistemática pretende analizar, en base a la evidencia publicada, como el colágeno marino surge como un biomaterial prometedor en la biomedicina debido a su origen natural y a su similitud estructural con el colágeno de los mamíferos, que abunda en los tejidos vivos y es uno de los biomateriales más utilizados en la ingeniería de tejidos. Por ello, realizo un análisis de la literatura publicada acerca de la aplicación del colágeno marino en el tratamiento de las heridas. Además, su facilidad de extracción, biocompatibilidad, seguridad, bajos costes de fabricación, flexibilidad del procesamiento, actividad antimicrobiana y regenerativa de los tejidos vivos lo convierten en un biomaterial idóneo para el desarrollo de andamios como productos eficaces en el tratamiento de heridas.

Se reconoce una gran variedad de aplicaciones del colágeno de origen marino y muchas esperan evidenciarse en un futuro próximo.

Por otro lado, evidencia la necesidad de investigación que identifiquen fuentes inexploradas de colágeno y sus nuevas aplicaciones.

2. METODOLOGÍA.

La pregunta de forma estructurada sería:

- **(P) Participantes:** Todos los artículos que identifiquen información sobre la efectividad clínica de los biomateriales derivados del colágeno marino para tratar heridas en la práctica clínica.
- **(I) Intervenciones:** Revisión sistemática de la literatura sobre los biomateriales derivados del colágeno marino para demostrar su potencial terapéutico en el tratamiento de heridas cutáneas; así como evidenciar la posibilidad de fabricar material de apósito para heridas a partir del colágeno marino.
- **(C) Comparaciones:** Eficacia clínica del colágeno marino como alternativa a los colágenos convencionales.
- **(Os) Resultados (outcome) y diseño de los estudios:** Identificar y describir los aspectos metodológicos de los trabajos que reportan la eficacia clínica del colágeno marino para tratar heridas.

2.1. Objetivos.

Se plantearon los siguientes objetivos de investigación:

Objetivo General:

Revisar sistemáticamente la literatura sobre los biomateriales derivados del colágeno marino para demostrar su potencial terapéutico en el tratamiento de heridas cutáneas; así

como evidenciar la posibilidad de fabricar material de apósito para heridas a partir del colágeno marino.

Objetivos Específicos:

1. Identificar los artículos que publican información sobre la efectividad clínica de los biomateriales derivados del colágeno marino para tratar heridas en la práctica clínica.
2. Identificar y describir los aspectos metodológicos de los trabajos que reportan la eficacia clínica del colágeno marino para tratar heridas.
3. Proponer la aplicación de los apósitos compuestos por biomateriales derivados del colágeno marino para tratar heridas cutáneas.
4. Valorar la eficacia clínica del colágeno marino como alternativa a los colágenos convencionales.

2.2. Método.

Se realizó una búsqueda sistemática de la producción científica que reportaba datos sobre la aplicabilidad de los biomateriales derivados del colágeno marino en el tratamiento de heridas.

2.2.1. Recuperación de registros de investigación.

Para este estudio se llevaron a cabo dos fases:

FASE 1:

En esta etapa se realizó una revisión sistemática de los artículos científicos publicados en la literatura que abordarán el tema de las innovaciones terapéuticas en el manejo de heridas con colágeno marino.

Se utilizaron las bases de datos más relevantes de ciencias de la salud: **MEDLINE** (a través de PubMed y Web of Science); **Web of Science**, selecciona otras bases de datos: Colección principal de Web of Science (WOS), Current Contents Connect (CCC), Derwent Innovations Index (DIIDW), KCI - Korean Journal Database (JKD), MEDLINE, Russian Science Citation Index (RSCI) y SciELO Citation Index; **Scopus** (Elsevier).

Se utilizaron como descriptores de búsqueda los siguientes términos MeSH (*Medical Subject Headings*)⁽⁶⁰⁾: *wound, skin fish, marine collagen, peptides, scaffolds, 3D cell culture, marine source, application, tissue engineering, tissue regeneration* así como las mismas en español, con sus correspondientes formulaciones booleanas (AND y OR) y el término de truncamiento para alguna de ellas. Los filtros de búsqueda utilizados para la plataforma de búsqueda PubMed-MEDLINE se adaptaron a las bases de datos Scopus y Web of Science. Para localizar los artículos de forma más precisa se buscó si el término existía en los tesauros de las bases de datos y cuando no era posible se utilizó como texto libre.

Los límites de la búsqueda para seleccionar los documentos en las bases de datos fueron: documentos en formato artículo, publicados en revistas científicas, sin restricciones de idiomas, de acceso libre. Se limitó a los títulos de los artículos y sus resúmenes.

Se tomó como período de búsqueda los últimos 10 años de cada base de datos hasta mayo del año 2021. Además, se llevó a cabo una búsqueda inversa analizando las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados.

2.2.2. Selección de estudios relevantes.

Para la selección de los artículos se establecieron como **criterios de inclusión:**

- Que entre sus objetivos e hipótesis se abordará la fabricación y/o la aplicabilidad de biomateriales compuestos por colágeno marino para heridas cutáneas (se tuvo en cuenta para la inclusión el diseño del estudio);
- artículos publicados en los últimos 10 años (2011-2021);
- aportar datos *primarios*, es decir, datos obtenidos directamente por los autores.

Los **criterios de exclusión** fueron:

- Artículos sin resumen disponible,
- editoriales, ponencias a congresos, reseñas de libros y
- los estudios con problemas metodológicos que condicionan la calidad de los datos reportados.

2.2.3. Extracción y gestión de los datos.

Inicialmente se seleccionaron los textos por la pertinencia del título y el resumen. En aquellos que fueron seleccionados de esta manera, se analizó el texto completo de los artículos para considerar ser incluidos en la revisión.

Los artículos incluidos en la revisión debían cumplir con los criterios de calidad establecidos por el *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement* (PRISMA).^(61, 62)

Para la evaluación de la calidad de los estudios se utilizó el *Critical Appraisal Skills Programme Español* (CASPe)^(63, 64) y en relación a la calidad metodológica de revisión, se planteó de acuerdo con los criterios establecidos por el instrumento *Assessing the methodological quality of systematic review* (AMSTAR).⁽⁶⁵⁾

La información de interés para el estudio fue extraída mediante la aplicación de una planilla “ad hoc” que recogía información sobre características generales de los estudios, que analizaba los principales resultados.

De cada artículo se determinaron las siguientes variables: autores, año de publicación, país de publicación, idioma de publicación, ámbito temático (aplicación de apósitos derivados del colágeno marino para la cicatrización de heridas en estudios clínicos y estudios experimentales sobre su utilidad), diseño y objetivos del estudio, impacto del estudio (algunos de los artículos proceden de revistas clasificadas por Journal Citation Reports (JCR) de una relevancia alta).

Los datos fueron extraídos y comprobados de manera independiente por la investigadora (RMP) y en caso de duda ésta consultó a su tutor de TFM.

Para el posterior análisis, los datos se incorporaron a una tabla de base de recogida de datos en Excel y posteriormente a una base de datos creada con el programa SPSS Statistics versión 22 de IBM.

FASE 2:

Los artículos identificados en la revisión fueron agrupados y analizados según el ámbito temático aplicación de apósitos derivados del colágeno marino para la cicatrización de heridas en estudios clínicos y estudios experimentales sobre su utilidad). Dada la extensión de la revisión sistemática, en este proyecto solo se presentan los datos referidos a la efectividad clínica y la utilidad de biomateriales derivados del colágeno marino.

Para las variables incluidas en el análisis se han calculado, mediante el programa SPSS Statistics IBM versión 22 medidas de frecuencia en las variables de tipo cualitativo.

Después de realizar la revisión sistemática y establecer las evidencias existentes en la literatura, se decide si es factible la aplicabilidad de biomateriales compuestos por colágenos marinos para heridas cutáneas que sea válido y fiable para la cicatrización de heridas.

3. ASPECTOS ÉTICOS.

Esta revisión sistemática se ha llevado a cabo a partir del análisis de fuentes primarias y secundarias, en ningún caso se ha experimentado con grupos de pacientes, ni con animales. El diseño y ejecución de la investigación se ha realizado de acuerdo con los criterios metodológicos especificados (AMSTAR) que pretenden garantizar la calidad y veracidad de la información recogida, facilitando su replicación en un futuro.

Con el apoyo de la declaración PRISMA y la herramienta CASPe se consiguió una estructuración clara y organizada para su interpretación. Se han tenido en cuenta los criterios de inclusión y exclusión, aportando rigor a la revisión.

No existe ningún tipo de conflicto de intereses por parte de la autora ni del director del trabajo.

4. RESULTADOS.

4.1. Dinámica de la revisión.

La revisión sistemática ha permitido identificar un total de 873 registros que, tras un proceso de cribado de acuerdo con los criterios de inclusión y la eliminación de trabajos duplicados, de trabajos con problemas metodológicos y de trabajos sin acceso libre se redujeron a 93 artículos, como se describe en el flujograma PRISMA de la revisión (fig. 6); de ellos, 38 tratan sobre la aplicación de apósitos derivados del colágeno marino para la cicatrización de heridas y 55 corresponden a su utilidad. En las tablas 1 y 2 de los anexos se resume la información más relevante de los artículos/reportes incluidos en la revisión (recursos marinos y sus productos,

características de todos los estudios incluidos, así como las variables relacionadas con su impacto, su análisis y resultados, respectivamente).

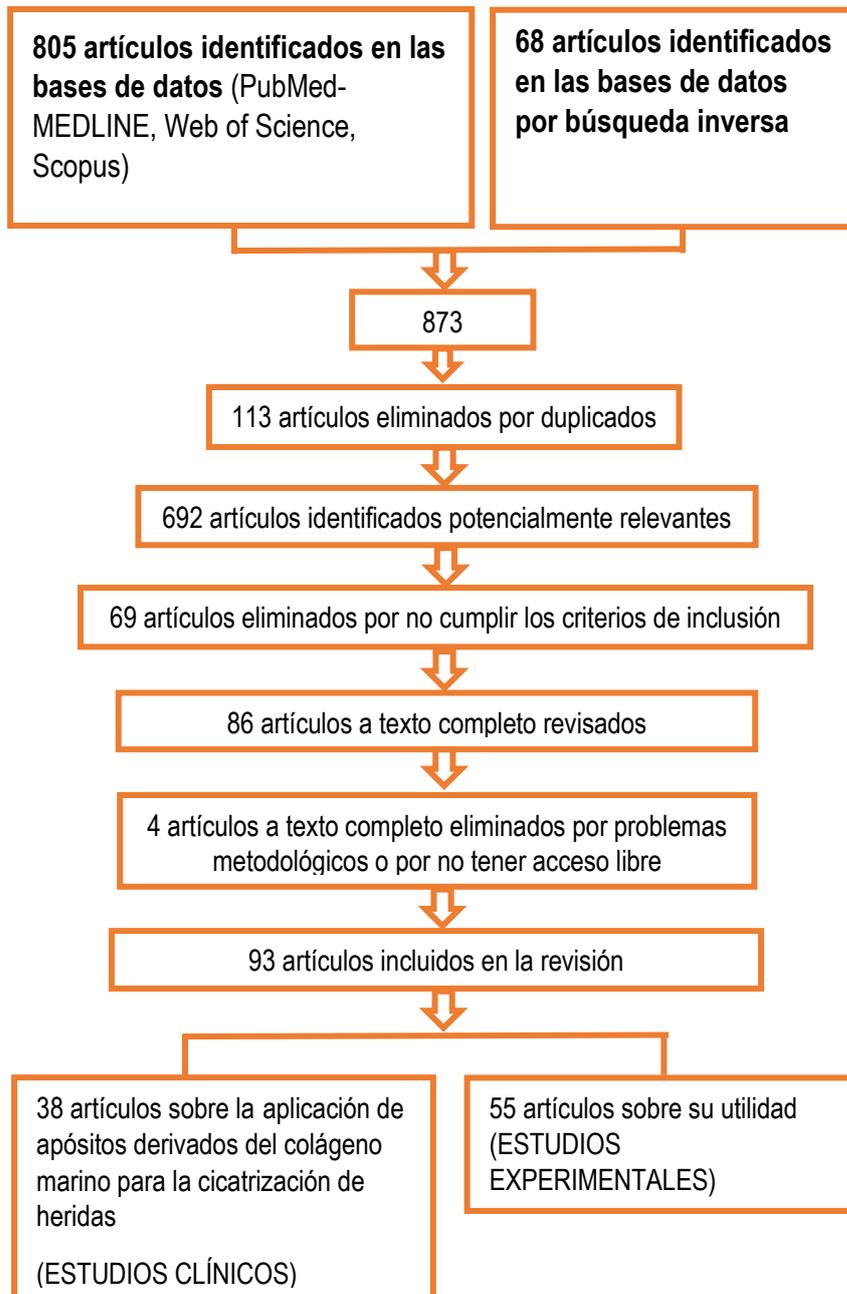


Figura 6. Diagrama PRISMA de la revisión sistemática.

4.2. Análisis de los artículos identificados.

Teniendo en cuenta el país de publicación se puede observar que 31 artículos (un 31.3%) proceden de China; 10 (10.1%) de la India; 6 (6.1%) de Italia, 5 (5.1%) de Corea y Malasia; 3 (3.0%) de Brasil, Irán, Taiwán y Túnez; 2 (2.0%) de Alemania, Egipto, India / China, Islandia y Estados Unidos; 1 (1.0%) de Alemania / China, China / Brasil, Corea / Estados Unidos, Francia, Francia / Túnez, India / Corea, Japón, Pakistán, Portugal, Reino Unido / Islandia, Reino Unido / Estados Unidos,

Rumanía y Rusia. La mayoría de los artículos están publicados en inglés, 92 (un 92.9%).

En la figura 7 observamos la distribución temporal de los artículos según el año de publicación.



Figura 7. Distribución temporal de los artículos según el año de publicación.

Observando el gráfico, se comprueba que el número de publicaciones no es equitativo, organizándose de mayor a menor: en los años 2019 y 2020 encontramos 19 artículos (un 20.4%); 12 artículos (12.9%) en los años 2015 y 2017; 11 (11.8%) en el año 2018; 9 (9.7%) en el 2021; 6 (6.5%) en el 2016; 3 (3.2%) en el 2011; 2 (2.2%) en el 2014.

En cuanto al número total de artículos de investigación, se han incluido un total de 93 artículos, tras descartar los estudios repetidos o duplicados, 35 proceden de ensayos clínicos aleatorizados (6 ensayos clínicos en humanos y 29 ensayos preclínicos en animales), 49 ensayos experimentales en animales de laboratorio, 1 serie de casos, 8 revisiones sistemáticas. 44 artículos proceden de revistas clasificadas por Journal Citation Reports de una relevancia alta.

4.3. Descripción de los artículos incluidos.

Los estudios analizaban la cicatrización de la piel basada en el análisis histológico, la especie marina y biomaterial, tipo de herida cutánea, tamaño de la herida, período de aplicación del apósito (días, semanas), forma de tratamiento, proceso de extracción del colágeno marino, características de los extractos del colágeno marino, diseño de los análisis realizados en los estudios in vitro e in vivo y la medición de los resultados.

La tabla 1 describe las características de todos los estudios incluidos, como la especie marina y el biomaterial/fuente utilizados, tipo de colágeno/enzima y su actividad.

En los estudios experimentales se utilizaron diferentes especies animales como los ratones (Dang QF et al. 2015; Felician FF et al. 2019) y conejos (Hu Z et al. 2017, Ouyang QQ et al. 2018, Chen J et al. 2019). Los demás estudios usaron ratas *Sprague dawley* y *Wistar* para investigar los efectos del colágeno marino en el proceso de cicatrización de heridas (Matsumoto Y et al. 2011, Chen J et al 2019, Veeruraj A et al. 2019). Evaluaron distintos tipos de lesiones, incluyen incisiones, quemaduras y heridas por escaldado provocadas en el dorso paravertebral de los animales. Los tamaños de las heridas eran variantes entre los 8 mm (Rapi HS et al. 2020) y los 5 cm (Veeruraj A et al. 2019). Así mismo, se valoró el tiempo de cicatrización, como período experimental mínimo 1 día (Cheng Y et al. 2019) y máximo de 28 días o hasta el cierre completo de la herida (Hu Z et al. 2017).

La tabla 2 resume la información más relevante de los artículos incluidos en el análisis y sus resultados, así como variables relacionadas con su impacto.

Se puede observar que se utilizaron diversas fuentes para la extracción del colágeno marino, las más representativas serían: la alga parda *Turbinaria conoides* (Kavitha N et al. 2019), la alga roja *Gracilaria lemaneiformis* (Veeraperumal S et al. 2020), la medusa *Rhopilema esculentum Kishinouye* (Cheng X et al 2017, Felician FF 2019), el erizo de mar *Paracentrotus lividus* (Ferrario C et al. 2020, Mellotti L et al. 2021), las esponjas *Chondrosia reniformis*, *Spongia lamella*, *Spongia officinalis*, *Hippospongia communis*, *sarcotragus spinosulus* (Felician FF et al. 2019, Langasco R et al. 2017), el gusano marino Ruat Sarung (*Diopatra claparedii*) (Che Soh N et al., 2020), el salmón *Salmo salar* (Mei F et al., 2020), el bacalao *Gadus morhua* (Michael S et al. 2019, Alam K et al. 2019, Badois N et al. 2019, Woodrow T et al. 2019, Baldursson BT et al. 2015, Yang CK et al 2016), la tilapia *Oreochromis niloticus* (Zhou T et al. 2017, Elbialy ZI et al. 2020, Ge B et al. 2020). De las especies encontradas, 2 estudios utilizaron la medusa *Rhopilema esculentum* (Cheng X et al 2017, Felician FF et al. 2019), quitosano (Fang Q et al. 2020, Sellimi S et al. 2018), erizo de mar *Paracentrotus lividus* (Ferrario C et al. 2020, Mellotti L et al. 2021), *Sipunculus nudus* (Zheng Z et al. 2020, Lin H et al. 2021), corvina gigante *Nibea japonica* (Chen Y et al. 2019, Yang F et al. 2019), *Arothron stellatus* (Ramanathan G et al 2015, Ramanathan G et al 2017, Ramanathan G et al 2017), 6 estudios utilizaron bacalao *Gadus morhua* (Michael S et al. 2019, Alam K et al. 2019, Badois N et al. 2019, Woodrow T et al. 2019, Baldursson BT et al. 2015, Yang CK et al 2016), 11 estudios utilizaron tilapia (El-Rashidy A et al. 2015, Hu Z et al. 2017, Zhou T et al. 2017, Ouyang QQ et al. 2018, Kirsten N et al. 2018, Ullah S et al. 2018, Chen J et al. 2019, Chen Y et al. 2019, Elbialy ZI et al. 2020, Ge B et al. 2020, Karoud W et al. 2020).

Para evaluar la cicatrización, se realizaron en todos los estudios análisis histológicos mediante técnicas macroscópicas y microscópicas electrónicas que medían el tamaño de la herida, mencionan una tasa de cicatrización superior al 80% al finalizar el período experimental con una efectividad significativa en el proceso

de cicatrización, especialmente durante las fases de proliferación (granulación, síntesis de fibroblastos y colágeno) y reepitelización hasta el cierre completo de la herida (Matsumoto Y et al. 2011, Dang QF et al. 2015, Hu Z et al. 2017, Ouyang QQ et al. 2018, Cheng Y et al. 2019, Zhang W et al. 2019, Chen J et al. 2019, Felician FF et al. 2019, Veeruraj J et al. 2019).

También, se puede observar el efecto inhibitorio sobre la inflamación (Chen ZC et al. 2016, Kavitha N et al. 2019, Yang F et al. 2019) y su actividad sobre los factores de crecimiento durante la cicatrización como, el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor de transformación y crecimiento- β (TGF- β) que intervienen en el proceso de remodelación de la fibra de colágeno (Ouyang QQ et al. 2018, Cheng Y et al. 2019, Zhang W et al. 2019, Chen J et al. 2019, Felician FF et al. 2019). Todos los estudios incluidos en la revisión demostraron la utilidad del colágeno marino para acelerar el tiempo de cicatrización de las heridas y 3 estudios muestran su capacidad para inhibir parcialmente la hiperplasia de la cicatriz superficial (Yang F et al. 2019, Zheng Z et al. 2020, Lin H et al. 2021).

Además, seis estudios observaron actividad antibacteriana (regulación de la colonización de la microflora en el tejido de la herida) (Yang CK et al. 2016, Sellimi S et al. 2018, Yang F et al. 2019, Fang Q et al. 2020, Feki A et al. 2020, Mei F et al. 2020).

Veeruraj A et al. 2019, observaron una mejora en la epitelización de las heridas dérmicas midiendo la resistencia a la tracción de la piel después del tratamiento, se comprobó que la resistencia mejoraba en comparación con el grupo control. Chen X et al. 2017, investigaron la actividad hemostática de la medusa *Rhopilema esculentum Kishinouye* y observaron una reducción de los tiempos de sangrado, indican que esta propiedad es ideal para apósitos que actúen como vendaje para heridas.

Actualmente existe un apósito ya comercializado, sin embargo, no está disponible en todos los países. Está aprobado por la FDA norteamericana. Consiste en un injerto de piel del pescado *Gadus morhua* intacta, descelularizada y liofilizada, que actúa como sustituto de la matriz extracelular de la piel nativa de la herida, es biocompatible, no citotóxico y no irritante. Fue aplicado en 6 ensayos clínicos aleatorizados (ECA), 2 de ellos con enmascaramiento doble ciego, ($p < 0.05$), el resto de los ECA carecen de grupo de control, aunque los autores sugieren que representan la práctica real (Baldursson BT et al. 2015, Yang CK et al. 2016, Woodrow T et al. 2019, Badois N et al. 2019, Alam K et al. 2019, Michael S et al. 2019).

5. DISCUSIÓN.

Con la presente revisión sistemática se han cumplido con los objetivos iniciales planteados para conocer el estado de conocimiento acerca del tema objeto de investigación.

En cuanto al impacto de los artículos, se han incluido un total de 93 artículos, 44 proceden de revistas clasificadas por Journal Citation Reports de una relevancia alta. Basándose en el impacto de estos artículos, se deben seguir desarrollando estudios preclínicos y clínicos dirigidos a investigar la utilidad y aplicabilidad del colágeno marino en la elaboración de apósitos.

Se revelan los efectos de los distintos tipos de colágeno marino de diversas especies sobre la cicatrización en modelos experimentales de heridas cutáneas. Se observó que el colágeno marino puede extraerse principalmente de la piel de los peces, siendo la tilapia del Nilo y el bacalao las especies más utilizadas.

Se desarrollan diferentes presentaciones como las películas, geles y esponjas porosas (Matsumoto Y et al 2011, Muthukumar T et al. 2014, Jana P et al. 2016). En los estudios in vivo los resultados muestran aplicaciones prometedoras en el tratamiento de las heridas para la cicatrización, independientemente de la fuente del biomaterial o de la presentación. Todos los estudios sugieren su utilidad debido a la reducción del tamaño de la herida, a una mayor deposición de colágeno y un patrón estructural de regeneración más maduro.

Además, el análisis histológico verifica una mejora en la inflamación, proliferación y reepitelización en los modelos animales tratados con colágeno marino en comparación con los no tratados (Matsumoto Y et al. 2011, Hu Z et al. 2017, Veeruraj A et al 2019, Cheng Y et al. 2019, Felician FF et al. 2019). El colágeno marino produce un entorno favorable que induce el cierre de la herida en condiciones adecuadas, sirve como plantilla para dirigir la cicatrización, facilita el crecimiento de fibroblastos, la adhesión, la diferenciación y la migración de queratinocitos (Andryukov BG et al. 2020).

Zhang W et al. 2019, crearon una esponja de colágeno marino que reducía la inflamación y estimulaba la regeneración epidérmica, la granulación, la proliferación de fibroblastos y la deposición de fibras de colágeno en las heridas en un modelo animal. En otro estudio Cheng Y et al. 2019, elaboraron un injerto de esponja que reconstruía la epidermis y las fibras de colágeno en un modelo experimental en quemaduras en un período de 14 – 21 días.

Como se ha descrito anteriormente los biomateriales fabricados a partir del colágeno marino han sido ampliamente investigados para su aplicación en la ingeniería de tejidos. El colágeno marino es un gran estimulante debido a su biocompatibilidad y sus propiedades bioactivas (Pozzolini M et al. 2018). Otras ventajas ya mencionadas son el bajo riesgo de transmisión de enfermedades (alternativa al colágeno mamífero), el fácil procesamiento, es un biomaterial altamente disponible y de menor coste económico, las creencias religiosas no condicionan su uso.

La gran disponibilidad de subproductos contaminantes de la industria de procesamiento del pescado ha sido el factor clave que ha impulsado a convertir estos biomateriales de bajo coste en apósitos. En términos de costes de suministro y cantidad suficiente y continua, puede ser uno de los factores limitantes para conseguir una explotación industrial efectiva. Sin embargo, hay empresas que están realizando actualmente inversiones en

fuentes marinas distintas del colágeno de pescado para aplicaciones clínicas y cosméticas, debido a las propiedades bioactivas y biocompatibles de los colágenos aislados. Esto se debe principalmente a que se necesita un alto control de los lotes fabricados, con el fin de mejorar la reproductibilidad y la seguridad de los productos finales. Además, se debe investigar más la respuesta inmunológica al colágeno marino, su bioactividad y de sus mecanismos, que aún no se conocen bien.

6. CONCLUSIÓN.

Durante el procesamiento de los recursos pesqueros se desecha una gran parte del producto en la industria alimentaria que podrían reciclarse para el sector biomédico. El colágeno marino es un biomaterial potencial para aplicaciones biomédicas debido a su similitud con el colágeno de los mamíferos, biocompatibilidad, versatilidad en las condiciones de procesamiento, solubilidad en el agua, seguridad, bajos costes de producción, biodegradabilidad y actividad antimicrobiana y cicatrizante, lo convierten en un biomaterial atractivo para la fabricación de andamios biológicos.

Con la presente revisión sistemática se aporta evidencia acerca de una alternativa innovadora dentro de los cuidados de enfermería para tratar heridas.

Se han reconocido las aplicaciones del colágeno marino como apósitos de heridas, pero se deben investigar muchas más en un futuro próximo.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- (1) Brinckmann J, Notbohm H, Müller PK. Collagens at a glance. *Top Curr Chem.* 2005; 247: 1-6. <https://doi.org/10.1007/b103817>
- (2) Kular JK, Basu S, Sharma RI. The extracellular matrix: Structure, composition, age-related differences, tools for analysis and applications for tissue engineering. *Journal of tissue engineering* 2014; 5: 1-17. <https://doi.org/10.1177/2041731414557112>
- (3) Song F, Wisithphrom K, Zhou J, Windsor LJ. Matrix metalloproteinase dependent and independent collagen degradation. *Frontiers in bioscience: a journal and virtual library* 2006; 11: 3100-3120. <https://doi.org/10.2741/2036>
- (4) Subhan F, Ikram M, Shehzad A, Ghafoor A. Marine Collagen: An Emerging Player in Biomedical applications. *Journal of food science and technology* 2015; 52(8): 4703-4707. <https://doi.org/10.1007/s13197-014-1652-8>
- (5) Felician FF, Xia C, Qi W, Xu H. Collagen from Marine Biological Sources and Medical Applications. *Chem Biodivers.* 2018; 15(5): e1700557. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29521032/>
- (6) Parenteau-Bareil R, Gauvin R, Cliche S, Gariépy C, Germain L, Berthod F. Estudio comparativo de colágenos bovinos, porcinos y aviares para la producción de una dermis de tejido modificado. *Acta Biomaterialia* 2011; 7 (10): 3757-3765. <https://europepmc.org/article/med/21723967>
- (7) Lee CH, Singla A, Lee Y. Biomedical applications of collagen. *International journal of pharmaceutics* 2001; 221(1-2): 1-22 [https://doi.org/10.1016/s0378-5173\(01\)00691-3](https://doi.org/10.1016/s0378-5173(01)00691-3)
- (8) Lim YS, Ok YJ, Hwang SY, Kwak JY, Yoon S. Marine Collagen as A Promising Biomaterial for Biomedical Applications. *Mar Drugs.* 2019; 17(8): 467. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31405173/>
- (9) Hashim P, Mohd Ridzwan MS, Bakar J, Mat Hashim, D. Collagen in food and beverage industries. *International Food Research Journal* 2015; 22(1): 1-8. <http://www.ifrj.upm.edu.my>
- (10) Easterbrook C, Maddern G. Porcine and bovine surgical products: Jewish, Muslim, and Hindu perspectives. *Archives of Surgery* 2008; 143(4): 366-370. <https://doi.org/10.1001/archsurg.143.4.366>
- (11) Colchester AC, Colchester NT. The origin of bovine spongiform encephalopathy: the human prion disease hypothesis. *Lancet (London, England)* 2005; 366(9488): 856-61. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67218-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67218-2)
- (12) García Fernández FP, Soldevilla Ágreda JJ, Torra i Bou JE (coords.). Atención integral de las heridas crónicas. 2ª ed. Logroño: Fundación Sergio Juan Jordán para la investigación y el estudio de heridas crónicas/Grupo Nacional para el estudio y Asesoramiento en Úlceras por Presión y Heridas Crónicas (GNEAUPP); 2016.
- (13) Huang Q, Zou Y, Arno MC, Chen S, Wang T, Gao J et al. Hydrogel scaffolds for differentiation of adipose-derived stem Cells. *Chemical Society Reviews* 2017; 2: 6255-6275. <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2017/cs/c6cs00052e#!divAbstract>

- (14) Antoni D, Burckel H, Josset E, Noel G. Three-dimensional cell culture: a breakthrough in vivo. *International journal of molecular sciences* 2015; 16(3): 5517-5527. <https://doi.org/10.3390/ijms16035517>
- (15) Sachlos E, Czernuszka JT. Making tissue engineering scaffolds work. Review: the application of solid freeform fabrication technology to the production of tissue engineering scaffolds. *European cells & materials* 2003; 5: 29-39. <https://doi.org/10.22203/ecm.v005a03>
- (16) Williams DF. On the mechanisms of biocompatibility. *Biomaterials* 2008; 29(20): 2941-2953. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2008.04.023>
- (17) Knight E, Przyborski S. Advances in 3D cell culture technologies enabling tissue-like structures to be created in vitro. *Journal of anatomy* 2015; 227(6): 746-756. <https://doi.org/10.1111/joa.12257>
- (18) Nicodemus GD, Bryant SJ. Cell encapsulation in biodegradable hydrogels for tissue engineering applications. *Tissue engineering Part B, Reviews* 2008; 14(2): 149-165. <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2007.0332>
- (19) Baker BM, Mauck RL. El efecto de la alineación de nanofibras en la maduración de construcciones de menisco modificadas por ingeniería. *Biomaterials* 2007; 28 (11): 1967-1977. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2007.01.004>
- (20) Rice JJ, Martino MM, De Laporte L, Tortelli F, Briquez PS, Hubbell JA. Engineering the regenerative microenvironment with biomaterials. *Advanced healthcare materials* 2013; 2(1): 57-71. <https://doi.org/10.1002/adhm.201200197>
- (21) Wang Y, Tan H, Hui X. Biomaterial Scaffolds in Regenerative Therapy of the Central Nervous System. *BioMed research international*, 2018; 7848901: 1-19. <https://doi.org/10.1155/2018/7848901>
- (22) Simpson DG, Bowlin GL. Tissue-engineering scaffolds: can we re-engineer mother nature?. *Expert review of medical devices* 2006; 3(1):9-15. <https://doi.org/10.1586/17434440.3.1.9>
- (23) Nagai T, Suzuki N, Nagashima T. Collagen from common minke whale (*Balaenoptera acutorostrata*) unesu. *Food chemistry* 2008; 111(2): 296-301. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2008.03.08>
- (24) Barzideh Z, Latiff AA, Gan CY, Benjakul S, Karim AA. Aislamiento y caracterización del colágeno de la medusa cinta (*Chrysaora* sp.). *Int J Food Sci Technol* 2014; 49: 1490-1499. <https://doi.org/10.1111/ijfs.12464>
- (25) Pozzolini M, Millo E, Oliveri C, Mirata S, Salis A, Damonte G et al. Elicited ROS Scavenging Activity, Photoprotective, and Wound-Healing Properties of Collagen-Derived Peptides from the Marine Sponge *Chondrosia reniformis*. *Mar Drugs*. 2018; 16(12): 465 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30477144/>
- (26) Hadzik J, Kubasiewicz-Ross P, Kunert-Keil C, Jurczyszyn K, Nawrot-Hadzik I, Dominiak M, et al. A silver carp skin derived collagen in bone defect treatment-A histological study in a rat model. *Annals of anatomy = Anatomischer Anzeiger : official organ of the Anatomische Gesellschaft*; 2016; 208: 123-128. <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2016.07.009>
- (27) Kim SB, Seo IS, Khan MA, Ki KS, Lee WS, Lee HJ et al. Hidrólisis enzimática del suero calentado: capacidad de unión al hierro de péptidos y fracciones de proteínas antigénicas. *Revista de ciencia láctea*. 2007; 90(9): 4033-4042. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002203020771860X>

- (28) Hu Z, Yang P, Zhou C, Li S, Hong P. Marine Collagen Peptides from the Skin of Nile Tilapia (*Oreochromis niloticus*): Characterization and Wound Healing Evaluation. *Marine drugs* 2017; 15(4): 102. <https://doi.org/10.3390/md15040102>
- (29) Swatschek D, Schatton W, Kellermann J, Müller WE, Kreuter J. Marine sponge collagen: isolation, characterization and effects on the skin parameters surface-pH, moisture and sebum. *European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik* 2002; 53(1): 107-113. [https://doi.org/10.1016/s0939-6411\(01\)00192-8](https://doi.org/10.1016/s0939-6411(01)00192-8)
- (30) Karim AA, Bhat R. Gelatina de pescado: propiedades, desafíos y perspectivas como alternativa a las gelatinas de mamíferos. *Food Hydrocolloids* 2009; 23 (3): 563-576. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0268005X08001446>
- (31) Muyonga JH, Cole CGB, Duodu KG. Extraction and physico-chemical characterisation of Nile perch (*Lates niloticus*) skin and bone gelatin. *Food Hydrocolloids* 2004; 18(4): 581-592. <https://www.infona.pl/resource/bwmeta1.element.elsevier-bc263fc9-182b-32cf-8135-4e466d3232b1>
- (32) Yamada S, Yamamoto K, Ikeda T, Yanagiguchi K, Hayashi Y. Potency of fish collagen as a scaffold for regenerative medicine. *BioMed research international*, 2014; 302932: 1-8. <https://doi.org/10.1155/2014/302932>
- (33) Schmidt MM, Dornelles RCP, Mello RO, Kubota EH, Mazutti MA, Kempka AP et al. Collagen extraction process. *International Food Research Journal* 2016 23(3): 913-922. [http://www.ifrj.upm.edu.my/23%20\(03\)%202016/\(1\).pdf](http://www.ifrj.upm.edu.my/23%20(03)%202016/(1).pdf)
- (34) Mhanna R, Hasan A. Introducción a la ingeniería de tejidos. *Ingeniería de tejidos para órganos artificiales* 2017; 1-34. https://www.researchgate.net/publication/315871842_Introduction_to_Tissue_Engineering_Regenerative_Medicine_Smart_Diagnostics_and_Personalized_Medicine
- (35) Silva TH, Moreira-Silva J, Marques AL, Domingues A, Bayon Y, Reis RL. Marine origin collagens and its potential applications. *Marine drugs* 2014; 12(12): 5881-5901. <https://doi.org/10.3390/md12125881>
- (36) Lin YK, Liu DC. Effects of pepsin digestion at different temperatures and times on properties of telopeptide-poor collagen from bird feet. *Food Chem.* 2006; 94(4): 621-625. <https://www.infona.pl/resource/bwmeta1.element.elsevier-97fa23ab-b67d-39c1-9038-add7987c08a0>
- (37) Lynn AK, Yannas IV, Bonfield W. Antigenicity and immunogenicity of collagen. *Journal of biomedical materials research Part B, Applied biomaterials* 2004; 71(2): 343-354. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.30096>
- (38) Nagai T, Worawattanamatekul W, Suzuki N, Nakamura T, Ito T, Fujiki K et al. Aislamiento y caracterización de colágeno de medusa rizostómica (*Rhopilema asamushi*). *Química de los alimentos* 2000; 70 (2): 205-208 [https://doi.org/10.1016/S0308-8146\(00\)00081-9](https://doi.org/10.1016/S0308-8146(00)00081-9)
- (39) Ferrario C, Leggio L, Leone R, Di Benedetto C, Guidetti L, Coccè V et al. Marine-derived collagen biomaterials from echinoderm connective tissues. *Marine environmental research*, 2017; 128: 46-57. <https://doi.org/10.1016/j.marenvres.2016.03.007>

- (40) Kristinsson HG, Rasco B A. Fish protein hydrolysates: production, biochemical, and functional properties. *Critical reviews in food science and nutrition* 2000; 40(1): 43-81. <https://doi.org/10.1080/10408690091189266>
- (41) He HL, Liu D, Ma CB. Review on the angiotensin-I-converting enzyme (ACE) inhibitor peptides from marine proteins. *Applied biochemistry and biotechnology* 2013; 169(3): 738–749 <https://doi.org/10.1007/s12010-012-0024-y>
- (42) Dong C, Lv Y. Aplicación del andamio de colágeno en la ingeniería de tejidos: avances recientes y nuevas perspectivas. *Polímeros* 2016; 8 (2): 42. <https://doi.org/10.3390/polym8020042>
- (43) Sitje TS, Grøndahl EC, Sørensen JA. Clinical innovation: fish-derived wound product for cutaneous wounds. *Wounds International* 2018; 9(4): 1-7. <https://www.woundsinternational.com/>
- (44) Vigneswari S, Murugaiyah V, Kaur G, Abdul Khalil HP, Amirul AA. Biomacromolecule immobilization: grafting of fish-scale collagen peptides onto aminolyzed P(3HB-co-4HB) scaffolds as a potential wound dressing. *Biomed Mater.* 2016; 11(5): 1748-6041. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27710927/>
- (45) Pal P, Srivas PK, Dadhich P, Das B, Maity PP, Moulik Det al. Accelerating full thickness wound healing using collagen sponge of mrigal fish (*Cirrhinus cirrhosus*) scale origin. *Int J Biol Macromol.* 2016; 93(Pt B): 1507-1518. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27086291/>
- (46) Ullah S, Zainol I, Chowdhury SR, Fauzi MB. Development of various composition multicomponent chitosan/fish collagen/glycerin 3D porous scaffolds: Effect on morphology, mechanical strength, biostability and cytocompatibility. *Int J Biol Macromol.* 2018; 111: 158-168 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29305219/>
- (47) Chandika P, Ko SC, Oh GW, Heo SY, Nguyen VT, Jeon YJ et al. Fish collagen/alginate/chitoooligosaccharides integrated scaffold for skin tissue regeneration application. *Int J Biol Macromol.* 2015; 81: 504-513. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26306410/>
- (48) El-Rashidy AA, Gad A, Abu-Hussein A, Habib SI, Badr NA, Hashem AA. Chemical and biological evaluation of Egyptian Nile Tilapia (*Oreochromis niloticas*) fish scale collagen. *International journal of biological macromolecules*, 2015; 79: 618-626. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2015.05.019>
- (49) Chen J, Gao K, Liu S, Wang S, Elango J, Bao B, et al. Fish Collagen Surgical Compress Repairing Characteristics on Wound Healing Process In Vivo. *Mar Drugs.* 2019; 17(1): 33. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30625985/>
- (50) Li Q, Mu L, Zhang F, Sun Y, Chen Q, Xie C, et al. A novel fish collagen scaffold as dural substitute. *Materials science & engineering. C, Materials for biological applications*, 2017; 80: 346-351. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.05.102>
- (51) Hu Z, Yang P, Zhou C, Li S, Hong P. Marine Collagen Peptides from the Skin of Nile Tilapia (*Oreochromis niloticus*): Characterization and Wound Healing Evaluation. *Marine drugs*, 2017; 15(4): 102. <https://doi.org/10.3390/md15040102>
- (52) Wang J, Xu M, Liang R, Zhao M, Zhang Z, Li Y. La administración oral de péptidos de colágeno marino preparados a partir de salmón chum (*Oncorhynchus keta*) mejora la cicatrización de heridas después de una cesárea en ratas. *Investigación sobre alimentación y nutrición*, 2015; 59 (26411). <https://doi.org/10.3402/fnr.v59.26411>

- (53) Zhang Z, Wang J, Ding Y, Dai X, Li Y. Oral administration of marine collagen peptides from Chum Salmon skin enhances cutaneous wound healing and angiogenesis in rats. *J Sci Food Agric*. 2011; 91(12): 2173-2179. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21560132/>
- (54) Zhou T, Sui B, Mo X, Sun J. Multifunctional and biomimetic fish collagen/bioactive glass nanofibers: fabrication, antibacterial activity and inducing skin regeneration in vitro and in vivo. *Int J Nanomedicine*. 2017; 12: 3495-3507. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28496325/>
- (55) Langasco R, Cadeddu B, Formato M, Lepedda AJ, Cossu M, Giunchedi P, et al. Natural collagenic skeleton of marine sponges in pharmaceuticals: Innovative biomaterial for topical drug delivery. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2017; 70 (Pt 1): 710-720. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27770946/>
- (56) Jana P, Mitra T, Selvaraj TKR, Gnanamani A, Kundu PP. Preparation of guar gum scaffold film grafted with ethylenediamine and fish scale collagen, crosslinked with ceftazidime for wound healing application. *Carbohydrate Polymers*. *Carbohydr Polym* 2016; 153: 573-581. <http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.07.053>
- (57) Muthukumar T, Prabu P, Ghosh K, Sastry TP. Fish scale collagen sponge incorporated with *Macrotyloma uniflorum* plant extract as a possible wound/burn dressing material. *Colloids and surfaces. B, Biointerfaces* 2014; 113: 207-212. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2013.09.019>
- (58) Wang Y, Zhang CL, Zhang Q, Li P. Composite electrospun nanomembranes of fish scale collagen peptides/chito-oligosaccharides: Antibacterial properties and potential for wound dressing. *Int. J. Nanomed*. 2011; 6: 667-676. https://apps-webofknowledge-com.unican.idm.oclc.org/full_record.do?product=UA&search_mode=AdvancedSearch&qid=9&SID=D6QUY1Dzqm6kMLPpitp&page=8&doc=389
- (59) Petersen Vitello Kalil CL, Campos V, Cignachi S, Favaro Izidoro J, Prieto Herman Reinehr C, Chaves C. Evaluation of cutaneous rejuvenation associated with the use of ortho-silicic acid stabilized by hydrolyzed marine collagen. *Journal of cosmetic dermatology* 2018; 17(5): 814-820. <https://doi.org/10.1111/jocd.12430>
- (60) National Library of Medicine. Medical Subjects Headings (MESH). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/> (último acceso 29/05/2021).
- (61) Moher D, Liberati A, Tetzlaff J. The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*. 2019; 6(7): e1000097. <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1000097>
- (62) Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin* 2010; 135(11): 507-511. <http://www.laalamedilla.org/Investigacion/Recursos/PRISMA%20Spanish%20Sept%202010.pdf>
- (63) CASPE. <http://www.redcaspe.org/> (último acceso 29/05/2021).
- (64) Cabello, J.B. por CASPe. Plantilla para ayudarte a entender una Revisión Sistemática. En: CASPe. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. Alicante: CASPe; 2005. Cuaderno I. p.13-17.
- (65) Shea BJ, Grimshaw JM, Wellsa GA. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC*

- Med Res Methodol.* 2007; 7: 10
<https://bmcmredresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2288-7-10#citeas>
- (66) Hu Z, Yang P, Zhou C, Li S, Hong P. Marine Collagen Peptides from the Skin of Nile Tilapia (*Oreochromis niloticus*): Characterization and Wound Healing Evaluation. *Mar Drugs.* 2017; 15(4): 102.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28358307/>
- (67) Salvatore L, Gallo N, Natali ML, Campa L, Lunetti P, Madaghiele M et al. Marine collagen and its derivatives: Versatile and sustainable bio-resources for healthcare. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2020; 113: 110963.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32487384/>
- (68) Felician FF, Yu RH, Li MZ, Li CJ, Chen HQ, Jiang Y et al. The wound healing potential of collagen peptides derived from the jellyfish *Rhopilema esculentum*. *Chin J Traumatol.* 2019; 22(1): 12-20. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30827814/>
- (69) Cruz MA, Fernandes KR, Parisi JR, Vale GCA, Junior SRA, Freitas FR et al. Marine collagen scaffolds and photobiomodulation on bone healing process in a model of calvaria defects. *J Bone Miner Metab* 2020; 38(5): 639-647.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32303916/>
- (70) Peng X, Xu J, Tian Y, Liu W, Peng B. Marine fish peptides (collagen peptides) compound intake promotes wound healing in rats after cesarean section. *Food Nutr Res.* 2020; 64: 4247. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33061887/>
- (71) Cheng Y, Hu Z, Zhao Y, Zou Z, Lu S, Zhang B et al. Sponges of Carboxymethyl Chitosan Grafted with Collagen Peptides for Wound Healing. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(16): 3890. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31404991/>
- (72) Zheng Z, Zhang C, Lin H, Zeng S, Qin X, Cao W et al. [Wound-healing acceleration of mice skin by *Sipunculus nudus* extract and its mechanism]. *Europe PMC* 2020; 37(3): 460-468. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32597088/>
- (73) Cherim M, Sirbu R, Belu I. Isolation of Collagen from Marine Resources from the Black Sea. *Curr Health Sci J.* 2017; 43(4): 301-305.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30595893/>
- (74) Jridi M, Bardaa S, Moalla D, Rebaï T, Souissi N, Sahnoun Z et al. Microstructure, rheological and wound healing properties of collagen-based gel from cuttlefish skin. *Int J Biol Macromol.* 2015; 77: 369-374.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25796451/>
- (75) Dang QF, Liu H, Yan JQ, Liu CS, Liu Y, Li J et al. Characterization of collagen from haddock skin and wound healing properties of its hydrolysates. *Biomed Mater.* 2015; 10(1): 015022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25730323/>
- (76) Mei F, Liu J, Wu J, Duan Z, Chen M, Meng K et al. Collagen Peptides Isolated from *Salmo salar* and *Tilapia nilotica* Skin Accelerate Wound Healing by Altering Cutaneous Microbiome Colonization via Upregulated NOD2 and BD14. *J Agric Food Chem.* 2020; 68(6): 1621-1633.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31967468/>
- (77) Chen Y, Jin H, Yang F, Jin S, Liu C, Zhang L et al. Physicochemical, antioxidant properties of giant croaker (*Nibea japonica*) swim bladders collagen and wound healing evaluation. *Int J Biol Macromol.* 2019; 138: 483-491.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31330209/>

- (78) Ramasamy P, Shanmugam A. Characterization and wound healing property of collagen-chitosan film from *Sepia kobeiensis* (Hoyle, 1885). *Int J Biol Macromol*. 2015; 74: 93-102. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25490728/>
- (79) Yang F, Jin S, Tang Y. Marine Collagen Peptides Promote Cell Proliferation of NIH-3T3 Fibroblasts via NF- κ B Signaling Pathway. *Molecules*. 2019; 24(22): 4201. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31752414/>
- (80) Feng X, Zhang X, Li S, Zheng Y, Shi X, Li F et al. Preparation of aminated fish scale collagen and oxidized sodium alginate hybrid hydrogel for enhanced full-thickness wound healing. *Int J Biol Macromol*. 2020; 164: 626-637. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32668308/>
- (81) Rapi HS, Che Soh N', Mohd Azam NS, Maulidiani M, Assaw S, Haron MN et al. Effectiveness of Aqueous Extract of Marine Baitworm *Marphysa moribidii* Idris, Hutchings and Arshad, 2014 (Annelida, Polychaeta), on Acute Wound Healing Using Sprague Dawley Rats. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020; 2020 (1408926): 1-15. <https://doi.org/10.1155/2020/1408926>
- (82) Zhang W, Zheng J, Tian X, Tang Y, Ding G, Yang Z et al. Pepsin-Soluble Collagen from the Skin of *Lophius litulo*: A Preliminary Study Evaluating Physicochemical, Antioxidant, and Wound Healing Properties. *Mar Drugs*. 2019; 17(12): 708. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31888163/>
- (83) Huang Y, Shi F, Wang L, Yang Y, Khan BM, Cheong KL et al. Preparation and evaluation of *Bletilia striata* polysaccharide/carboxymethyl chitosan/Carbomer 940 hydrogel for wound healing. *Int J Biol Macromol*. 2019; 132: 729-737. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30940589/>
- (84) Che Soh N', Rapi HS, Mohd Azam NS, Santhanam RK, Assaw S, Haron MN et al. Acute Wound Healing Potential of Marine Worm, *Diopatra clapedii* Grube, 1878 Aqueous Extract on Sprague Dawley Rats. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020; 2020: 6688084. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33488747/>
- (85) Ramanathan G, Muthukumar T, Tirichurapalli Sivagnanam U. In vivo efficiency of the collagen coated nanofibrous scaffold and their effect on growth factors and pro-inflammatory cytokines in wound healing. *Eur J Pharmacol*. 2017; 814: 45-55. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28826870/>
- (86) Veeruraj A, Liu L, Zheng J, Wu J, Arumugam M. Evaluation of astaxanthin incorporated collagen film developed from the outer skin waste of squid *Doryteuthis singhalensis* for wound healing and tissue regenerative applications. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2019; 95: 29-42. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30573252/>
- (87) Rethinam S, Nivedita P, Hemalatha T, Weslen Vedakumari S, Sastry TP. A possible wound dressing material from marine food waste. *Int J Artif Organs*. 2016; 39(10): 509-517. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27901554/>
- (88) Cheng X, Shao Z, Li C, Yu L, Raja MA, Liu C. Isolation, Characterization and Evaluation of Collagen from Jellyfish *Rhopilema esculentum* Kishinouye for Use in Hemostatic Applications. *PLoS One*. 2017; 12(1): e0169731. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28103327/>
- (89) Shanmugapriya K, Kim H, Kang HW. Fucoidan-loaded hydrogels facilitates wound healing using photodynamic therapy by in vitro and in vivo evaluation. *Carbohydr Polym*. 2020; 247: 116624. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32829788/>
- (90) Ouyang QQ, Hu Z, Lin ZP, Quan WY, Deng YF, Li SD et al. Chitosan hydrogel in combination with marine peptides from tilapia for burns healing. *Int J Biol Macromol*. 2018; 112: 1191-1198. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29408210/>

- (91) Chen ZC, Wu SS, Su WY, Lin YC, Lee YH, Wu WH et al. Anti-inflammatory and burn injury wound healing properties of the shell of *Haliotis diversicolor*. *BMC Complement Altern Med*. 2016; 16(1): 487. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27894302/>
- (92) Sellimi S, Maalej H, Rekek DM, Benslima A, Ksouda G, Hamdi M, et al. Antioxidant, antibacterial and in vivo wound healing properties of laminaran purified from *Cystoseira barbata* seaweed. *Int J Biol Macromol*. 2018; 119: 633-644. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30063934/>
- (93) Shanmugapriya K, Kim H, Saravana PS, Chun BS, Kang HW. Fabrication of multifunctional chitosan-based nanocomposite film with rapid healing and antibacterial effect for wound management. *Int J Biol Macromol*. 2018; 118(Pt B): 1713-1725. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29997044/>
- (94) Huang HN, Chan YL, Wu CJ, Chen JY. Tilapia Piscidin 4 (TP4) Stimulates Cell Proliferation and Wound Closure in MRSA-Infected Wounds in Mice. *Mar Drugs*. 2015; 13(5): 2813-2833. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25955756/>
- (95) Yu X, Guo L, Liu M, Cao X, Shang S, Liu Z et al. Callicarpa nudiflora loaded on chitosan-collagen/organomontmorillonite composite membrane for antibacterial activity of wound dressing. *Int J Biol Macromol*. 2018; 120 (Pt B): 2279-2284. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30144551/>
- (96) Yang F, Qin X, Zhang T, Lin H, Zhang C. Evaluation of Small Molecular Polypeptides from the Mantle of *Pinctada Martensii* on Promoting Skin Wound Healing in Mice. *Molecules*. 2019; 24(23): 4231. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31766365/>
- (97) Ferrario C, Rusconi F, Pulaj A, Macchi R, Landini P, Paroni M et al. From Food Waste to Innovative Biomaterial: Sea Urchin-Derived Collagen for Applications in Skin Regenerative Medicine. *Mar Drugs*. 2020; 18(8): 414. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32781644/>
- (98) Fatemi MJ, Garahgheshlagh SN, Ghadimi T, Jamili S, Nourani MR, Sharifi AM et al. Investigating the Impact of Collagen-Chitosan Derived from *Scomberomorus Guttatus* and *Shrimp Skin* on Second-Degree Burn in Rats Model. *Regen Ther*. 2021; 18: 12-20. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33816722/>
- (99) Feki A, Bardaa S, Hajji S, Ktari N, Hamdi M, Chabchoub N et al. *Falkenbergia rufolanosa* polysaccharide - Poly(vinyl alcohol) composite films: A promising wound healing agent against dermal laser burns in rats. *Int J Biol Macromol*. 2020; 144: 954-966. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31672634/>
- (100) Lin H, Zheng Z, Yuan J, Zhang C, Cao W, Qin X. Collagen Peptides Derived from *Sipunculus nudus* Accelerate Wound Healing. *Molecules*. 2021; 26(5): 1385. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33806637/>
- (101) Huang HN, Pan CY, Wu HY, Chen JY. Antimicrobial peptide Epinecidin-1 promotes complete skin regeneration of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-infected burn wounds in a swine model. *Oncotarget*. 2017; 8(13): 21067-21080. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28177877/>
- (102) Kavitha N, Karunya TP, Kanchana S, Mohan K, Sivaramakrishnan R, Uthra S et al. Formulation of alginate based hydrogel from brown seaweed, *Turbinaria conoides* for biomedical applications. *Heliyon*. 2019; 5(12): e02916. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31890939/>
- (103) Xia G , Liu Y , Tian M , Gao P , Bao Z , Bai X et al. Nanoparticles/thermosensitive hydrogel reinforced with chitin whiskers as a wound

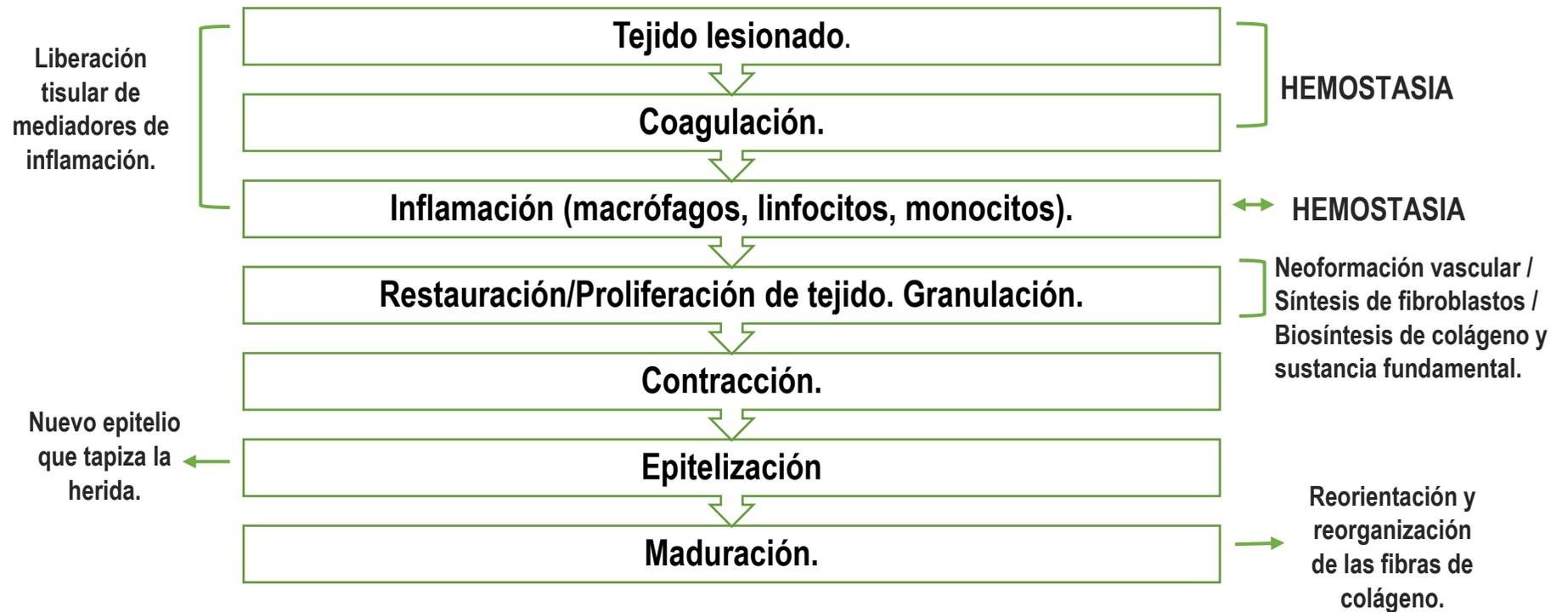
- dressing for treating chronic wounds. *J Mater Chem B*. 2017; 5(17): 3172-3185. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32263715/>
- (104) Langasco R, Cadeddu B, Formato M, Lepedda AJ, Cossu M, Giunchedi P et al. Natural collagenic skeleton of marine sponges in pharmaceuticals: Innovative biomaterial for topical drug delivery. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2017; 70: (Pt 1): 710-720. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27770946/>
- (105) do Nascimento-Neto LG, Carneiro RF, da Silva SR, da Silva BR, Vassiliepe Sousa Arruda F, Carneiro VA, do Nascimento KS, Saker-Sampaio S, da Silva VA Jr, Porto AL, Cavada BS, Sampaio AH, Teixeira EH, Nagano CS. Characterization of isoforms of the lectin isolated from the red algae *Bryothamnion seaforthii* and its pro-healing effect. *Mar Drugs*. 2012; 10(9): 1936-1954. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23118713/>
- (106) Lindner HB, Felmy LM, Demcheva M, Seth A, Norris R, Bradshaw AD et al. pGlcNAc Nanofiber Treatment of Cutaneous Wounds Stimulate Increased Tensile Strength and Reduced Scarring via Activation of Akt1. *PloS one*. 2015; 10(5): 1-16. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127876>
- (107) Tian MP, Zhang AD, Yao YX, Chen XG, Liu Y. Mussel-inspired adhesive and polypeptide-based antibacterial thermo-sensitive hydroxybutyl chitosan hydrogel as BMSCs 3D culture matrix for wound healing. *Carbohydr Polym*. 2021; 261: 117878. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33766365/>
- (108) Qianqian O, Songzhi K, Yongmei H, Xianghong J, Sidong L, Puwang L et al. Preparation of nano-hydroxyapatite/chitosan/tilapia skin peptides hydrogels and its burn wound treatment. *Int J Biol Macromol*. 2021; 181: 369-377. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33737190/>
- (109) Chandika P, Oh GW, Heo SY, Kim SC, Kim TH, Kim MS et al. Electrospun porous bilayer nano-fibrous fish collagen/PCL bio-composite scaffolds with covalently cross-linked chitooligosaccharides for full-thickness wound-healing applications. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2021; 121: 111871. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33579504/>
- (110) Zhang D, Ouyang Q, Hu Z, Lu S, Quan W, Li P et al. Catechol functionalized chitosan/active peptide microsphere hydrogel for skin wound healing. *Int J Biol Macromol*. 2021; 173: 591-606. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33508359/>
- (111) Michael S, Winters C, Khan M. Acellular Fish Skin Graft Use for Diabetic Lower Extremity Wound Healing: A Retrospective Study of 58 Ulcerations and a Literature Review. *Wounds*. 2019; 31(10): 262-268. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31730505/>
- (112) Alam K, Jeffery SLA. Acellular Fish Skin Grafts for Management of Split Thickness Donor Sites and Partial Thickness Burns: A Case Series. *Mil Med*. 2019; 184(Suppl 1): 16-20. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30901429/>
- (113) Badois N, Bauër P, Cheron M, Hoffmann C, Nicodeme M, Choussy O et al. Acellular fish skin matrix on thin-skin graft donor sites: a preliminary study. *J Wound Care*. 2019; 28(9): 624-628. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31513492/>
- (114) Subhan F, Hussain Z, Tauseef I, Shehzad A, Wahid F. A review on recent advances and applications of fish collagen. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2021; 61(6): 1027-1037. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32345036/>
- (115) Ge B, Wang H, Li J, Liu H, Yin Y, Zhang N et al. Comprehensive Assessment of Nile Tilapia Skin (*Oreochromis niloticus*) Collagen Hydrogels for Wound

- Dressings. *Mar Drugs.* 2020; 18(4): 178.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32218368/>
- (116) Abinaya M, Gayathri M. Biodegradable collagen from *Scomberomorus lineolatus* skin for wound healing dressings and its application on antibiofilm properties. *J Cell Biochem.* 2019; 120(9): 15572-15584.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31038807/>
- (117) Woodrow T, Chant T, Chant H. Treatment of diabetic foot wounds with acellular fish skin graft rich in omega-3: a prospective evaluation. *J Wound Care.* 2019; 28(2): 76-80. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30767649/>
- (118) Krichen F, Ghlissi Z, Abdallah RB, Kallel R, Martinez-Alvarez O, Gómez Guillén MC et al. Glycosaminoglycans from grey triggerfish and smooth hound skins: Rheological, Anti-inflammatory and wound healing properties. *Int J Biol Macromol.* 2018; 118: (Pt A): 965-975. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29959007/>
- (119) Elbially ZI, Atiba A, Abdelnaby A, Al-Hawary II, Elsheshtawy A, El-Serehy HA et al. Collagen extract obtained from Nile tilapia (*Oreochromis niloticus* L.) skin accelerates wound healing in rat model via up regulating VEGF, bFGF, and α -SMA genes expression. *BMC Vet Res.* 2020; 16(1): 352.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32972407/>
- (120) Karoud W, Ghlissi Z, Krichen F, Kallel R, Bougatef H, Zarai Z et al. Oil from hake (*Merluccius merluccius*): Characterization, antioxidant activity, wound healing and anti-inflammatory effects. *J Tissue Viability.* 2020; 29(2): 138-147.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32007336/>
- (121) Baldursson BT, Kjartansson H, Konrádssdóttir F, Gudnason P, Sigurjonsson GF, Lund SH. Healing rate and autoimmune safety of full-thickness wounds treated with fish skin acellular dermal matrix versus porcine small-intestine submucosa: a noninferiority study. *Int J Low Extrem Wounds.* 2015; 14(1): 37-43.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25759413/>
- (122) Yang CK, Polanco TO, Lantis JC 2nd. A Prospective, Postmarket, Compassionate Clinical Evaluation of a Novel Acellular Fish-skin Graft Which Contains Omega-3 Fatty Acids for the Closure of Hard-to-heal Lower Extremity Chronic Ulcers. *Wounds.* 2016; 28(4): 112-118.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27071138/>
- (123) Seifert AW, Maden M. New insights into vertebrate skin regeneration. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2014; 310: 129-169. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24725426/>
- (124) Kirsten N, Herberger K, Augustin M, Tigges W, Behrendt C, Heidemann F et al. Moderne Wundbehandlung – von „best practice“ zur Innovation [Modern wound treatment-from best practice to innovation]. *Chirurg.* 2018; 89(11): 931-942.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30242438/>
- (125) Gomes SR, Rodrigues G, Martins GG, Roberto MA, Mafra M, Henriques CM et al. In vitro and in vivo evaluation of electrospun nanofibers of PCL, chitosan and gelatin: a comparative study. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2015; 46: 348-358.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25491997/>
- (126) Laila L, Febriyenti F, Salhimi SM, Baie S. Wound healing effect of Haruan (*Channa striatus*) spray. *Int Wound J.* 2011; 8(5): 484-91.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21722317/>
- (127) Jalali S, Fereidoni M, Shahri NM, Lari R. Effect of swim bladder matrix treated with hyaluronic acid on wound healing: an animal model evaluation. *J Wound Care.* 2019; 28(4): 206-213. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30975052/>

- (128) Ramanathan G, Singaravelu S, Raja MD, Sivagnanam UT. Synthesis of highly interconnected 3D scaffold from Arothron stellatus skin collagen for tissue engineering application. *Micron*. 2015; 78: 28-32. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26203533/>
- (129) Cruz MA, Araujo TA, Avanzi IR, Parisi JR, de Andrade A, Rennó A. Collagen from Marine Sources and Skin Wound Healing in Animal Experimental Studies: a Systematic Review. *Mar Biotechnol* 2021; 23: 1-11. <https://doi.org/unican.idm.oclc.org/10.1007/s10126-020-10011-6>
- (130) Chandika P, Ko SC, Jung WK. Marine-derived biological macromolecule-based biomaterials for wound healing and skin tissue regeneration. *International Journal of Biological Macromolecules* 77: 24-35. 2015. https://apps.webofknowledge.com/full_record.do?product=UA&search_mode=MarkedList&qid=7&SID=F44kxgm7mJpfjzgluUf&page=5&doc=43&colName=WOS
- (131) Melotti L, Martinello T, Perazzi A, Iacopetti I, Ferrario C, Sugni M et al. A Prototype Skin Substitute, Made of Recycled Marine Collagen, Improves the Skin Regeneration of Sheep. *Animals* 2021; 11(5): 1219. <https://doi.org/10.3390/ani11051219> (último acceso 30/05/2021).
- (132) Wang SF, Wang XH, Neufurth M, Tolba E, Schepler H, Xiao SC et al. Biomimetic Alginate/Gelatin Cross-Linked Hydrogels Supplemented with Polyphosphate for Wound Healing applications. *Molecules* 2020; 25 (21): 5210. https://apps.webofknowledge.com/full_record.do?product=UA&search_mode=MarkedList&qid=7&SID=F44kxgm7mJpfjzgluUf&page=1&doc=9&colName=WOS
- (133) Fang Q, Yao ZX, Feng LB, Liu T, Wei SK, Xu PC et al. Antibiotic-loaded chitosan-gelatin scaffolds for infected seawater immersion wound Healing. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2020; 159: 1140-1155. https://apps.webofknowledge.com/full_record.do?product=UA&search_mode=MarkedList&qid=7&SID=F44kxgm7mJpfjzgluUf&page=2&doc=12&colName=WOS
- (134) Andryukov BG, Besednova NN, Kuznetsova TA, Zaporozhets TS, Ermakova SP, Zvyagintseva TN. Sulfated Polysaccharides from Marine Algae as a Basis of Modern Biotechnologies for Creating Wound Dressings: Current Achievements and Future Prospects. *Biomedicines* 2020, 8(9): 301. https://apps.webofknowledge.com/full_record.do?product=UA&search_mode=MarkedList&qid=7&SID=F44kxgm7mJpfjzgluUf&page=2&doc=13&colName=WOS
- (135) Hao YP, Zhao WW, Zhang LY, Zeng X, Sol ZY, Zhang DM et al. Bio-multifunctional alginate/chitosan/fucoidan sponges with enhanced angiogenesis and hair follicle regeneration for promoting full-thickness wound Healing. *Materials & Design* 2020; 193: 108863. <https://doi.org/10.1016/j.matdes.2020.108863>
- (136) Veeraperumal S, Qui HM, Zeng SS, Yao Wz, Wang BP, Liu Y et al. Polysaccharides from Gracilaria lemaneiformis promote the HaCaT keratinocytes wound healing by polarised and directional cell migration. *Carbohydrate Polymers* 2020; 241(116310). <https://europepmc.org/article/med/32507185>
- (137) Summa M, Russo DI, Penna N, Margaroli IS, Bayer T, Bandiera A et al, A biocompatible sodium alginate/povidone iodine film enhances wound Healing. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2017; 122: 17-24. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2017.10.004>
- (138) Naderi Gharehgheshlagh S, Fatemi MJ, Jamili S. A Dermal Gel Made of Rutilus Kutum Skin Collagen-Chitosan for Deep Burn Healing. *Int J Pept Res Ther*

- 2021; 27: 317-328. <https://doi-org.unican.idm.oclc.org/10.1007/s10989-020-10082-y>
- (139) Ragini B, Shree Rama M, Shaukat Ali SR, Siva S. Preparation, characterization and in vitro wound healing activity of collagen-chitosan film. *Int. J. Res. Pharm. Sci.* 2020; 11(4): 5489-5495. <file:///C:/Users/rocio/Downloads/2020Revista-Internacional-de-Investigacin-en-Ciencias-Farmacuticas-Acceso-Abierto.pdf>
- (140) Iswariya S, Velswamy P, Uma TS. Isolation and Characterization of Biocompatible Collagen from the Skin of Puffer Fish (*Lagocephalus inermis*). *J Polym Environ* 2018; 26: 2086–2095. <https://doi-org.unican.idm.oclc.org/10.1007/s10924-017-1107-1>
- (141) Ramanathan G, Singaravelu S, Muthukumar T, Thyagarajan S, Singh Rathore H, Tiruchirapalli Sivagnanam U, et al. Fabrication of *Arothron stellatus* skin collagen film incorporated with *Coccinia grandis* as a durable wound construct. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials* 2017; 66(11): 558-568 <https://doi.org/10.1080/00914037.2016.1252351>
- (142) Zhang J, Sun Y, Zhao Y, Wei B, Xu C, He L et al. Centrifugation-induced fibrous orientation in fish-sourced collagen matrices. *Soft Matter* 2017; 13, 9220-9228. <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2017/sm/c7sm01871a#!divAbstract>
- (143) Matsumoto Y, Ikeda K, Yamaya Y, Yamashita K, Saito T, Hoshino Y et al. The usefulness of the collagen and elastin sponge derived from salmon as an artificial dermis and scaffold for tissue engineering. *Biomedical research (Tokyo, Japan)* 2011; 32(1): 29-36. <https://doi.org/10.2220/biomedres.32.29>

8. ANEXOS.



Fuente: Elaboración propia.

Figura 2. Proceso de cicatrización de las heridas.

Tipos de colágeno obtenidos de fuentes marinas.

| | Fuente | Enzima | Tipo de colágeno | Actividad | REFERENCIA |
|-------------------------------------|---|--------|------------------|---|------------|
| ALGAS Y MOLÚSCOS/ CRUSTÁCEOS | Alga parda (Fucoidan). | - | - | Adecuada para promover una cicatrización rápida y eficaz para el tratamiento de herida cutáneas. En forma de hidrogel se observó un aumento de fibroblastos y fibras de colágeno de alta expresión de proteínas. | (89) |
| | Caparazón de <i>Haliotis diversicolor</i> , o shijueming. | - | Colágeno tipo I. | Adecuado para tratar quemaduras de espesor total. Alivia la inflamación, convierte el colágeno durante la fase de remodelación tisular. | (91) |
| | Quitosano (crustáceos). | - | Colágeno tipo I. | Adecuado como apósito para heridas. Mejora la actividad antibacteriana. | (71, 133) |
| | Alga parda (<i>Cystoseira barbata laminaran</i>). | - | - | Adecuada para la cicatrización de heridas de espesor total. Posee propiedades antioxidantes, antibacterianas. | (92) |

| | | | | |
|--|---|---|---|-------|
| <p>Alga roja (<i>Falkenbergia rufolanosa</i>).</p> | - | - | <p>Adecuado para aplicaciones biomédicas.</p> <p>Posee propiedades antioxidantes, antibacterianas.</p> | (99) |
| <p>Manto de la ostra (<i>Pinctada martensii</i>).</p> | - | - | <p>Promotor de la cicatrización de heridas en la piel.</p> <p>Posee efecto procoagulante, pero ninguna actividad antibacteriana. Inhiben la respuesta inflamatoria; durante la fase proliferativa, promueve la proliferación de fibroblastos y queratinocitos, la deposición de colágeno e inhibe parcialmente la hiperplasia de la cicatriz superficial. Acelera la epitelización y la contracción de las heridas.</p> | (96) |
| <p>Alga parda (<i>Turbinaria conoides</i>).</p> | - | - | <p>Adecuado para aplicaciones biomédicas.</p> <p>Posee propiedades antiinflamatorias y liberación sostenida del fármaco.</p> | (102) |
| <p>Lectina aislada del alga roja marina <i>Bryothamnion seaforthii</i>.</p> | - | - | <p>Adecuado para el tratamiento de heridas agudas.</p> <p>Presencia de colágeno en la dermis y de anexos de la piel.</p> | (105) |
| <p>Fitoplactón. Polisacárido de una diatomea marina (pGlcNAc).</p> | - | - | <p>Adecuado para el tratamiento de heridas cutáneas.</p> <p>Produce una cicatriz más pequeña de la herida que aumenta la resistencia a la tracción y la elasticidad, actividades antibacterianas y respuestas inmunitarias innatas.</p> | (106) |

Alga roja - - Promueve la proliferación y la migración celular durante la cicatrización de heridas de queratinocitos humanos. **(136)**
(*Gracilaria lemaneiformis*).

Adecuado para aplicaciones biomédicas.

ANIMALES INVERTEBRADOS

| | | | | |
|---|----------|-----------------------|--|------------------|
| Medusa (<i>Rhopilema esculentum Kishinouye</i>). | Pepsina. | Colágeno tipo I. | Esponjas de colágeno con propiedades hemostáticas adecuadas para el vendaje de heridas. Aceleran el proceso de cicatrización de las heridas, muestra efectos notables sobre la contracción de la herida, la reepitelización, la regeneración del tejido y la deposición de colágeno. Andamios de colágeno para la reparación del cartílago nasal. Los andamios de colágeno favorecen la diferenciación condrogénica de las hMSC. | (5, 88) |
| Medusa de cinta. (<i>Chrysaora sp., morfotipo I</i>). | Pepsina. | Colágeno tipo II. | Adecuado para aplicaciones biomédicas. | (5) |
| Erizo de mar (<i>Paracentrotus lividus</i>). | - | Colágeno tipo I, III. | Adecuado para aplicaciones biomédicas. Posibilidad de matrices de colágeno para la ingeniería de tejidos. | (97, 131) |
| Medusa (<i>Catostylus tagi</i>). | Pepsina. | Colágenos tipo V/XI. | Sistema de suministro de proteínas microparticulado. | (5) |

| | | | | |
|---|----------|-------------------|---|----------|
| | | | Matriz de colágeno adecuada para aplicaciones biomédicas. | |
| Calamares secos/ medusa seca. | Pepsina. | Colágeno tipo I. | Adecuado para aplicaciones biomédicas. | (5) |
| Medusa (<i>Rhizostoma Pulmo</i>). | Pepsina. | Colágeno tipo I. | Matriz de colágeno para aplicaciones de apta detección. | (5) |
| Piel de calamar del Golfo Pérsico (<i>Uroteuthis duvauceli</i>). | - | Colágeno tipo I. | Posibilidad de uso como sustrato en sistemas de cultivo celular en 3D debido a su actividad anticitotóxica. | (5) |
| Estrella de mar con corona de espinas (<i>Acanthaster planci</i>). | Pepsina. | Colágeno tipo I. | Adecuado para aplicaciones biomédicas. | (5) |
| Medusa (<i>Cyanea nozakii kishinouye</i>). | Pepsina. | - | Adecuado para aplicaciones biomédicas. | (5) |
| Esponjas (<i>Chondrosia reniformis</i> , <i>Spongia lamella</i> , <i>Spongia officinalis</i> , <i>Hippospongia communis</i> , <i>sarcotragus spinosulus</i>). | - | Colágeno tipo IV. | Biomaterial potencial para la ingeniería de tejidos. Nanopartículas de colágeno para sistemas de administración de fármacos. Uso en formulaciones cosméticas para pieles secas (antioxidante, fotoprotector). | (25, 43) |

| | | | | |
|--|---|--------------------------------|---|-----------|
| <p>Extracto de <i>Sipunculus nudus</i>.</p> | - | <p>Colágeno de tipo I, II.</p> | <p>Su mecanismo está estrechamente relacionado con la función hemostática, la regulación de factores inflamatorios, la deposición de colágeno, la remodelación de la fibra de colágeno y la vía de señal de TGF-β/Smads que intervienen en el proceso de cicatrización. Puede tener aplicaciones clínicas prometedoras en la reparación de heridas cutáneas y la inhibición de cicatrices.</p> | (72, 100) |
| <p>Sepia (<i>Sepiida</i>).</p> | - | - | <p>Tiene efecto en la fase de remodelación del proceso de cicatrización de heridas, promoviendo la remodelación de la matriz extracelular y acelerando el cierre de la herida.</p> <p>Sugiere un papel beneficioso para ayudar a reequilibrar el entorno de la herida y, por tanto, a promover la cicatrización.</p> | (74) |
| <p>Hueso de sepia <i>kobienensis</i>.</p> | - | - | <p>Desarrollo eficaz de una película de colágeno-quitosano para favorecer la epitelización de las heridas.</p> <p>Biomaterial potencial para la cicatrización de heridas.</p> | (78) |
| <p>Extracto del gusano marino Ruat Sarung (<i>Diopatra claparedii</i>).</p> | - | - | <p>Acción cicatrizante en heridas agudas de espesor total.</p> <p>Biomaterial natural alternativo para la cicatrización de heridas con buenos efectos calmantes y mayor deposición de colágeno en comparación con otros ungüentos comerciales como la acriflavina y el ungüento tradicional de gamat (extracto de pepino de mar).</p> | (84) |

| | | | | |
|---|---|---|---|------|
| Extracto del gusano marino de cebo (<i>Marphysa moribidii</i>). | - | - | Acción cicatrizante en heridas agudas de espesor total. Biomaterial potencial para desarrollar nutracéuticos y fármacos. | (81) |
|---|---|---|---|------|

**PESCADOS
(ANIMALES
VERTEBRADOS)**

| | | | | |
|---|----------|-------------------|--|--------------------------------|
| Pez gato (<i>Tachysurus maculatus</i>). | Pepsina. | Colágeno tipo I. | Matriz de colágeno para aplicaciones en heridas. | (5) |
| Cartílago de tiburón de puntas plateadas (<i>Carcharhinus albimarginatus</i>). | Pepsina. | Colágeno tipo II. | Actividad antioxidante. Propiedades de fabricación de fibrillas para aplicaciones biomédicas. | (5) |
| Piel de salmón (<i>Salmo salar</i>). | - | Colágeno tipo I. | Hidratante, aplicaciones cosméticas. Propiedades de regulación de la colonización de la microflora en el tejido de la herida e implicación en la cicatrización al controlar la reacción inflamatoria y aumentar la angiogénesis de la herida y la deposición de colágeno. | (76) |
| Piel de bacalao (<i>Gadus morhua</i>). | - | Colágeno tipo I. | Hidratante, aplicaciones cosméticas. Apósitos Kerecis Omega3 – Kerecis Omega 3 Burn: No están disponibles en todos los países. Ambos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) de EE.UU. Es piel de pescado | (111, 112, 113, 117, 121, 122) |

intacta que aborda especialmente la cicatrización de quemaduras, está indicado su uso en:

- heridas de espesor parcial y total,
- heridas por traumatismos, incluidas las abrasiones, laceraciones y desgarros de la piel,
- quemaduras de segundo grado.

Apósitos Kerecis Omega3 wound: Injerto de piel de pescado que es homólogo a la piel humana y rico en omega3 y, se utiliza para la regeneración de tejidos. Crea una barrera microbiana natural. Está indicado para heridas de espesor parcial y total, úlceras por presión, úlceras venosas, úlceras vasculares crónicas, úlceras diabéticas, heridas por traumatismos (abrasiones, laceraciones, quemaduras de segundo grado, desgarros cutáneos), heridas quirúrgicas (zonas donantes/injertos, poscirugía de Mohs, poscirugía láser, podiátrica, dehiscencia de heridas) y drenaje de heridas.

Beneficios en general: Curación más rápida que la membrana del amnios y el tejido de mamíferos, rendimiento económico superior, barrera microbiana natural, cosechado de forma sostenible.

Contraindicaciones: Pacientes con alergia conocida u otra sensibilidad al material de pescado.

| | | | | |
|---|----------|------------------|--|-----|
| Piel de atún aleta amarilla (<i>Thunnus albacares</i>). | Pepsina. | Colágeno tipo I. | Adecuado para aplicaciones biomédicas. | (5) |
| Piel de <i>Hypomesus pretiosus</i> | - | Colágeno tipo I. | Adecuado para aplicaciones biomédicas. | (5) |

| | | | | |
|---|----------|------------------------------------|--|--|
| <i>japonicus brevoort.</i> | | | | |
| Salmón chum. (<i>Oncorhynchus keta</i>). | Pepsina. | Atelocolágeno, colágeno tipo I. | Posible aplicación como andamios de colágeno para la reparación de la piel. Gel compuesto de quitosano/colágeno como portador de rellenos tisulares y sistemas de administración de fármacos. | (53, 76) |
| Piel de la tilapia del Nilo (<i>Oreochromis niloticus</i>). | Pepsina. | Colágeno tipo I. | Adecuado para cicatrización de heridas profundas de espesor parcial, especialmente eficaz en quemaduras. Potencial acelerador del proceso y la calidad de la cicatrización de heridas (controla la reacción inflamatoria y aumenta la angiogénesis de la herida y la deposición de colágeno, del crecimiento y reparación de las fibras de colágeno y de los tejidos musculares lisos). Propiedades de regulación de la colonización de la microflora en el tejido de la herida. | (28, 46, 48 49, 54, 66, 76, 90, 115, 119, 124) |
| Piel de mujol gris (<i>Mugil cephalus</i>). | - | Colágeno tipo I. | Hidrogel de comportamiento pseudoplástico que permite su aplicación en el tratamiento de heridas y como alternativa al colágeno de mamíferos. Adecuado para aplicaciones biomédicas y farmacéuticas. | (73) |
| Piel de esturión (<i>Acipenser gueldenstaedtii</i>). | - | Colágeno tipo I. | Hidrogel de comportamiento pseudoplástico que permite su aplicación en el tratamiento de heridas y como alternativa al colágeno de mamíferos. | (73) |

| | | | | |
|---|----------|------------------|--|----------------|
| | | | Adecuado para aplicaciones biomédicas y farmacéuticas. | |
| Piel de eglefino (<i>Melanogrammus aeglefinus</i>). | - | Colágeno tipo I. | Disminuye los tiempos de sangrado y coagulación y promueve la formación de vasos de manera eficaz. Además, puede acelerar la epitelización y acortar el tiempo de cicatrización. | (75) |
| | | | Adecuado para aplicaciones biomédicas y para la cicatrización en heridas de la piel. | |
| Vejiga natatoria de la corvina gigante (<i>Nibea japonica</i>). | Pepsina. | Colágeno tipo I. | Propiedades fisicoquímicas y antioxidantes promotoras de la cicatrización de heridas (proliferación y migración celular). | (77, 79) |
| | | | Adecuado para aplicaciones biomédicas. | |
| Escamas de <i>Larimichthys crocea</i> . | - | - | Se fabrica un apósito de hidrogel híbrido útil en la cicatrización de heridas de espesor total mediante la aceleración de la reepitelización, la deposición de colágeno y la angiogénesis. | (80) |
| Piel de <i>Lophius litulon</i> . | - | Colágeno tipo I. | Aplicaciones potenciales en la cicatrización de heridas cutáneas debido a su buena biocompatibilidad. | (82) |
| Piel de <i>Arothron stellatus</i> .. | - | - | Aplicaciones potenciales en la cicatrización de heridas cutáneas, puede acelerar la cicatrización de la herida. Actúa sobre los factores de crecimiento y las citocinas inflamatorias. | (85, 128, 141) |
| Piel externa del calamar <i>Doryteuthis singhalensis</i> . | - | - | Adecuado para aplicaciones biomédicas y para la cicatrización en heridas de la piel. | (86) |
| | | | Produce un aumento del contenido de colágeno, fibroblastos, granulación, grosor de la cicatriz, | |

| | | | | |
|---|---|---------------------|--|-------|
| | | | neovascularización efectiva y epitelización más rápida. | |
| Huesos de jurel rojo (<i>Caranx melampygus</i>). | - | - | Adecuado para la fabricación de material de apósitos para heridas. Biocompatible, resistente y demuestra las propiedades del proceso de cicatrización en heridas requeridas. | (87) |
| Lenguado de aceituna (<i>Paralichthys olivaceus</i>). | - | - | Adecuado para la ingeniería de tejidos cutáneos. | (5) |
| Piel de pez vidente (<i>Scomberomorus lineolatus</i>). | - | Colágeno tipo I. | Se puede utilizar para la cicatrización de heridas, alimentación, administración de fármacos, ingeniería de tejidos y aplicaciones farmacéuticas. | (98) |
| Piel del tiburón sabueso liso (<i>Mustelus mustelus</i>). | - | Glicosaminoglicano. | Regeneración tisular avanzada, caracterizada por la presencia de un estrato bien organizado tanto de la dermis como de la epidermis. Actividad antiinflamatoria. Podría ser un fármaco prometedor para la cicatrización de heridas. | (118) |
| Piel pez ballesta gris (<i>Balistes capriscus</i>). | - | Glicosaminoglicano. | Regeneración tisular avanzada, caracterizada por la presencia de un estrato bien organizado tanto de la dermis como de la epidermis. Actividad antiinflamatoria. Podría ser un fármaco prometedor para la cicatrización de heridas. | (118) |
| Cabeza de merluza (<i>Merluccius merluccius</i>). | - | - | Efecto de cicatrización de heridas significativo debido a las actividades antiinflamatorias y antioxidantes de su contenido de ácido | (120) |

| | | | | |
|---|----------|------------------|---|-------|
| | | | eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA). | |
| Carpa mrigal (<i>Cirrhinus cirrhosus</i>). | Pepsina. | Colágeno tipo I. | Potencial para la cicatrización de heridas, acelera el cierre de las heridas de espesor total. | (45) |
| Extracto de Haruan (<i>Channa striatus</i>). | - | - | Se ha formulado en un sistema de aerosol que puede producir una película para el vendaje de heridas. | (126) |
| Pez Rutilo del mar Negro (<i>Rutilus frisii kutum</i>), extracto de la matriz de la vejiga natatoria. | - | Colágeno tipo I. | Adecuado como apósito en la cicatrización de heridas. Favorece la formación de la capa epidérmica y la angiogénesis. | (136) |
| Piel de la carpa <i>Labeo catla</i> . | - | Colágeno tipo I. | Adecuado como apósito para la cicatrización de heridas debido a su actividad antibacteriana y antiinflamatoria, biocompatibilidad in vitro y la alta resistencia a la tracción y el alargamiento. | (139) |
| Pez globo (<i>Lagocephalus inermis</i>). | Pepsina. | Colágeno tipo I. | Adecuado como apósito para heridas. Puede servir como fuente alternativa de colágeno de mamíferos. | (140) |

**MAMÍFEROS
 MARINOS
 (ANIMALES
 VERTEBRADOS)**

| | | | |
|--|----------|------------------|--|
| Rorcual blanco (<i>Balaenoptera acutorostrata</i>). | Pepsina. | Colágeno tipo I. | Adecuado para aplicaciones biomédicas. |
|--|----------|------------------|--|

(23)

La **tabla 1** Tipos de colágeno obtenidos de fuentes marinas y uso o aplicaciones futuras.

| Reporte | Autores | Año de publicación | País de publicación | Idioma de publicación | Ámbito temático | Diseño y objetivos | Impacto del estudio |
|------------------------|--|--------------------|---------------------|-----------------------|---|---|---|
| Zhang, 2017 (66) | Zhang H, Yang P, Zhou C, Li S, Hong P. | 2017 | China | Inglés | Utilidad clínica. | Estudio experimental , en modelo animal, de raspado in vitro para la cicatrización de heridas profundas de espesor parcial y posible aplicación para el cuidado de quemaduras. | Journal Citation Reports. Año JCR: 2019 Categoría de JCR: CHEMISTRY, MEDICINAL. Rango: 16/61 Cuartil: Q2 Factor de impacto sin autocitas de la revista: 4.073 Factor de impacto de 5 años: 4.877 |
| Felician, 2018 (68) | Felician FF, Xia C, Qi W, Xu H. | 2018 | China | Inglés | Aplicación de apósitos derivados del colágeno marino para la cicatrización de heridas en estudios clínicos. | Revisión sistemática. Trata las características del colágeno, sus fuentes marinas, su extracción, los péptidos del colágeno y sus acciones biológicas y su potencial uso en el campo de la biomedicina. | Journal Citation Reports. Año JCR: 2019 Categoría de JCR: BIOCHEMISTRY, MOLECULAR BIOLOGY - CHEMISTRY, MULTIDISCIPLINARY. |

Rango: 225/297 -
101/177

Cuartil: Q4 – Q3

Factor de impacto sin
autocitas de la revista:
2.039

Factor de impacto de
5 años: 1.879

| | | | | | | | |
|--|---|------|--------|--------|---|--|---|
| | | | | | | | |
| Lim, 2019 ⁽⁸⁾ | Lim YS, Ok YJ, Hwang SY, Kwak JY, Yoon S. | 2019 | Corea | Inglés | Aplicación de apósitos derivados del colágeno marino para la cicatrización de heridas en estudios clínicos. | Revisión sistemática. Se evalúan las últimas tecnologías de fabricación de andamios biológicos derivados del colágeno marino y sus aplicaciones en la ingeniería y regeneración de tejidos, vendaje de heridas, administración de fármacos y enfoque terapéutico en enfermedades asociadas a alteraciones metabólicas. | Journal Citation Reports. Año JCR: 2019 Categoría de JCR: CHEMISTRY, MEDICINAL. Rango: 16/61 Cuartil: Q2 Factor de impacto sin autocitas de la revista: 4.073 Factor de impacto de 5 años: 4877 |
| Salvatore, 2020 ⁽⁶⁷⁾ | Salvatore L, Gallo N, Natali ML, | 2020 | Italia | Inglés | Aplicación de apósitos derivados del | Revisión sistemática. | Journal Citation Reports. |

| | | | | | | | |
|---------------------------------------|--|-------------|--------------|---------------|---|--|---|
| | <p>Campa L, Lunetti P, Madaghiele M, Blasi FS, Corallo A, Capobianco L, Sannino A.</p> | | | | <p>colágeno marino para la cicatrización de heridas en estudios clínicos.</p> | <p>Esta revisión se centra en el uso del colágeno marino y sus derivados en diferentes sectores sanitarios, especialmente se están explorando estudios preclínicos y clínicos hacia una mayor demanda de este biomaterial para la cicatrización de heridas.</p> | <p>Año JCR: 2019</p> <p>Categoría de JCR: ENVIRONMENTAL SCIENCES – PUBLIC, ENVIRONMENTAL AND OCCUPATIONAL HEALTH <i>en la edición SCIE.</i></p> <p>Rango: 31/265 - 15/193</p> <p>Cuartil: Q1 – Q1</p> <p>Factor de impacto sin autocitas de la revista: 5.715</p> <p>Factor de impacto de 5 años: 5.735</p> |
| <p>Felician, 2019 (68)</p> | <p>Felician FF, Yu RH, Li MZ, Li CJ, Chen HQ, Jiang Y, Tang T, Qi WY, Xu HM.</p> | <p>2019</p> | <p>China</p> | <p>Inglés</p> | <p>Utilidad clínica.</p> | <p>Estudio experimental, en modelo animal.</p> <p>Demuestra que los péptidos de colágeno derivados de la medusa <i>Rhopilema esculentum</i> pueden acelerar el proceso de cicatrización de las heridas, podría utilizarse como producto terapéutico para el cuidado de heridas.</p> | <p>Sin impacto.</p> |

| | | | | | | | |
|--|--|------|--------|--------|--|--|---|
| Pozzolini, 2018 ⁽²⁵⁾ | Pozzolini M, Millo E, Oliveri C, Mirata S, Salis A, Damonte G, Arkel M, Scarfi S. | 2018 | Italia | Inglés | Utilidad clínica. | Estudio experimental , en modelo animal. Cicatrización de heridas in vitro con fibroblastos y queratinocitos, evaluó el efecto del colágeno marino hidrolizado de la esponja <i>Chondrosia reniformis</i> en el proceso de cicatrización. Efectivo antioxidante, fotoprotector y cicatrizante en tejido tisular. | Sin impacto. |
| Cruz, 2020 ⁽⁶⁹⁾ | Cruz MA, Fernandes KR, Parisi JR, Vale GCA, Junior SRA, Freitas FR, Sales AFS, Fortulan CA, Peitl O, Zanotto E, Granito RN, Ribeiro AM, Renno ACM. | 2020 | Brasil | Inglés | Utilidad clínica. | Estudio experimental en modelo animal. Tuvo como objetivo evaluar las modificaciones biológicas temporales (utilizando dos períodos experimentales) del andamio basado en la esponja marina <i>Aplysina fulva</i> . | Sin impacto. |
| Chen, 2019 ⁽⁴⁹⁾ | Chen J, Gao K, Liu S, Wang S, Elango J, Bao B, Dong J, | 2019 | China | Inglés | Aplicación de apósitos derivados del colágeno marino para la cicatrización de heridas en | Ensayo clínico en el modelo de rata. En este estudio, se fabricaron materiales de apósitos para heridas con colágeno de tilapia y nanofibras de colágeno | Journal Citation Reports. Año JCR: 2019 |

| | | | | | | | |
|----------------------------|--------------------------------------|------|-------|--------|--------------------|---|---|
| | Liu N, Wu W. | | | | estudios clínicos. | bovino electrohilado. Aumento la capacidad de cicatrización de las heridas, la proliferación de fibroblastos, la síntesis de colágeno, la reepitelización y la reconstrucción dérmica in vivo. | <p>Categoría de JCR: CHEMISTRY, MEDICINAL.</p> <p>Rango: 16/61</p> <p>Cuartil: Q2</p> <p>Factor de impacto sin autocitas de la revista: 4.073</p> <p>Factor de impacto de 5 años: 4.877</p> |
| Peng, 2020 ⁽⁷⁰⁾ | Peng X, Xu J, Tian Y, Liu W, Peng B. | 2020 | China | Inglés | Utilidad clínica. | <p>Estudio experimental en modelo animal.</p> <p>Tuvo como objetivo evaluar el proceso de la cicatrización de las heridas en ratas <i>Sprague-dawley</i> después de la cesárea, se asignaron aleatoriamente 84 ratas a cuatro grupos. Su efecto promotor se relaciona con la formación de nuevos capilares en el tejido de la cicatriz uterina, el crecimiento y reparación de las fibras de colágeno y los tejidos musculares lisos.</p> <p>Potencial acelerador del proceso y la calidad de la cicatrización de heridas.</p> | Sin impacto. |

| | | | | | | | |
|-------------------------------------|---|-------------|----------------|---------------|--------------------------|--|---------------------|
| <p>Cheng, 2019 (71)</p> | <p>Cheng Y, Hu Z, Zhao Y, Zou Z, Lu S, Zhang B, Li S.</p> | <p>2019</p> | <p>China</p> | <p>Inglés</p> | <p>Utilidad clínica.</p> | <p>Estudio experimental en modelo animal. Ensayo de raspado y escaldado in vitro e in vivo en conejos. Sus resultados confirmaron que el tratamiento con dos biomateriales marinos, el carboximetilquitosano (CMC) y los péptidos de colágeno (COP) en forma de esponja mejoró la migración celular y promovió la regeneración completa de la epidermis y el depósito de colágeno, destacando su posible aplicación para el cuidado de quemaduras.</p> | <p>Sin impacto.</p> |
| <p>Zheng, 2020 (72)</p> | <p>Zheng Z, Zhang C, Lin H, Zeng S, Qin X, Cao W, Chen H.</p> | <p>2020</p> | <p>China</p> | <p>Inglés</p> | <p>Utilidad clínica.</p> | <p>Estudio experimental en modelo animal. Tuvo como objetivo explorar el efecto del extracto de <i>Sipunculus nudus</i>, los resultados indicaron que podía acelerar la cicatrización de las heridas e inhibir la formación de cicatrices.</p> | <p>Sin impacto.</p> |
| <p>Cherim, 2017 (73)</p> | <p>Cherim M, Sirbu R, Belu I.</p> | <p>2017</p> | <p>Rumanía</p> | <p>Inglés</p> | <p>Utilidad clínica.</p> | <p>Estudio experimental. Se evaluó la obtención de colágeno fibrilar tipo I a partir</p> | <p>Sin impacto.</p> |

| | | | | | | | |
|-----------------------------|---|------|-------|--------|---|---|---|
| | | | | | | de la piel del mujol gris (<i>Mugil cephalus</i>) y del esturión (<i>Acipenser gueldenstaedtii</i>) en forma de hidrogel. Permite su aplicación en el tratamiento de heridas y como alternativa al colágeno de mamíferos. | |
| Jridi, 2015 ⁽⁷⁴⁾ | Jridi M, Bardaa S, Moalla D, Rebaii T, Souissi N, Sahnoun Z, Nasri M. | 2015 | Túnez | Inglés | Aplicación de apósitos derivados del colágeno marino para la cicatrización de heridas en estudios clínicos. | Ensayo clínico en modelo animal. Los objetivos de la investigación fueron evaluar las propiedades estructurales y reológicas del gel a base de colágeno obtenido de la piel de sepia e investigar su capacidad para mejorar la cicatrización de las heridas. Los resultados obtenidos confirman su efecto en la fase de remodelación del proceso de cicatrización de heridas, promoviendo la remodelación de la matriz extracelular y acelerando el cierre de la herida. | Sin impacto. |
| Dang, 2015 ⁽⁷⁵⁾ | Dang QF, Liu H, Yan JQ, Liu CS, | 2015 | China | Inglés | Utilidad clínica. | Estudio experimental en modelo animal. | Journal Citation Reports. Año JCR: 2019 |

| | | | | | | | |
|---------------------------|---|------|-------|--------|-------------------|---|---|
| | Liu Y, Li J, Li JJ. | | | | | <p>Los objetivos de estudio fueron la caracterización del colágeno de la piel de eglefino (<i>Melanogrammus aeglefinus</i>) y las propiedades cicatrizantes de sus hidrolizados.</p> <p>Se demostró la formación de vasos sanguíneos, un acortamiento del sangrado y del tiempo de coagulación, la aceleración de la reepitelización y, por lo tanto, del cierre de la herida.</p> | <p>Categoría de JCR: ENGINEERING, BIOMEDICAL - MATERIALS SCIENCE, BIOMATERIALS.</p> <p>Rango: 31/87 – 21/38</p> <p>Cuartil: Q2 – Q3</p> <p>Factor de impacto sin autocitas de la revista: 3.174</p> <p>Factor de impacto de 5 años: 3.301</p> |
| Mei, 2020 ⁽⁷⁶⁾ | Mei F, Liu J, Wu J, Duan Z, Chen M, Meng K, Chen S, Shen X, Xia G, Zhao M. | 2020 | China | Inglés | Utilidad clínica. | <p>Estudio experimental en modelo animal.</p> <p>Se aislaron los péptidos de colágeno de la piel del <i>Salmo salar</i> y de la <i>Tilapia nilotica</i> demostrando su implicación en la regulación de la colonización de la microflora en el tejido de la herida y su papel promotor en la cicatrización al controlar la reacción inflamatoria y aumentar la angiogénesis de la herida y la deposición de colágeno.</p> | <p>Journal Citation Reports.</p> <p>Año JCR: 2019</p> <p>Categoría de JCR: AGRICULTURE, MULTIDISCIPLINARY – CHEMISTRY, APPLIED – FOOD SCIENCE AND TECHNOLOGY.</p> <p>Rango: 4/58 – 15/71 – 21/139</p> <p>Cuartil: Q1 – Q1 – Q1</p> |

| | | | | | | | |
|-------------------------------|--|------|---------------|--------|---|---|--|
| | | | | | | | Factor de impacto sin autocitas de la revista: 4.192 |
| | | | | | | | Factor de impacto de 5 años: 4.29 |
| Chen, 2019 (77) | Chen Y, Jin H, Yang F, Jin S, Liu C, Zhang L, Huang J, Wang S, Yan Z, Cai X, Zhao R, Yu F, Yang Z, Ding G, Tang Y. | 2019 | China | Inglés | Aplicación de apósitos derivados del colágeno marino para la cicatrización de heridas en estudios clínicos. | Ensayo clínico en modelo animal. Se evaluó la cicatrización de heridas con una esponja de colágeno de las vejigas natatorias de la corvina gigante (Nibea japónica), sus resultados mostraron propiedades fisicoquímicas y antioxidantes promotoras de la cicatrización de heridas. | Journal Citation Reports. Año JCR: 2019 Categoría de JCR: BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY – CHEMISTRY, APPLIED – POLYMER SCIENCE. Rango: 51/297 – 10/71 – 9/89 Cuartil: Q1 – Q1 – Q1 Factor de impacto sin autocitas de la revista: 5.162 Factor de impacto de 5 años: 5.137 |
| Ramasamy, 2015 (78) | Ramasamy P, Shanmugam A. | 2015 | India / China | Inglés | Aplicación de apósitos derivados del colágeno marino para la | Ensayo clínico en modelo animal. Tuvo como objetivo fabricar una película de colágeno – | Sin impacto. |

| | | | | | | | |
|-----------------------------------|--|------|-------|--------|---|--|--------------|
| | | | | | cicatrización de heridas en estudios clínicos. | quitosano de la sepia <i>kobienensis</i> para investigar el proceso de cicatrización en ratas Wistar. Se observó una mejora en la epitelización. | |
| Yang, 2019 ⁽⁷⁹⁾ | Yang F, Jin S, Tang Y. | 2019 | China | Inglés | Utilidad clínica. | Estudio experimental en modelo animal. Se obtuvieron péptidos de colágeno marino de la piel de la <i>Nibea japonica</i> con la capacidad de promover la proliferación y migración celular, demostró potenciales propiedades para la curación de heridas in vitro. | Sin impacto. |
| Feng, 2020 ⁽⁸⁰⁾ | Feng X, Zang X, Li S, Zheng Y, Shi X, Li F, Guo S, Yang J. | 2020 | China | Inglés | Aplicación de apósitos derivados del colágeno marino para la cicatrización de heridas en estudios clínicos. | Ensayo clínico en modelo animal. Se desarrolló un apósito de hidrogel híbrido compuesto por colágeno aminado procedente del <i>Larimichthys crocea</i> – alginato de sodio oxidado – péptidos antimicrobianos (sulfato de polimixina B y bacitracina) que mejoró la cicatrización de heridas de espesor total (promovió la reepitelización, la deposición de colágeno y la angiogénesis in vitro). | Sin impacto. |

| | | | | | | | |
|---|---|-------------|----------------|---------------|--------------------------|---|---------------------|
| <p>Rapi, 2020 ⁽⁸¹⁾</p> | <p>Rapi HS, Che Soh N', Mohd Azam NS, Maulidiani M, Assaw S, Haron MN, Ali AM, Idris I, Ismail WIW.</p> | <p>2020</p> | <p>Malasia</p> | <p>Inglés</p> | <p>Utilidad clínica.</p> | <p>Estudio experimental en modelo animal.</p> <p>Estudió la efectividad del extracto del gusano marino de cebo <i>Marphysa moribidii</i> en forma de pomada emulsionante para la cicatrización de heridas agudas de espesor total.</p> <p>Justifica su acción como cicatrizante y como nuevo agente en nutracéuticos y fármacos.</p> | <p>Sin impacto.</p> |
| <p>Zhang, 2019 ⁽⁸²⁾</p> | <p>Zhang W, Zheng J, Tian X, Tang Y, Ding G, Yang Z, Jin H.</p> | <p>2019</p> | <p>China</p> | <p>Inglés</p> | <p>Utilidad clínica.</p> | <p>Estudio experimental en modelo animal.</p> <p>Evalúa la efectividad de la esponja de colágeno derivado de la piel de <i>Lophius litulon</i>, verifica su biocompatibilidad en heridas cutáneas con un papel positivo hacia la cicatrización.</p> | <p>Sin impacto.</p> |
| <p>Huang, 2019 ⁽⁸³⁾</p> | <p>Huang Y, Shi F, Wang L, Yang Y, Khan BM, Cheong KL, Liu Y.</p> | <p>2019</p> | <p>China</p> | <p>Inglés</p> | <p>Utilidad clínica.</p> | <p>Estudio experimental en modelo animal.</p> <p>Tuvo como objetivo desarrollar un hidrogel con capacidad de cicatrización de heridas derivado del polisacárido de <i>Bletilla striata</i> –</p> | <p>Sin impacto.</p> |

| | | | | | | | |
|--|---|-------------|----------------------|---------------|---|---|--|
| | | | | | | <p>carboximetilquitosano – carbómero 940.</p> <p>Se observó en heridas de espesor total: epitelización, fibra de colágeno densa y neovascularización. Además, compatibilidad sanguínea.</p> <p>Es un candidato para la cicatrización de heridas.</p> | |
| <p>Che Soh, 2020 ⁽⁸⁴⁾</p> | <p>Che Soh N', Rapi HS, Mohd Azam NS, Santhanam RK, Assaw S, Haron MN, Ali AM, Maulidiani M, Idris I, Ismail WIW.</p> | <p>2020</p> | <p>Malasia</p> | <p>Inglés</p> | <p>Utilidad clínica.</p> | <p>Estudio experimental en modelo animal.</p> <p>Estudió la efectividad del extracto del gusano marino <i>Diopatra claparedii Grube</i> en forma de pomada para la cicatrización de heridas agudas de espesor total.</p> <p>Justifica su acción como cicatrizante y como un promotor natural alternativo de la cicatrización de heridas.</p> | <p>Sin impacto.</p> |
| <p>Ramanathan, 2017 ⁽⁸⁵⁾</p> | <p>Ramanathan G, Muthukumar T, Tirichuparalli Sivagnaman U.</p> | <p>2017</p> | <p>India / Corea</p> | <p>Inglés</p> | <p>Aplicación de apósitos derivados del colágeno marino para la cicatrización de heridas en</p> | <p>Ensayo clínico en modelo animal.</p> <p>Se desarrolló un apósito compuesto derivado del colágeno de la piel del pez <i>Arothron stellatus</i>, y un extracto bioactivo de <i>Coccinia</i></p> | <p>Journal Citation Reports.</p> <p>Año JCR: 2019</p> <p>Categoría de JCR: PHARMACOLOGY, FARMACY.</p> |

| | | | | | | | |
|---------------------------------------|---|------|---------------|--------|---|---|--|
| | | | | | estudios clínicos. | <i>grandis</i> , que demostró la aceleración de la cicatrización de la herida con especial implicación en los factores de crecimiento y las citocinas inflamatorias. | Rango: 96/271 Cuartil: Q2 Factor de impacto sin autocitas de la revista: 3.263 Factor de impacto de 5 años: 3.266 |
| Veeruraj, 2019 ⁽⁸⁶⁾ | Veeruraj A, Liu L, Zheng J, Wu J, Arumugam M. | 2019 | China / India | Inglés | Aplicación de apósitos derivados del colágeno marino para la cicatrización de heridas en estudios clínicos. | Ensayo clínico en modelo animal. Tuvo como objetivo fabricar una película de hidrogel de colágeno con astaxantina extraídos de los desechos de la piel externa del calamar <i>Doryteuthis singhalensis</i> con la adición del antibiótico gentamicina para evaluar la actividad de cicatrización de heridas in vivo de este biomaterial en ratas Wistar. Se observó una mejora en la epitelización de las heridas dérmicas. | Sin impacto. |
| Rethinam, 2016 ⁽⁸⁷⁾ | Rethinam S, Nivedita SP, Hemalatha T, Weslen | 2016 | India | Inglés | Aplicación de apósitos derivados del colágeno marino para la | Ensayo clínico en modelo animal. Su objetivo, investigar el potencial de utilizar una | Sin impacto. |

| | | | | | | | |
|------------------------------------|--|------|-------|--------|---|--|--------------|
| | Vedakumari, Sastry TP. | | | | cicatrización de heridas en estudios clínicos. | película de colágeno procedente de los huesos de jurel rojo (<i>Caranx melampygus</i>) como material de apósito para heridas. | |
| | | | | | | Es biocompatible, resistente y demuestra las propiedades del proceso de cicatrización en heridas requeridas, se puede probar como material de apósito para heridas. | |
| Chen, 2017 (88) | Chen X, Shao Z, Li C, Yu L, Raja MA, Liu C. | 2017 | China | Inglés | Aplicación de apósitos derivados del colágeno marino para la cicatrización de heridas en estudios clínicos. | Ensayo clínico en modelo animal. Se aisló el colágeno de la mesoglea de la medusa <i>Rhopilema esculentum Kishinouye</i> y se estudió su propiedad hemostática. Indicaron todas las propiedades que hacen que la esponja de colágeno de medusa sea un candidato adecuado para su uso como material hemostático y para aplicaciones de cicatrización de heridas. | Sin impacto. |
| Shanmugapriya, 2020 (89) | Shanmugapriya K, Kim H, Kang HW. | 2020 | Corea | Inglés | Aplicación de apósitos derivados del colágeno | Ensayo clínico en modelo animal. | Sin impacto. |

| | | | | | | | |
|-------------------------------------|---|-------------|--------------|---------------|--|--|---|
| | | | | | <p>marino para la cicatrización de heridas en estudios clínicos.</p> | <p>Tuvo como objetivo la fabricación y evaluación de hidrogel de goma gellan a base de fucoidan (algas pardas) / alginato cargado de carboximetilcelulosa con nanofibras para la cicatrización de heridas con enfoques fotodinámicos. El efecto curativo del hidrogel multifuncional se caracterizó y evaluó in vitro e in vivo.</p> | |
| <p>Ouyang, 2018 (90)</p> | <p>Ouyang QQ, Hu Z, Lin ZP, Quan WY, Deng YF, Li SD, Li PW, Chen Y.</p> | <p>2018</p> | <p>China</p> | <p>Inglés</p> | <p>Aplicación de apósitos derivados del colágeno marino para la cicatrización de heridas en estudios clínicos.</p> | <p>Ensayo clínico en modelo animal.</p> <p>El propósito de este estudio fue desarrollar un apósito para quemaduras, un hidrogel de quitosano combinado con péptidos del colágeno de la Tilapia del Nilo (<i>Oreochromis niloticus</i>).</p> <p>Demostró actividad antibacteriana, reepitelización y deposición de fibras de colágeno.</p> | <p>Journal Citation Reports.</p> <p>Año JCR: 2019</p> <p>Categoría de JCR: BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY – CHEMISTRY, APPLIED – POLYMER SCIENCE.</p> <p>Rango: 51/297 – 10/71 – 9/89</p> <p>Cuartil: Q1 – Q1 – Q1</p> <p>Factor de impacto sin autocitas de la revista: 5.162</p> |

| | | | | | | | Factor de impacto de 5 años: 5.137 |
|------------------------------|--|------|-----------------|--------|---|---|------------------------------------|
| Chen, 2016 (91) | Chen ZC, Wu SS, Su WY, Lin YC, Lee YH, Wu WH, Chen CH, Wen ZH. | 2016 | Taiwan | Inglés | Utilidad clínica. | Estudio experimental en modelo animal. Revela que el caparazón de <i>Haliotis diversicolor</i> o shijueming como opción terapéutica para tratar quemaduras de espesor total. Se observó una mejora de la cicatrización, inhibe la expresión de proteínas proinflamatorias. | Sin impacto |
| Sellimi, 2018 (92) | Sellimi S, Maalej H, Rekik DM, Benslima A, Ksouda G, Hamdi M, Sahnoun Z, Li S, Nasri M, Hajji M. | 2018 | Francia / Túnez | Inglés | Aplicación de apósitos derivados del colágeno marino para la cicatrización de heridas en estudios clínicos. | Ensayo clínico en modelo animal. El propósito de este estudio fue investigar la efectividad de una crema a base de alga parda (<i>Cystoseira barbata laminaran</i>) para la cicatrización de heridas de espesor total. Reveló una mejor deposición de colágeno y un aumento de la densidad vascular y de fibroblastos. | Sin impacto. |

| | | | | | | | |
|---|---|-------------|---------------|---------------|--|---|---------------------|
| <p>Shanmugapriya, 2018 ⁽⁹³⁾</p> | <p>Shanmugapriya K, Kim H, Saravana PS, Chun BS, Kang HW.</p> | <p>2018</p> | <p>Corea</p> | <p>Inglés</p> | <p>Aplicación de apósitos derivados del colágeno marino para la cicatrización de heridas en estudios clínicos.</p> | <p>Ensayo clínico en modelo animal.</p> <p>Se fabricó una película de nanocompuesto, quitosano-polivinilpirrolidona-bentonita para mejorar los procesos de cicatrización de heridas.</p> <p>El estudio confirmó una tasa de cicatrización rápida, menos cicatrices y una deposición abundante de colágeno y fibroblastos, con efecto antibacteriano.</p> | <p>Sin impacto.</p> |
| <p>Huang, 2015 ⁽⁹⁴⁾</p> | <p>Huang HN, Chan YL, Wu CJ, Chen JY.</p> | <p>2015</p> | <p>Taiwán</p> | <p>Inglés</p> | <p>Utilidad clínica.</p> | <p>Estudio experimental en modelo animal.</p> <p>El objetivo de este estudio fue caracterizar los péptidos de la tilapia del Nilo (<i>Oreochromis niloticus</i>) en la regulación del cierre de heridas y la proliferación de una línea celular de queratinocitos y una línea celular de fibroblastos.</p> <p>Tiene efectos antibacterianos y regula el sistema inmunológico innato.</p> | <p>Sin impacto.</p> |
| <p>Yu, 2018 ⁽⁹⁵⁾</p> | <p>Yu X, Guo L, Liu M,</p> | <p>2018</p> | <p>China</p> | <p>Inglés</p> | <p>Utilidad clínica.</p> | <p>Estudio experimental en modelo animal.</p> | <p>Sin impacto.</p> |

| | | | | | | | | |
|--------------------------------|--|------|--------|--------|---|---|---|--|
| | Cao X, Shang S, Liu Z, Huang D, Cao Y, Cui F, Tian L. | | | | | | El objetivo de este estudio fue mejorar la actividad antibacteriana con la fabricación de una membrana de biopolímero quitosano–colágeno (crustáceos) / órgano – montmorillonita de la <i>Callicarpa nudiflora</i> como apósito de heridas. | |
| Yang, 2019 ⁽⁹⁶⁾ | Yang F, Qin X, Zhang T, Lin H, Zhang C. | 2019 | China | Inglés | Utilidad clínica. | Estudio experimental en modelo animal. Tuvo como objetivo observar los efectos de los péptidos moleculares pequeños del manto de la <i>Pinctada martensii</i> para promover la curación de heridas cutáneas. Los resultados muestran su potencial de desarrollo y utilización en la cicatrización de heridas en la piel. | Sin impacto. | |
| Ferrario, 2020 ⁽⁹⁷⁾ | Ferrario C, Rusconi F, Pulaj A, Macchi R, Landini P, Paroni M, Colombo G, Martinello T, Melotti L, Gomiero C, | 2020 | Italia | Inglés | Aplicación de apósitos derivados del colágeno marino para la cicatrización de heridas en estudios clínicos. | Ensayo clínico en modelo animal. Se fabricaron andamios bicapa (2D, 3D) similares a la piel (capa epidérmica y dérmica respectivamente) a base de colágeno del erizo marino (<i>Paracentrotus lividus</i>), actúan como barrera contra la | Sin impacto. | |

| | | | | | | | |
|-----------------------------|---|------|-------|--------|---|---|--------------|
| | Candia Carnevali MD, Bonasoro F, Patruno M, Sugni M. | | | | | infiltración bacteriana y favorece la infiltración de fibroblastos. Los resultados muestran su potencial para el desarrollo y utilización en la medicina regenerativa de tejidos. | |
| Fatemi, 2021 (98) | Fatemi MJ, Garahgheshlagh SN, Ghadimi T, Jamili S, Nourani MR, Shafiri AM, Saberi M, Amini N, Sarmadi VH, Yazdi SY. | 2021 | Irán | Inglés | Aplicación de apósitos derivados del colágeno marino para la cicatrización de heridas en estudios clínicos. | Ensayo clínico en modelo animal. El propósito del estudio se fue investigar el efecto del gel de colágeno-quitosano extraído de la piel del <i>Scomberomorus guttatus</i> y de los camarones en el tratamiento de quemaduras de segundo grado. El gel de quitosano-colágeno representó una mayor eficacia en comparación con la sulfadiazina de plata en la cicatrización de heridas por quemaduras. | Sin impacto. |
| Feki, 2019 (99) | Feki A, Bardaa S, Hajji S, Ktari N, Hamdi M, Chabchoub N, Kallel R, | 2019 | Túnez | Inglés | Aplicación de apósitos derivados del colágeno marino para la cicatrización de heridas en | Ensayo clínico en modelo animal. Este estudio evaluó la compatibilidad entre las propiedades fisicoquímicas, antioxidantes y morfológicas | Sin impacto. |

| | | | | | | | |
|---------------------------------|---|------|--------|--------|-----------------------|---|---|
| | Boudawara T, Nasri M, Ben Amara I. | | | | estudios clínicos. | del polisacárido extraído del alga marina roja (<i>Falkenbergia rufolanosa</i>) y los posibles efectos en la cicatrización de heridas. Justifica la fabricación de películas biodegradables como un potente biomaterial antioxidante y su aplicación para la regeneración de tejidos. | |
| Lin, 2021 ⁽¹⁰⁰⁾ | Lin H, Zheng Z, Yuan J, Zhang C, Cao W, Qin X. | 2021 | China | Inglés | Utilidad clínica. | Estudio experimental en modelo animal. Tuvo como objetivo investigar la actividad de cicatrización de heridas de los péptidos de colágeno derivados del <i>Sipunculus nudus</i> , los resultados indicaron que podía acelerar la cicatrización de las heridas e inhibir la formación de cicatrices. Reduce la inflamación y mejora la deposición y recombinación de colágeno. | Sin impacto. |
| Huang, 2017 ⁽¹⁰¹⁾ | Huang HN, Pan CY, Wu HY, Chen JY. | 2017 | Taiwan | Inglés | Utilidad clínica. | Estudio experimental en modelo animal. Este informe demuestra que el péptido antimicrobiano (AMP) Epinecidina-1 cicatriza de | Journal Citation Reports. Año JCR: 2016 |

| | | | | | | | |
|-------------------------------|--|------|-------|--------|---|--|--|
| | | | | | | <p>forma eficaz las lesiones por quemaduras por calor infectadas con MRSA (<i>Staphylococcus aureus resistente a la meticilina</i>). Los resultados muestran que el biomaterial Epi-1 cicatriza mediante un aumento de la proliferación de células epiteliales, la vascularización y la formación de colágeno y controla la sepsis mediada por infección por MRSA en cerdos.</p> | <p>Categoría de JCR: CELL BIOLOGY, ONCOLOGY.</p> <p>Rango: 48/190 – 44/217</p> <p>Cuartil: Q2 – Q1</p> <p>Factor de impacto sin autocitas de la revista: 5.168</p> <p>Factor de impacto de 5 años: 5.312</p> |
| Kavitha, 2019 (102) | Kavitha N, Karunya TP, Kanchana S, Mohan K, Sivaramakrishnan R, Uthra S, Kapilan K, Yuvaraj D, Arumugan M. | 2019 | India | Inglés | Utilidad clínica. | <p>Estudio experimental en modelo animal.</p> <p>Se desarrolló un hidrogel a base de alginato de sodio a partir del alga parda <i>Turbinaria conoides</i> para aplicaciones biomédicas.</p> <p>La formulación actúa como un microfilm de cicatrización de heridas con propiedades antiinflamatorias y liberación sostenida del fármaco.</p> | Sin impacto. |
| Xia, 2017 (103) | Xia G, Liu Y, Tian M, Gao P, | 2017 | China | Inglés | Aplicación de apósitos derivados del colágeno | <p>Ensayo clínico en modelo animal.</p> | Sin impacto. |

| | | | | | | | |
|--|--|------|-------------|--------|---|---|---|
| | Bao Z, Bai X, Yu X, Lang X, Hu S, Chen X. | | | | marino para la cicatrización de heridas en estudios clínicos. | Se desarrollo un apósito de hidrogel compuesto con bigotes de quitina para el tratamiento de heridas crónicas. | |
| | | | | | | Los resultados demostraron una mejora de la reepitelización, la deposición de colágeno y la angiogénesis. | |
| Langasco, 2017 ⁽¹⁰⁴⁾ | Langasco R, Cadeddu B, Formato M, Lepedda AJ, Cossu M, Giundechi P, Pronzato R, Rassu G, Manconi R, Gavini E. | 2017 | Italia | Inglés | Utilidad clínica. | Estudio experimental en modelo animal. Se diseño un sistema para la administración tópica de fármacos derivado del esqueleto de colágeno natural de esponjas marinas (<i>Poriferia</i>) de cuatro especies, porque combina las propiedades curativas de la cisteína con las ventajas de la red del colágeno / proteoglicano, que actúa absorbiendo el exceso de exudado de la herida mientras se libera el fármaco. | Sin impacto. |
| Chandika, 2015 ⁽⁴⁷⁾ | Chandika P, Ko SC, Oh GW, Heo SY, Nguyen VT, Jeon YJ, | 2015 | Corea / USA | Inglés | Utilidad clínica. | Estudio experimental en modelo animal. Se diseño un andamio de esponja compuesto por colágeno / alginato / | Journal Citation Reports. Año JCR: 2019 |

Lee B,
Jang CH,
Kim G,
Park WS,
Chang W,
Choi IW,
Jung WK.

quitooligosacáridos aislados del lenguado de aceituna (*Paralichthys olivaceus*) que puede usarse para la regeneración del tejido cutáneo.

Categoría de JCR:
BIOCHEMISTRY AND
MOLECULAR
BIOLOGY –
CHEMISTRY, APPLIED
– POLYMER SCIENCE.

Rango: 51/297 –
10/71 – 9/89

Cuartil: Q1 – Q1 – Q1

Factor de impacto sin
autocitas de la revista:
5.162

Factor de impacto de
5 años: 5.137

Do
Nascimento,
2012 ⁽¹⁰⁵⁾

Do
Nascimento
LG,
Carneiro RF,
da Silva SR,
da Silva BR,
Vassiliepe F,
Carneiro VA,
do Nascimento
KS,
Saker S,
da Silva VA,
Porto AL,
Cavada BS,
Sampaio AH,

2012

Brasil

Inglés

Utilidad clínica.

Estudio experimental en
modelo animal.

Tuvo como objetivo evaluar el potencial curativo de la lectina aislada del alga roja marina *Bryothamnion seaforthii*.

Sugiere su aplicación para el tratamiento de heridas agudas debido a la presencia de colágeno en la dermis y la presencia activa de anexos de la piel.

Sin impacto.

| | | | | | | | |
|-------------------------------|---|------|----------|--------|-------------------|--|---------------------|
| | Teixeira EH, Nagano CS. | | | | | | |
| Lindner, 2015 (106) | Lindner HB, Felmly LM, Demcheva M, Seth A, Norris R, Bradshaw AD, Vournakis J, Muise RC. | 2015 | Alemania | Inglés | Utilidad clínica. | Estudio experimental en modelo animal. Evaluó una nueva nanofibra derivada de un polisacárido de una diatomea marina (pGlcNAc), da como resultado una cicatriz más pequeña de la herida que ha aumentado la resistencia a la tracción y la elasticidad, actividades antibacterianas, respuestas inmunitarias innatas, alineación adecuada de fibroblastos y una mayor organización del colágeno. | Sin impacto. |
| Tian, 2021 (107) | Tian MP, Zhang AD, Yao YX, Chen XG, Liu Y. | 2021 | China | Inglés | Utilidad clínica. | Estudio experimental en modelo animal. Desarrollan un adhesivo tisular derivado de mejillones e hidrogel de hidroxibutilquitosano como matriz de cultivo 3D para la cicatrización de heridas. Este adhesivo podría servir como apósito avanzado para facilitar la reparación y regeneración de tejidos. | Sin impacto. |

| | | | | | | | |
|--|---|------|-------|--------|---|---|--------------|
| | | | | | | Mejóro la cicatrización hasta el cierre completo al promover la deposición de colágeno e inhibir la infección y la inflamación in vivo. | |
| Qianqian, 2021 ⁽¹⁰⁸⁾ | Qianqian O, Songzhi K, Yongmei H, Xianghong J, Sidong L, Puwang L, Hui L. | 2021 | China | Inglés | Aplicación de apósitos derivados del colágeno marino para la cicatrización de heridas en estudios clínicos. | <p>Ensayo clínico en modelo animal.</p> <p>Se prepararon hidrogeles compuestos de péptidos de piel de tilapia del Nilo / nanohidroxiapatita / quitosano para el tratamiento de quemaduras.</p> <p>Los nuevos hidrogeles demostraron excelentes actividades antimicrobianas contra <i>Escheherichia coli</i> y <i>Staphylococcus aureus</i>, así como citocompatibilidad en células endoteliales.</p> <p>Promueven la regeneración epitelial y dérmica.</p> | Sin impacto. |
| Chandika, 2021 ⁽¹⁰⁹⁾ | Chandika P, Oh GW, Heo SY, Kim SC, Kim TH, Kim MS, Jung WK. | 2021 | Corea | Inglés | Utilidad clínica. | <p>Estudio experimental en modelo animal.</p> <p>Se fabricaron nuevos andamios nanofibrosos bicapa compuestos de colágeno de pescado y poli (ϵ-caprolactona) para el</p> | Sin impacto. |

| | | | | | | | |
|-------------------------------|---|------|-------|--------|---|---|---|
| | | | | | | desarrollo de un implante de ingeniería tisular para la cicatrización de heridas de espesor total. | |
| Zhang, 2021 (110) | Zhang D, Ouyang Q, Hu Z, Lu S, Quan W, Li P, Chen Y, Li S. | 2021 | China | Inglés | Utilidad clínica. | <p>Estudio experimental en modelo animal.</p> <p>Se estudió la aplicación de un hidrogel a base de quitosano (péptido de ostra) en la cicatrización de heridas y se evaluó su bioseguridad.</p> <p>Inhibe la agregación de células inflamatorias y acelera la generación de fibras de colágeno y nuevos vasos sanguíneos d la herida.</p> <p>Se espera que el hidrogel sea un apósito prometedor para la cicatrización de heridas.</p> | Sin impacto. |
| Michael, 2019 (111) | Michael S, Winters C, Khan M. | 2019 | USA | Inglés | Aplicación de apósitos derivados del colágeno marino para la cicatrización de heridas en estudios clínicos. | <p>Ensayo clínico en 51 pacientes con un total de 58 úlceras de pie diabético (UPD) de espesor total.</p> <p>El objetivo principal fue evaluar la eficacia del injerto de piel de pez acelular (Kerecis Omega-3) para el tratamiento de las UPD, calculando el área de</p> | <p>Journal Citation Reports.</p> <p>Año JCR: 2019</p> <p>Categoría de JCR: DERMATOLOGY, SURGERY.</p> <p>Rango: 54/68 – 154/210</p> |

| | | | | | | | |
|------------------------------|---|------|-------------------|--------|---|--|---|
| | | | | | | superficie total de la herida (cm ²) cicatrizada durante un período de 16 semanas. Este estudio y revisión de la literatura indicaron que el injerto de pescado estimula la cicatrización al permitir que la herida pase de una etapa de curación crónica a una aguda. | Cuartil: Q4 – Q3 Factor de impacto sin autocitas de la revista: 1.326 Factor de impacto de 5 años: 1.722 |
| Alam, 2019 (112) | Alam K, Jeffery SLA. | 2019 | Reino Unido / USA | Inglés | Aplicación de apósitos derivados del colágeno marino para la cicatrización de heridas en estudios clínicos. | Ensayo clínico en 10 pacientes que tenían injertos de piel de espesor parcial por quemaduras fueron tratados con xenoinjertos de piel de bacalao intacta (Kerecis Omega-3 burn). Se observó tanto el efecto analgésico que producía como los tiempos medios relativamente cortos hasta la reepitelización, la incidencia de infección fue nula. No hubo reacciones adversas. El manejo de la piel del pez fue fácil de aplicar. | Journal Citation Reports. Año JCR: 2019 Categoría de JCR: MEDICINE, GENERAL AND INTERNAL. Rango: 119/165 Cuartil: Q3 Factor de impacto sin autocitas de la revista: 1.025 Factor de impacto de 5 años: 1.223 |
| Badois, 2019 (113) | Badois N, Bauër P, Cheron M, Hoffmann C, | 2019 | Francia | Inglés | Aplicación de apósitos derivados del colágeno | Ensayo clínico en 21 pacientes tratados con xenoinjertos de piel de bacalao intacta (Kerecis Omega-3 | Journal Citation Reports. Año JCR: 2019 |

| | | | | | | | |
|------------------------------|--|------|----------|--------|---|--|---|
| | Nicodeme M, Choussy O, Lesnik M, Poitrine FC, Fromantin I. | | | | marino para la cicatrización de heridas en estudios clínicos. | <i>wound</i>), que eran operados para la reconstrucción con colgajo libre radial de antebrazo para heridas de cabeza y cuello. Sugieren un estudio más amplio que incluya una estimación del costo general y una evaluación de distintos tipos de heridas. | Categoría de JCR: DERMATOLOGY. Rango: 41/68 Cuartil: Q3 Factor de impacto sin autocitas de la revista: 1.798 Factor de impacto de 5 años: 2.021 |
| Subhan, 2021 (114) | Subhan F, Hussain Z, Tauseef I, Shehzad A, Wahid F. | 2021 | Pakistán | Inglés | Aplicación de apósitos derivados del colágeno marino para la cicatrización de heridas en estudios clínicos. | Revisión sistemática. Esta revisión se centra en resumir la función del colágeno de pescado para aplicaciones biomédicas. Se analizan los recientes avances sobre sus diversas aplicaciones en la cicatrización de heridas, la ingeniería y regeneración de tejidos, la administración de fármacos y el cultivo celular. | Sin impacto. |
| Ge, 2020 (115) | Ge B, Wang H, Li J, Liu H, Yin Y, Zhang N, | 2020 | China | Inglés | Aplicación de apósitos derivados del colágeno marino para la cicatrización | Ensayo clínico en modelo animal. Se prepararon hidrogeles de colágeno de piel de tilapia del | Journal Citation Reports. Año JCR: 2019 |

| | | | | | | | |
|--------------------------------|------------------------|------|-------|--------|----------------------------------|---|---|
| | Qin S. | | | | de heridas en estudios clínicos. | <p>Nilo (<i>Oreochromis niloticus</i>) para apósitos para heridas.</p> <p>Los experimentos de cicatrización de la piel y el análisis patológico mostraron que el apósito para heridas de hidrogeles de colágeno podría acelerar la curación de heridas producidas por quemaduras profundas de segundo grado y la generación de nuevos apéndices cutáneos, que se pueden utilizar para el tratamiento de heridas refractarias.</p> | <p>Categoría de JCR: CHEMISTRY, MEDICINAL.</p> <p>Rango: 16/61</p> <p>Cuartil: Q2</p> <p>Factor de impacto sin autocitas de la revista: 4.073</p> <p>Factor de impacto de 5 años: 4.877</p> |
| Abinaya, 2019 ⁽¹¹⁶⁾ | Abinaya M, Gayathri M. | 2019 | India | Inglés | Utilidad clínica. | <p>Estudio experimental en modelo animal.</p> <p>El principal objetivo del estudio fue desarrollar un material biopolimérico natural para mejorar la cicatrización de heridas mediante la inhibición de la formación de biopelículas en la superficie.</p> <p>Diseñan un colágeno biodegradable natural compuesto por la piel del <i>Scomberomorus lineolatus</i> con propiedades antibiofilm.</p> | <p>Journal Citation Reports.</p> <p>Año JCR: 2019</p> <p>Categoría de JCR: BIOCHEMISTRY, MOLECULAR BIOLOGY - CELL BIOLOGY.</p> <p>Rango: 88/297 – 73/195</p> <p>Cuartil: Q2 – Q2</p> |

| | | | | | | | |
|---------------------------------------|--------------------------------------|------|------------------------|--------|--|--|--|
| | | | | | | | Factor de impacto sin autocitas de la revista: 4.237 |
| | | | | | | | Factor de impacto de 5 años: 3.771 |
| Zhou, 2017 ⁽⁵⁴⁾ | Zhou T, Sui B, Mo X, Sun J. | 2017 | China | Inglés | Utilidad clínica. | Estudio experimental en modelo animal. Este estudio desarrolló un tipo de nanofibras de colágeno derivado de la tilapia del Nilo, que tenían la capacidad de inducir la regeneración de la piel con una resistencia a la tracción y una actividad antibacteriana adecuadas. Es un biomaterial fácilmente disponible y económico, sugieren la posibilidad de usarse como apósito funcional para heridas cutáneas. | Journal Citation Reports. Año JCR: 2019 Categoría de JCR: NANOSCIENCE, NANOTECHNOLOGY – PHARMACOLOGY, PHARMACY. Rango: 33/103 – 24/271 Cuartil: Q2 – Q1 Factor de impacto sin autocitas de la revista: 5.115 Factor de impacto de 5 años: 5.166 |
| Woodrow, 2019 ⁽¹¹⁷⁾ | Woodrow T, Chant T, Chant H. | 2019 | Reino Unido / Islandia | Inglés | Aplicación de apósitos derivados del colágeno marino para la cicatrización | Ensayo clínico en 8 pacientes con diabetes tratados con injertos de piel de bacalao intacta (Kerecis Omega-3) tras cirugía del antepié. | Journal Citation Reports. Año JCR: 2019 |

| | | | | | | | |
|-------------------------------|---|------|----------------|--------|---|--|--|
| | | | | | de heridas en estudios clínicos. | Demuestran que el injerto de piel tiene el potencial de disminuir el tiempo de cicatrización en este grupo de pacientes y como tratamiento complementario de las heridas de pie diabético. Sugieren ensayos más amplios que incluya una evaluación de distintos tipos de heridas. | Categoría de JCR: DERMATOLOGY. Rango: 41/68 Cuartil: Q3 Factor de impacto sin autocitas de la revista: 1.798 Factor de impacto de 5 años: 2.021 |
| Krichen, 2018 (118) | Krichen F, Ghliissi Z, Abdallah RB, Kallel R, Martinez O, Gómez MC, Sila A, Boudawara T, Sahnoun Z, Bougatef A. | 2018 | España / Túnez | Inglés | Aplicación de apósitos derivados del colágeno marino para la cicatrización de heridas en estudios clínicos. | Ensayo clínico en modelo animal. Tuvo como objetivo evaluar la cicatrización de heridas y los efectos antiinflamatorios in vivo de los glicosaminoglicanos de las pieles del tiburón sabueso liso (<i>Mustelus mustelus</i>) y el pez ballesta gris (<i>Balistes capriscus</i>) en fórmula de gel. Los resultados muestran una regeneración tisular avanzada, caracterizada por la presencia de un estrato bien organizado tanto de la dermis como de la epidermis. | Journal Citation Reports. Año JCR: 2019 Categoría de JCR: BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY – CHEMISTRY, APPLIED – POLYMER SCIENCE. Rango: 51/297 – 10/71 – 9/89 Cuartil: Q1 – Q1 – Q1 Factor de impacto sin autocitas de la revista: 5.162 |

| | | | | | | | |
|--------------------------------|--|------|--------|--------|-------------------|---|--|
| | | | | | | | Factor de impacto de 5 años: 5.137 |
| Elbially, 2020 (119) | Elbially ZI, Atiba A, Abdelnaby A, Al-Hawary II, Elshestay A, El-Serehy HA, Abdel MM, Fadl SE, Assar DH. | 2020 | Egipto | Inglés | Utilidad clínica. | <p>Estudio experimental en modelo animal.</p> <p>Evaluó la capacidad del extracto de colágeno derivado de la piel de tilapia del Nilo para mejorar la cicatrización de heridas cutáneas e investigo sus mecanismos.</p> <p>Los resultados sugieren que el extracto de tilapia promueve el proceso de cicatrización, atribuido al efecto estimulante en el reclutamiento y activación de macrófagos para producir factores de crecimiento quimiotácticos, proliferación de fibroblastos y angiogénesis.</p> | <p>Journal Citation Reports.</p> <p>Año JCR: 2019</p> <p>Categoría de JCR: VETERINARY SCIENCES.</p> <p>Rango: 32/141</p> <p>Cuartil: Q1</p> <p>Factor de impacto sin autocitas de la revista: 1.835</p> <p>Factor de impacto de 5 años: 2.179</p> |
| Karoud, 2020 (120) | Karoud W, Ghlissi Z, Krichen F, Kallel R, Bougatef H, Zarai Z, Boudawara T, Sahnoun Z, Sila A, Bougatef A. | 2020 | Túnez | Inglés | Utilidad clínica. | <p>Estudio experimental en modelo animal.</p> <p>El objetivo de esta investigación fue evaluar las propiedades biológicas del aceite de la cabeza de merluza (<i>Merluccius merluccius</i>) así como su composición lipídica.</p> | <p>Journal Citation Reports.</p> <p>Año JCR: 2019</p> <p>Categoría de JCR: DERMATOLOGY - NURSING en la edición SSCI - nursing en la edición SCIE.</p> |

| | | | | | | | |
|--|--|------|----------|--------|---|---|--|
| | | | | | | Los resultados demostraron que el aceite de la merluza favorece la cicatrización de heridas y potencia los efectos antiinflamatorios. | Rango: 30/68 – 8/121 - 8/123 Cuartil: Q2 – Q1 - Q1 Factor de impacto sin autocitas de la revista: 2.41 Factor de impacto de 5 años: 2.338 |
| Baldursson, 2015 ⁽¹²¹⁾ | Baldursson BT, Kjartansson H, Konrádsdóttir F, Gudnason P, Sigurjonsson GF, Lund SH. | 2015 | Islandia | Inglés | Aplicación de apósitos derivados del colágeno marino para la cicatrización de heridas en estudios clínicos. | Ensayo clínico en 81 voluntarios con 162 heridas de 4 mm de espesor total en el antebrazo tratadas con matriz dérmica acelular de piel de bacalao (<i>Kerecis Omega-3</i>) para comparar con la matriz extracelular de la submucosa del intestino delgado porcino. Demuestran que las heridas tratadas con matriz acelular de piel de pescado cicatrizaron más rápido. Los resultados del estudio sobre estas heridas agudas de espesor total podrían aplicarse a las úlceras del pie diabético y otras heridas crónicas de espesor total, y el tiempo de curación más corto para el grupo tratado con piel de pescado | Journal Citation Reports. Año JCR: 2019 Categoría de JCR: DERMATOLOGY - SURGERY. Rango: 51/68 – 145/210 Cuartil: Q3 – Q3 Factor de impacto sin autocitas de la revista: 1.38 Factor de impacto de 5 años: 1.599 |

| | | | | | | | |
|-------------------------------|---------------------------------|------|----------|--------|---|--|---|
| | | | | | | podría influir en las decisiones del tratamiento | |
| Yang, 2016 (122) | Yang CK, Polanco TO, Lantis JC. | 2016 | Islandia | Inglés | Aplicación de apósitos derivados del colágeno marino para la cicatrización de heridas en estudios clínicos. | Ensayo clínico en 18 pacientes con dificultad para cicatrizar y en tratamiento con una matriz dérmica acelular de piel de bacalao (Kerecis Omega-3), ya comercializado. El principal objetivo fue evaluar el porcentaje del área de cierre de la herida y el dolor. Sugiere ser un prometedor sustituto de la matriz extracelular de la piel, complementario en el tratamiento de las heridas. | Journal Citation Reports. Año JCR: 2019 Categoría de JCR: DERMATOLOGY - SURGERY. Rango: 54/68 – 154/210 Cuartil: Q4 – Q3 Factor de impacto sin autocitas de la revista: 1.326 Factor de impacto de 5 años: 1.722 |
| Seifert, 2014 (123) | Seifert AW, Maden M. | 2014 | USA | Inglés | Utilidad clínica. | Revisión sistemática. Trata los mecanismos que regulan la cicatrización de heridas humanas sin cicatrices y la capacidad intrínseca de la nueva epidermis para regenerar apéndices utilizando diferentes organismos animales, parece ser la base de la divergencia entre la | Sin impacto. |

| | | | | | | | |
|---------------------------------------|---|------|----------|--------|---|---|---|
| | | | | | | cicatrización sin cicatrices y la persistencia de una cicatriz. | |
| Pal, 2016 ⁽⁴⁵⁾ | Pal P, Srivastava PK, Dadhich P, Das B, Maity PP, Moulik D, Dhara S. | 2016 | India | Inglés | Utilidad clínica. | <p>Estudio experimental en modelo animal.</p> <p>En este estudio se explora la efectividad de la esponja de colágeno como sustituto dérmico, derivada de la carpa mrigal (<i>Cirrhinus cirrhosus</i>).</p> <p>Muestra la aceleración de la cicatrización de espesor total con la aplicación de la esponja.</p> | <p>Journal Citation Reports.</p> <p>Año JCR: 2019</p> <p>Categoría de JCR: BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY – CHEMISTRY, APPLIED – POLYMER SCIENCE.</p> <p>Rango: 51/297 – 10/71 – 9/89</p> <p>Cuartil: Q1 – Q1 – Q1</p> <p>Factor de impacto sin autocitas de la revista: 5.162</p> <p>Factor de impacto de 5 años: 5.137</p> |
| Kirsten, 2018 ⁽¹²⁴⁾ | Kirsten N, Herberger K, Augustin M, Tigges W, Behrendt C, Heidemann F, Debus ES, Diener H. | 2018 | Alemania | Alemán | Aplicación de apósitos derivados del colágeno marino para la cicatrización de heridas en estudios clínicos. | <p>Series de casos.</p> <p>El Grupo de Investigación para la Atención Médica Primaria recopilan productos y practicas reales sobre el manejo de heridas, incluida la matriz dérmica del bacalao (<i>Gadus morhua</i>).</p> | <p>Journal Citation Reports.</p> <p>Año JCR: 2019</p> <p>Categoría de JCR: SURGERY.</p> <p>Rango: 194/210</p> |



| | | | | | | | |
|-----------------------------|---|------|----------|--------|-------------------|---|---|
| Gomes, 2015 (125) | Gomes SR, Rodrigues G, Martins GG, Roberto MA, Mafra M, Henriques CM, Silva JC. | 2015 | Portugal | Inglés | Utilidad clínica. | <p>Estudio experimental en modelo animal.</p> <p>Compara el rendimiento de las esferas de nanofibras electrohiladas de tres polímeros diferentes en relación con la interacción célula andamio y promoción de la cicatrización de heridas. Un poliéster (policaprolactona, PCL), una proteína (gelatina de piel de pescado de agua fría) y un polisacárido (quitosano).</p> <p>Los armazones de quitosano tuvieron mayor impacto en el proceso de curación al disminuir el grado de contracción de la herida y mejorar la producción de neodermis y la reepitelización de la herida.</p> | <p>Journal Citation Reports.</p> <p>Año JCR: 2019</p> <p>Categoría de JCR: MATERIALS SCIENCE, BIOMATERIALS.</p> <p>Rango: 8/38</p> <p>Cuartil: Q1</p> <p>Factor de impacto sin autocitas de la revista: 5.88</p> <p>Factor de impacto de 5 años: 5.364</p> |
|-----------------------------|---|------|----------|--------|-------------------|---|---|

Cuartil: Q4

Factor de impacto sin autocitas de la revista: 0.752

Factor de impacto de 5 años: 0.615

| | | | | | | | |
|--------------------------------------|---|-------------|----------------|---------------|--|---|---|
| <p>Laila, 2011 (126)</p> | <p>Laila L, Febriventi F, Salhimi SM, Baie S.</p> | <p>2011</p> | <p>Malasia</p> | <p>Inglés</p> | <p>Aplicación de apósitos derivados del colágeno marino para la cicatrización de heridas en estudios clínicos.</p> | <p>Ensayo clínico en modelo animal. Se aisló el extracto de Haruan (Channa striatus), se formuló en un sistema de aerosol que puede producir una película para el vendaje de heridas. La fórmula de aerosol es efectiva y segura para su aplicación tanto en incisiones como en heridas por quemaduras.</p> | <p>Journal Citation Reports. Año JCR: 2019 Categoría de JCR: DERMATOLOGY - SURGERY. Rango: 22/68 – 53/210 Cuartil: Q2 – Q2 Factor de impacto sin autocitas de la revista: 2.825 Factor de impacto de 5 años: 2.748</p> |
| <p>Jalali, 2019 (127)</p> | <p>Jalali S, Fereidoni M, Shahri NM, Lari R.</p> | <p>2019</p> | <p>Irán</p> | <p>Inglés</p> | <p>Aplicación de apósitos derivados del colágeno marino para la cicatrización de heridas en estudios clínicos.</p> | <p>Ensayo clínico en modelo animal. Tuvo como objetivo investigar los efectos del pescado Rutilo del mar Negro (<i>Rutilus frisii kutum</i>), extracto de la matriz de la vejiga natatoria tratada con ácido hialurónico para la reparación de heridas cutáneas.</p> | <p>Journal Citation Reports. Año JCR: 2019 Categoría de JCR: DERMATOLOGY. Rango: 41/68 Cuartil: Q3</p> |

| | | | | | | | |
|--|---|------|--------|--------|-------------------|---|--|
| | | | | | | El estudio indica su uso como un apósito biológico en la cicatrización de heridas. | Factor de impacto sin autocitas de la revista: 1.798 Factor de impacto de 5 años: 2.021 |
| Ramanathan, 2015 ⁽¹²⁸⁾ | Ramanathan G, Singaravelu S, Raja MD, Sivagnanam UT. | 2015 | India | Inglés | Utilidad clínica. | Estudio experimental en modelo animal. Se sintetizó un apósito para heridas, tridimensional (3D) altamente interconectado con una integridad estructural mejorada a partir de colágeno de la piel de <i>Arothon stellatus</i> para aplicaciones de ingeniería de tejidos. | Journal Citation Reports. Año JCR: 2019 Categoría de JCR: MICROSCOPY. Rango: 5/10 Cuartil: Q2 Factor de impacto sin autocitas de la revista: 1.726 Factor de impacto de 5 años: 1.891 |
| Cruz, 2018 ⁽¹²⁹⁾ | Cruz MA, Araujo TA, Avanzi IR, Parisi JR, de Andrade ALM, Renno ACM. | 2018 | Brasil | Inglés | Utilidad clínica. | Revisión sistemática. El propósito de este estudio fue realizar una revisión de la literatura de los efectos del colágeno de diferentes especies marinas en el proceso de cicatrización del tejido cutáneo utilizando | Journal Citation Reports. Año JCR: 2018 Categoría de JCR: BIOTECHNOLOGY AND APPLIED, MICROBIOLOGY – MARINE AND |

| | | | | | | | |
|--|-----------------------------|------|-------|--------|-------------------|--|--|
| | | | | | | modelos experimentales de heridas cutáneas. | FRESHWATER BIOLOGY. Rango: 64/162 – 18/108 Cuartil: Q2 – Q1 Factor de impacto sin autocitas de la revista: 2.798 Factor de impacto de 5 años: 3.0 |
| Chandika, 2015 ⁽¹³⁰⁾ | Chandika P, Ko SC, Jung WK. | 2015 | Corea | Inglés | Utilidad clínica. | Revisión sistemática. Esta revisión resume el proceso de cicatrización de heridas, las propiedades de las macromoléculas de organismos marinos y la participación de estas moléculas en las aplicaciones de regeneración del tejido cutáneo. | Journal Citation Reports. Año JCR: 2019 Categoría de JCR: BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY – CHEMISTRY, APPLIED – POLYMER SCIENCE. Rango: 51/297 – 10/71 – 9/89 Cuartil: Q1 – Q1 – Q1 Factor de impacto sin autocitas de la revista: 5.162 |

| | | | | | | | |
|--------------------------------|--|------|------------------|--------|-------------------|---|---|
| | | | | | | | Factor de impacto de 5 años: 5.137 |
| Mellotti, 2021 (131) | Melotti L, Martinello T, Perazzi A, Lacopetti I, Ferrario C, Sugni M, Sacchetto R, Patruno M. | 2021 | Italia | Inglés | Utilidad clínica. | <p>Estudio experimental en modelo animal.</p> <p>Se trata de un estudio preliminar, tuvo como objetivo describir la aplicación de un andamio similar a la piel a base de colágeno extraído de desechos de comida de erizo de mar (<i>Paracentrotus lividus</i>), para tratar heridas experimentales en un animal grande.</p> <p>Los resultados observados (menor inflamación, mejor reepitelización y desarrollo adecuado de una dermis madura y de anexos cutáneos). Sugieren su utilidad como biomaterial en la cicatrización.</p> | <p>Journal Citation Reports.</p> <p>Año JCR: 2017</p> <p>Categoría de JCR: VETERINARY SCIENCES.</p> <p>Rango: 14/85</p> <p>Cuartil: Q1</p> <p>Factor de impacto sin autocitas de la revista: 1.431</p> <p>Factor de impacto de 5 años: 1.654</p> |
| Wang, 2020 (132) | Wang SF, Wang XH, Neufurth M, Tolba E, Schepler H, Xiao SC, Schroder HC, Muller WEG. | 2020 | Alemania / China | Inglés | Utilidad clínica. | <p>Estudio experimental en modelo animal.</p> <p>Se preparó la fabricación de un apósito biomimético para heridas que imita la matriz extracelular, consiste en una matriz de hidrogel compuesta</p> | <p>Journal Citation Reports.</p> <p>Año JCR: 2019</p> <p>Categoría de JCR: BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY –</p> |

| | | | | | | | |
|----------------------------|---|------|-------|--------|-------------------|--|--|
| | | | | | | de alginato marino no oxidado y oxidado con peryodato. | CHEMISTRY, MULTIDISCIPLINARY. |
| | | | | | | Los resultados demostraron que los hidrogeles de gelatina de alginato pueden proporcionar una matriz regenerativamente activa adecuada para la cicatrización de heridas para posibles aplicaciones in vivo. | Rango: 142/297 – 10/71 – 70/177 Cuartil: Q2 – Q2 Factor de impacto sin autocitas de la revista: 3.267 Factor de impacto de 5 años: 3.589 |
| Fang, 2020 (133) | Fang Q, Yao ZX, Feng LB, Liu T, Wei SK, Xu PC, Guo R, Cheng B, Wang XL. | 2020 | China | Inglés | Utilidad clínica. | Estudio experimental. Se preparan andamios compuestos de quitosano y gelatina con la adición del antibiótico ciprofloxacina. Se observó que los armazones compuestos preparados aceleraron la cicatrización de heridas, la reepitelización y la deposición de colágeno. Tiene actividad proinflamatoria. Puede servir como un apósito multifuncional para la cicatrización de heridas con inmersión al agua de mar. | Journal Citation Reports. Año JCR: 2019 Categoría de JCR: BIOCHEMISTRY AND MOLECULAR BIOLOGY – CHEMISTRY, APPLIED – POLYMER SCIENCE. Rango: 51/297 – 10/71 – 9/89 Cuartil: Q1 – Q1 – Q1 Factor de impacto sin autocitas de la revista: 5.162 |

| | | | | | | | |
|---|---|------|-------|--------|-------------------|--|---|
| | | | | | | | Factor de impacto de 5 años: 5.137 |
| Andryukov, 2020 ⁽¹³⁴⁾ | Andryukov BG, Besednova NN, Kuznetsova TA, Zaporozhets TS, Ermakova SP, Zvyagintseva TN, Chingizova EA, Gazha AK, Smolina TP. | 2020 | Rusia | Inglés | Utilidad clínica. | Revisión sistemática. El objetivo de esta revisión es resumir la información disponible sobre las tecnologías modernas de apósitos para heridas basadas en polisacáridos derivados de algas, incluidas las implementadas con éxito en productos comerciales. | Journal Citation Reports. Año JCR: 2019 Categoría de JCR: MEDICINE, RESEARCH AND EXPERIMENTAL - PHARMACOLOGY, FARMACY. Rango: 30/139 – 36/271 Cuartil: Q1 – Q1 Factor de impacto sin autocitas de la revista: 4.717 Factor de impacto de 5 años: - |
| Hao, 2020 ⁽¹³⁵⁾ | Hao YP, Zhao WW, Zhang LY, Zeng X, Sol ZY, Zhang DM, Shen PL, | 2020 | China | Inglés | Utilidad clínica. | Estudio experimental. En este estudio se prepararon esponjas compuestas biofuncionales mediante el acoplamiento de alginato y quitosano con fucoidan. | Journal Citation Reports. Año JCR: 2019 |

| | | | | | | | |
|---|---|------|-------|--------|-------------------|--|--|
| | Li ZX, Han YT, Li PF, Zhou QH. | | | | | Muestra mejores resultados hemostáticos y antibacterianos, y promueve el cierre de las heridas de espesor total. Favorece la epitelización y la formación de colágeno en la dermis, promueve la regeneración del folículo piloso, mejora la vascularización y reduce la inflamación. | <p>Categoría de JCR: MATERIALS SCIENCE, MULTIDISCIPLINARY.</p> <p>Rango: 59/314</p> <p>Cuartil: Q1</p> <p>Factor de impacto sin autocitas de la revista: 6.289</p> <p>Factor de impacto de 5 años: 6.214</p> |
| Veeraperumal , 2020 ⁽¹³⁶⁾ | Veeraperumal S, Qui HM, Zeng SS, Yao Wz, Wang BP, Liu Y, Cheong KL. | 2020 | China | Inglés | Utilidad clínica. | <p>Estudio experimental.</p> <p>Se evaluó la actividad de cicatrización de heridas de fracciones de polisacáridos del alga roja (<i>Gracilaria lemaneiformis</i>).</p> <p>Promueve la proliferación y la migración celular durante la cicatrización de heridas de queratinocitos humanos.</p> | <p>Journal Citation Reports.</p> <p>Año JCR: 2019</p> <p>Categoría de JCR: CHEMISTRY, APPLIED - CHEMISTRY, ORGANIC – POLYMER SCIENCE.</p> <p>Rango: 3/71 – 2/57 – 4/89</p> <p>Cuartil: Q1 – Q1 – Q1</p> <p>Factor de impacto sin autocitas de la revista: 7.182</p> |

| | | | | | | | |
|---|--|------|--------|--------|-------------------|--|--|
| | | | | | | | Factor de impacto de 5 años: 6.89 |
| Summa, 2017 (137) | Summa M, Russo D, Penna I, Margaroli N, Bayer IS, Bandiera T, Athanassiou A, Bertorelli R. | 2017 | Italia | Inglés | Utilidad clínica. | <p>Estudio experimental en modelo animal.</p> <p>El objetivo fue caracterizar la biocompatibilidad in vitro y la eficacia de un material polimérico compuesto de alginato de sodio y povidona yodada en heridas de espesor total.</p> <p>Combina las propiedades de cicatrización de heridas de los alginatos con las propiedades bactericidas y fungicidas del complejo de povidona yodada, proporcionando una liberación antiséptica controlada.</p> <p>Los resultados demuestran ser biocompatibles y aceleran el cierre de la herida.</p> | <p>Journal Citation Reports.</p> <p>Año JCR: 2019</p> <p>Categoría de JCR: PHARMACOLOGY, FARMACY.</p> <p>Rango: 40/271</p> <p>Cuartil: Q1</p> <p>Factor de impacto sin autocitas de la revista: 4.604</p> <p>Factor de impacto de 5 años: 4.912</p> |
| Naderi Gharehgheshlag, 2021 (138) | Naderi Gharehgheshlag S, Fatemi MJ, Jamili S, Nourani MR, Shafiri AM, Saberi M, Amini N, | 2021 | Irán | Inglés | Utilidad clínica. | <p>Estudio experimental en modelo animal.</p> <p>Investiga el potencial del colágeno extraído de <i>Rutilus kutum skin</i> en combinación con quitosano (gel de colágeno-quitosano) para la cicatrización in vivo de heridas</p> | <p>Journal Citation Reports.</p> <p>Año JCR: 2019</p> <p>Categoría de JCR: BIOCHEMISTRY, MOLECULAR BIOLOGY.</p> |

| | | | | | | | |
|-----------------------|--|------|-------|--------|---|---|--|
| | Ganji F. | | | | | <p>por quemaduras de segundo grado.</p> <p>Los resultados mostraron una mayor epitelización, deposición de colágeno, acumulación de células de fibroblastos y la formación de vasos y una disminución en la infiltración de células inflamatorias en comparación con la pomada de sulfadiazina de plata.</p> | <p>Rango: 260/297</p> <p>Cuartil: Q4</p> <p>Factor de impacto sin autocitas de la revista: 1.5</p> <p>Factor de impacto de 5 años: 1.381</p> |
| Ragini, 2020 (139) | Ragini B, Shree Rama M, Shaukat Ali SR, Siva S. | 2020 | India | Inglés | Aplicación de apósitos derivados del colágeno marino para la cicatrización de heridas en estudios clínicos. | <p>Ensayo clínico en modelo animal.</p> <p>Tuvo como objetivo investigar los efectos de la fabricación de un apósito a base de colágeno derivado de la piel de la carpa <i>Labeo catla</i> y quitosano para cerrar heridas sin dejar cicatriz.</p> <p>El estudio indica su uso como un nuevo apósito para la cicatrización de heridas debido a su actividad antibacteriana y antiinflamatoria, biocompatibilidad in vitro y la alta resistencia a la tracción y el alargamiento.</p> | Sin impacto. |

| | | | | | | | |
|---|---|-------------|--------------|---------------|--|--|---|
| <p>Iswariya, 2018 ⁽¹⁴⁰⁾</p> | <p>Iswariya S, Velswamy P, Uma TS</p> | <p>2018</p> | <p>India</p> | <p>Inglés</p> | <p>Utilidad clínica.</p> | <p>Estudio experimental. Trata sobre el aislamiento y caracterización del colágeno del pez globo (<i>Lagocephalus inermis</i>). Señalan rasgos característicos que son esenciales para las aplicaciones de apósitos para heridas. Indican que puede servir como fuente alternativa de colágeno de mamíferos.</p> | <p>Journal Citation Reports. Año JCR: 2019 Categoría de JCR: ENGINEERING, ENVIRONMENTAL – POLYMER SCIENCE. Rango: 30/53 - 31/89 Cuartil: Q3 – Q2 Factor de impacto sin autocitas de la revista: 2.572 Factor de impacto de 5 años: 2.622</p> |
| <p>Ramanathan, 2019 ⁽¹⁴¹⁾</p> | <p>Ramanathan G, Singaravelu S, Muthukumar T, Thyagarajan S, Rathore HS, Sivagnanam UT, Perumal PT.</p> | <p>2019</p> | <p>India</p> | <p>Inglés</p> | <p>Aplicación de apósitos derivados del colágeno marino para la cicatrización de heridas en estudios clínicos.</p> | <p>Ensayo clínico en modelo animal. Se fabricó una película de colágeno de la piel del pez <i>Arothron stellatus</i> combinado con un extracto bioactivo obtenido de la calabaza <i>Coccinia grandis</i> y el fármaco Ciprofloxacino. Los resultados muestran un aumento de síntesis de</p> | <p>Journal Citation Reports. Año JCR: 2019 Categoría de JCR: MATERIALS SCIENCE, BIOMATERIALS – POLYMER SCIENCE. Rango: 31/38 - 40/89 Cuartil: Q4 – Q2</p> |

| | | | | | | | |
|---|--|------|---------|--------|---|---|--|
| | | | | | | colágeno y de la reepitelización de la herida. | Factor de impacto sin autocitas de la revista: 1.982 Factor de impacto de 5 años: 1.854 |
| Matsumoto, 2011 ⁽¹⁴³⁾ | Matsumoto Y, Ikeda K, Yamaya Y, Yamashita K, Saito T, Hoshino Y, Koga T, Enari H, Suto S, Yotsuyanagi T. | 2011 | Japón | Inglés | Aplicación de apósitos derivados del colágeno marino para la cicatrización de heridas en estudios clínicos. | Ensayo clínico en modelo animal. Desarrollan una esponja de colágeno y elastina derivada del salmón (<i>Oncorhynchus keta</i>) como dermis artificial. Indican que puede ser un sustituto de los colágenos derivados de mamíferos. | Journal Citation Reports. Año JCR: 2019 Categoría de JCR: MEDICINE, RESEARCH AND EXPERIMENTAL. Rango: 119/139 Cuartil: Q4 Factor de impacto sin autocitas de la revista: 1.429 Factor de impacto de 5 años: 1.273 |
| Vigneswari, 2016 ⁽⁴⁴⁾ | Vigneswari S, Murugaiyah V, Kaur G, Abdul Khalil HPS, Amirul AA. | 2016 | Malasia | Inglés | Aplicación de apósitos derivados del colágeno marino para la cicatrización de heridas en | Ensayo clínico en modelo animal. Desarrollo de un injerto de péptidos de colágeno obtenidos de las escamas de pescado como posible apósito para heridas. | Sin impacto. |

| | | | | | | | |
|-------------------------------------|--|------|----------------|--------|---|---|--------------|
| | | | | | estudios clínicos. | El apósito tuvo un efecto significativo sobre la proliferación celular y las contracciones de la herida, favoreciendo el cierre de la herida. | |
| Ullah, 2018 ⁽⁴⁶⁾ | Ullah S, Zainol I, Chowdhury SR, Fauzi MB. | 2018 | Malasia | Inglés | Aplicación de apósitos derivados del colágeno marino para la cicatrización de heridas en estudios clínicos. | Ensayo clínico en modelo animal. Se desarrollaron e investigaron el efecto de varias composiciones de quitosano / colágeno de la Tilapia del Nilo (<i>Oreochromis niloticas</i>) / glicerina sobre la morfología, la resistencia mecánica, la bioestabilidad y la citocompatibilidad de los andamios. El colágeno de pescado facilitaba la proliferación y la adhesión celular. | Sin impacto. |
| Zhang, 2017 ⁽¹⁴²⁾ | Zhang J, Sun Y, Yan Z, Wei B, Xu C, ÉI L, Oliveira LPC, Wang H. | 2017 | China / Brasil | Inglés | Utilidad clínica. | Estudio experimental. Se desarrollaron estructuras fibrosas de colágeno derivadas del pescado que podría conducir a la producción masiva de matrices de colágeno alineadas y posibilidades futuras para | Sin impacto. |

| | | | | | | diferentes aplicaciones en ingeniería de tejidos. | |
|---|--|------|--------|--------|-------------------|--|--------------|
| El-Rashidy, 2015 ⁽⁴⁸⁾ | El-Rashidy AA, Gad A, Abu-Hussein AEHG, Habib S, Badr NA, Hashem AA. | 2015 | Egipto | Inglés | Utilidad clínica. | Estudio experimental. El objetivo de este estudio fue extraer purificar, caracterizar y realizar una evaluación biológica preliminar del colágeno de tipo I de escamas de tilapia egipcia del Nilo. Los resultados muestran que las escamas de tilapia del Nilo pueden ser una fuente eficaz de extracción del colágeno que podría utilizarse como un biomaterial potencial en aplicaciones biomédicas. | Sin impacto. |
| Li, 2017 ⁽⁵⁰⁾ | Li Q, Mu L, Zhang F, Sun Y, Chen Q, Xie C, Wang H. | 2017 | China | Inglés | Utilidad clínica. | Estudio experimental , en modelo animal. Fabricación de un nuevo andamio de colágeno de pescado como sustituto de la duramadre, demuestra su capacidad para su uso en el campo de la ingeniería de tejidos. Reduce la inflamación y mejora la regeneración del tejido. | Sin impacto. |

| | | | | | | | |
|--|--|-------------|--------------|---------------|--------------------------|---|---------------------|
| <p>Jana, 2016 ⁽⁵⁶⁾</p> | <p>Jana P, Mitra T, Selvaraj TKR, Gnanamani U, Kundu PP.</p> | <p>2016</p> | <p>India</p> | <p>Inglés</p> | <p>Utilidad clínica.</p> | <p>Estudio experimental, en modelo animal.</p> <p>Prepararon una película de andamio de goma guar injertada con etilendiamina y colágeno de escamas de pescado combinado con el fármaco ceftazidima para la aplicación de cicatrización de heridas.</p> <p>Los resultados revelan la biocompatibilidad de la película y la inhibición de la proliferación bacteriana contra los organismos <i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Pseudomonas aeruginosa</i>.</p> | <p>Sin impacto.</p> |
| <p>Muthukumar, 2014 ⁽⁵⁷⁾</p> | <p>Muthukumar T, Prabu P, Gosh K, Sastry TP.</p> | <p>2014</p> | <p>India</p> | <p>Inglés</p> | <p>Utilidad clínica.</p> | <p>Estudio experimental.</p> <p>En este estudio se prepararon esponjas porosas de colágeno utilizando escamas de pescado barramundi (<i>Lates calcarifer</i>) y se incorporó con mupirocina y extractos de <i>Macrotyloma uniflorum</i> por separado para conferir actividad antimicrobiana a las esponjas.</p> <p>Los resultados demuestran ser biocompatibles para probarse</p> | <p>Sin impacto.</p> |

| | | | | | | | |
|---------------------------|---|------|-------|--------|-------------------|---|--|
| | | | | | | como materiales de vendaje para quemaduras / heridas, inicialmente en animales pequeños. | |
| Wang, 2011 (58) | Wang Y, Zhang CL, Zhang Q, Li P. | 2011 | China | Inglés | Utilidad clínica. | <p>Estudio experimental.</p> <p>Tuvo como objetivo evaluar las propiedades antibacterianas y la biocompatibilidad de membranas nanofibras electrohiladas compuestas por péptidos de colágeno de escamas de pescado y quitooligosacáridos, para determinar su potencial para su uso como apósitos para heridas.</p> <p>Los resultados mostraron una buena biocompatibilidad in vitro, actividad antibacteriana y mejoró la proliferación de fibroblastos.</p> | <p>Journal Citation Reports.</p> <p>Año JCR: 2019</p> <p>Categoría de JCR: NANOSCIENCE, NANOTECHNOLOGY - PHARMACOLOGY, FARMACY.</p> <p>Rango: 33/103 – 24/271</p> <p>Cuartil: Q2 – Q1</p> <p>Factor de impacto sin autocitas de la revista: 5.115</p> <p>Factor de impacto de 5 años: 5.166</p> |
| Hu, 2017 (51) | Hu Z, Yang P, Zhou C, Li S, Hong P. | 2017 | China | Inglés | Utilidad clínica. | <p>Estudio experimental, en modelo animal.</p> <p>Caracterizaron los péptidos de colágeno marino de la piel de tilapia del Nilo (<i>Oreochromis niloticus</i>).</p> | Sin impacto. |

| | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|---|--|
| | | | | | | En los experimentos de escaldado profundo de espesor parcial en conejos, indicaron que podría mejorar el proceso de cicatrización de heridas. | |
|--|--|--|--|--|--|---|--|

TABLA 2. Reportes incluidos en la revisión sistemática.