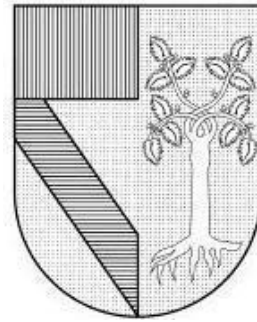


UNIVERSIDAD PANAMERICANA

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



“EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DE PIEL DE PESCADO EN
COMPARACIÓN CON TRATAMIENTOS ESTÁNDAR EN EL TIEMPO Y
LA CICATRIZACIÓN EN PACIENTES CON HERIDAS CRÓNICAS:
REVISIÓN DE ALCANCE”

TESINA

QUE PRESENTA

**KARLA MARÍA OLIVERA CRUZ
NEFTALÍ VILLEGAS RUIZ**

PARA OBTENER EL GRADO DE:

**MAESTRA(O) EN TERAPIA DE HERIDAS, ESTOMAS Y
QUEMADURAS**

DIRECTOR:

Dr. Manuel Abraham Gómez Martínez

CO-DIRECTOR:

MTHEQ Blanca Estela López Hernández

Ciudad de México a 14 de Diciembre del 2024.

Gracias Dios porque todo procede de ti, es por ti y para ti... Romanos 11:36

Mi mas sincera gratitud a mis tutores Maestra Blanca Estela Lopez Hernández y Dr. Manuel Abraham Gómez Martínez cuya dirección y comentarios constructivos han sido pilares para el enriquecimiento y consolidación de este proyecto.

Especialmente a mi amada esposa Rocio, por su fe inmutable en mi potencial y por estar siempre presente con una palabra de ánimo en las decisiones más desafiantes, por supuesto a mis hijas Hanna y Jael por su amor y paciencia durante este proceso que, aunque es algo personal sin duda impactara en sus vidas.

NEFTALÍ VILLEGAS RUIZ

El Señor es mi fuerza y mi escudo; mi corazón en él confía; de él recibo ayuda. Mi corazón salta de alegría, y con cánticos le daré gracias. (Salmo 28:7).

Gracias al Dr. Manuel Abraham Gómez Martínez por impulsar este proyecto, su gran paciencia en la enseñanza, por ser gran amigo y mentor; a la Mtra. Blanca Estela López Hernández por su apoyo y guía. A la Mtra. María José González Mier por ser la primera Mtra. y amiga dentro de este proyecto tan importante, por motivarme a estudiar y enseñarme tanto. Y a la Mtra. María Alejandra Bonilla de Jesús por todo su apoyo, cariño y enseñanza en el camino.

A mis padres, Mario y Mónica, quienes me han apoyado en cada paso del camino, me han formado con amor y educación. Gracias por cuidarme, su apoyo incondicional y enseñarme a no rendirme en mis sueños, para ser mejor persona y profesional.

A mis Tíos, Alicia y Jesús, quienes me enseñaron a ser paciente y ser resiliente. Gracias por brindarme fuerza, sabiduría y acompañarme en todo momento del camino. A mi hermana, Natalia gracias por sabiduría y cariño.

A mi Tía Lety, mi Tío Víctor y mi prima Fer, quienes me apoyan incondicionalmente y me ayuda a ser mejor. Gracias por ser siempre mi lugar de paz y apoyo. A mis abuelos, Eli y Rafa, por estar conmigo. Gracias por su apoyo y cariño.

Al Dr. Salcedo por creer en mí y ser mi tutor desde el pregrado y a la Mtra Laura por ser una segunda Madre y amiga, por enseñarme y apoyarme en este camino tan importante.

KARLA MARÍA OLIVERA CRUZ

ÍNDICE

| | | |
|------------|------------------------------------|----|
| I. | Resumen..... | 3 |
| II. | Marco teórico | 4 |
| III. | Planteamiento del problema..... | 21 |
| IV. | Justificación..... | 22 |
| V. | Hipótesis | 23 |
| VI. | Objetivo e hipótesis..... | 23 |
| VI.I | Objetivo general | 23 |
| VI.II | Objetivos específicos..... | 23 |
| VII. | Material y métodos..... | 24 |
| VII.I | Tipo y diseño..... | 24 |
| VII.II | Criterios de selección | 24 |
| | VII.II. I Inclusión | 24 |
| | VII.II. II Exclusión..... | 24 |
| VII.II.III | Descripción de las variables | 25 |
| VIII. | Método | 25 |
| X. | Resultados | 29 |
| XII. | Conclusiones..... | 32 |
| XIII. | Bibliografía | 33 |

I. Resumen

Marco teórico: La piel de pescado está ascendiendo como una alternativa prometedora para la cicatrización de heridas crónicas debido a su composición rica en omega-3, colágeno y selenio. Estos componentes promueven la modulación de la inflamación, la regeneración tisular y la protección antioxidante, factores clave en el manejo y control de heridas complejas como úlceras diabéticas y venosas.

Objetivo: Evaluar la eficacia de la piel de pescado en comparación con tratamientos estándar para optimizar el tiempo y la calidad de cicatrización en heridas crónicas, identificando los mecanismos bioquímicos subyacentes a sus efectos beneficiosos.

Resultados: La evidencia existente sugiere que la piel de pescado mejora significativamente la cicatrización, reduciendo la inflamación y favoreciendo la regeneración tisular. Entre los principales moduladores de inflamación el omega-3 regula esta respuesta, por su parte el colágeno contribuye a la cohesión y elasticidad del tejido regenerado, mientras que el selenio protege contra el estrés oxidativo. En comparación con terapias convencionales, este biomaterial presenta ventajas en tiempos de recuperación y calidad del cierre de heridas, además de propiedades antimicrobianas. No obstante, se requieren estudios clínicos adicionales para validar su uso en protocolos estandarizados.

Palabras clave: Piel de pescado, cicatrización, heridas crónicas, colágeno, omega-3.

II. Marco teórico

La cicatrización de la piel es un tema de preocupación , siendo sus complicaciones de las causas más importancia han tenido respecto a la morbilidad y mortalidad en el inmenso mundo las úlceras crónicas (UC). En este marco, las UC pueden producirse por diversos factores, entre los cuales destacan la Diabetes Mellitus (DM), Neuropatía periférica, la inmovilidad, la presión, la arteriosclerosis, las infecciones y/o la insuficiencia venosa.¹

De acuerdo con la Conferencia Nacional de Consenso sobre las Úlceras de Extremidad Inferior (C.O.N.U.E.I.) en el 2018 , el mencionar “ulcera crónica” conlleva una redundancia, debido a que el propio concepto de ulcera está indicando cronicidad; es decir, una ulcera es la “herida que se ha cronificado”.²

Las úlceras crónicas (HC) las podemos definir como lesiones que ocurrieron en la piel con muy poca tendencia a la cicatrización, mientras que se siga manteniendo el factor detonante que la inicia o genera. (Samaniego y Palomar , 2020).³ En este sentido las úlceras con mayor prevalencia son generadas por insuficiencia venosa, úlceras por presión y enfermedad del pie relacionada con la diabetes.⁴

En esta revisión estaremos abordando UC de tres diferentes etiologías, las cuales son: Úlceras por presión, ulcera venosa y enfermedad del pie relacionada con la diabetes.

Datos que el Grupo Nacional para el estudio y Asesoramiento en Úlceras Por Presión y Heridas Crónicas (GNEAUPP) nos proporciona, indican que alrededor de un 1% de la población en el mundo tiene una herida con dificultad y retardo en el tiempo de cicatrización, teniendo costos que oscilan entre 2% y 4% correspondientes a los gastos sanitarios. (2024)⁵

En otro estudio publicado en México, reveló que las heridas agudas y las úlceras crónicas están conformando un importante problema de salud pública que afecta directamente en la calidad de vida de los pacientes que las desarrollan e impacta de gran manera en el gasto económico para el Sistema Nacional de Salud.(2018)⁶ Así mismo, en EUA un estudio reveló que las heridas que no están cicatrizando dentro del periodo esperado, representan una de las mayores cargas económicas para ese país, como consecuencia se gasta alrededor de \$50.000 millones anualmente. (2022)⁷

Úlceras Por Presión (UPP)

Se entiende como ulcera por presión la lesión o lesiones de origen isquémico, a nivel de piel y tejidos subyacentes con pérdida de sustancia cutánea.⁷ La causa de esta es la presión o cizalla, que existe de manera continua entre dos planos duros, siendo la exposición de la prominencia ósea del individuo y el otro la superficie externa o dispositivo sobre la que se apoye, la intensidad y frecuencia va a depender, en gran medida de duración, magnitud y dirección de las fuerzas y además de factores como el microclima y los relacionados con la persona.

El mecanismo por el cual se produce una UPP es por una deficiente irrigación sanguínea en una zona debido a una causa externa: la presión, es así, que los vasos son ocluidos por aplastamiento y como consecuencia existe una hipoperfusión en los tejidos. De esta forma, el nivel de daño va a depender directamente de la cantidad de presión y tiempo que persista expuesto el individuo a la misma, también se verán involucrados otros elementos intrínsecos como extrínsecos del paciente.⁸

Actualmente, en los pacientes que están hospitalizados, las úlceras por presión (UPP) resultan ser una complicación habitual, las cuales suceden con frecuencia en pacientes con estancias prolongadas y enfermos de gravedad. En países desarrollados la prevalencia esta entre 5 y 12% con tendencia a incrementar a 20%.⁹

A nivel nacional la prevalencia total es del 12.92% y prevalencia media de 20.07%.(2018) ¹⁰ En un estudio reciente en España , se encontró que la incidencia de UPP secundarias al decúbito prono (DP) es también muy elevada, existiendo mucha variabilidad en incidencia de UPP entre hospitales, la localización y la duración media de horas por cada episodio. (2023) ¹¹

Tratamiento

1. Mantener piel hidratada, seca y limpia
2. Uso de Ácidos Grasos Hiperóxigenados en aplicación tópica cada 8 horas, únicamente en el área perilesional
3. Utilizar superficies especiales de manejo de presión. Aunque no sustituye los cuidados y la movilización al paciente.
4. Alivio de presión con cambios posturales cada 2-3 horas, para evitar anoxia e isquemia.
5. Es así como aumenta la viabilidad en tejidos blandos y mantenemos la úlcera en condiciones para su cicatrización. ^{12,13}

Úlceras Venosas

Se entiende como úlcera venosa a la pérdida de la integridad tisular debido al aumento de la presión venosa de retorno, debido a que las válvulas de las venas de los miembros pélvicos no impulsan adecuadamente la sangre al corazón, en consecuencia, la sangre se almacena en las venas y así, acumula presión. De no existir tratamiento, el aumento de la presión y el exceso de líquido inician la formación de una herida.¹²

La insuficiencia venosa se clasifica en primaria o secundaria, siendo la primaria la insuficiencia venosa, y la secundaria trombosis venosa profunda o flebitis.

Generalmente aparecen el tercio distal del miembro pélvico, son de progresión lenta, con frecuencia no son dolorosas si no están infectadas, tienen bordes irregulares, de forma ovalada y exudado amarillo y el tejido perilesional se encuentra con lesiones cutáneas: dermatitis ocre o hiperqueratosis.

En 1994 en el “American Venous Forum” se consensuó la Clasificación CEAP (Clinic-Etiology-Anatomy-phatofisiology) cuya finalidad es describir y determinar el nivel y estadio de las complicaciones que se presentan en esta patología, donde en el estadio VI se manifiesta una úlcera activa, tal como se muestra a continuación en la imagen 1 a nivel maleolar. ¹⁴



Imagen 1. Úlcera Venosa Categoría VI CEAP. Guía de práctica clínica. Grupo de heridas crónicas. Manejo y tratamiento de úlceras de extremidades inferiores. Generalitat de catalunya. Departament de Salut 2020.

Es necesario remarcar la importancia de identificar el estado arterial del paciente, sobre todo en miembros pélvicos para establecer un tratamiento, donde es de suma importancia identificar los pulsos pedios, tibiales, poplíteos y femorales aunado a ello realizar una prueba de Índice Tobillo Brazo (ITB). Ya que si queremos una cicatrización se requiere de angiogénesis y de no existir un buen aporte sanguíneo por la presencia de una isquemia prolongada será ineficaz cualquier tratamiento tópico empleado.

Así bien, en el ITB los valores normales tienen que oscilar entre 0.8 y 1.3; cuando este se encuentra por encima del valor $>1,30$ se categoriza como no compresibles (por calcificación arterial); si resulta inferiores a $<0,8$ se considera isquemia. ¹⁵

Una vez identificando que no existe compromiso arterial podemos realizar la terapia avanzada de heridas, con el desbridamiento adecuado y tratar la úlcera venosa con el Golden Estándar que es la terapia compresiva.

Las úlceras venosas son las más frecuentes de las lesiones en miembros pélvicos, en un estudio en España se identificó que representan entre el 75-80%. En otro estudio se encontró una incidencia de 2-5 casos por cada 1000 persona al año. Siendo su prevalencia es mayor en mujeres respecto a hombres, en una proporción de 7 a 10. Siendo la prevalencia poblacional es del 3-5% en población mayor a 65 años. (2018)¹⁶

México tiene una prevalencia de la enfermedad venosa de 71.3% y, de éstos, 1.3% presenta una úlcera activa. Predominando en mujeres que suele aparecer entre los 40 y 50 años. Así mismo, en Estados Unidos se calculó un número de 500 000 a 600 000 pacientes afectados y se estimó que ocasiona una pérdida de dos millones de días productivos al año. (2019) ¹⁷

Tratamiento

El tratamiento de las úlceras venosas se centra en mejorar la circulación sanguínea en las piernas y promover la cicatrización de la herida.

Considerando la compresión en base al ITB obtenido Usar medias de compresión o vendajes especiales ayuda a reducir la hinchazón y mejora el flujo sanguíneo.¹⁸

Enfermedad del pie relacionada con la diabetes

De acuerdo con la International Working Group on the Diabetic Foot 2023, la enfermedad del pie relacionada con la diabetes incluye al menos uno de los siguientes signos en el pie de alguien con DM diagnosticada o no: neuropatía periférica, arteriopatía periférica, infección, úlcera(s), neuroartropatía, gangrena o amputación.

En este marco, la ulceración del pie se considera como una de las complicaciones más graves de la diabetes, afectando la calidad de vida y soporte financiero de la persona con la úlcera y los sistemas de salud. ¹⁹

Existen tres factores que desarrollan el entorno clínico y determinan la conducta terapéutica, explicados por el consenso de La Conferencia Nacional De Consenso Sobre Las Úlceras De La Extremidad Inferior (CONUEI), ²⁰ los cuales son:

1. Factores predisponentes: polineuropatía, alteración en la sensibilidad dolorosa, vibratoria, termoalgésica, propioceptiva y táctil.
2. Factores desencadenantes:
 - Extrínsecos: lesiones
 - Intrínsecos: pie plano, dedos de garra, pie cavo, Hallux Valgus etc.
3. Factores agravantes: isquemia e infección ya que estos pueden determinar una buena o mala evolución de la UC o ser determinantes para una amputación de la extremidad.

Tal como se ha mencionado, en la Tabla 1 se muestra la etiología de las úlceras de enfermedad del pie relacionada con la diabetes ,la cual es multifactorial.

| Tabla 1. Etiología de úlcera en la enfermedad del pie relacionada con la diabetes | |
|---|----|
| Causas | % |
| Neuropatía periférica | 50 |
| Arteriopatía | 20 |
| Combinación de ambas | 30 |

Guía de práctica clínica. Grupo de heridas crónicas. Manejo y tratamiento de úlceras de extremidades inferiores. Generalitat de catalunya. Departament de Salut, España, 2020.

El método por el cual es posible cuantificar la presencia de neuropatía es la escala Escala signos de la Neuropathy Disability Score (NDS), esta valora la sensibilidad vibratoria, térmica, dolorosa y reflejo , lo que permite evaluar los signos de neuropatía sensitiva.

La sensibilidad se ve alterada respecto la valoración neuropática y ser una herida no dolorosa. En la imagen 2 mostramos una úlcera de este tipo.



Imagen 2. Úlcera neuropática. Guía de práctica clínica. Grupo de heridas crónicas. Manejo y tratamiento de úlceras de extremidades inferiores. Generalitat de catalunya. Departament de Salut 2020.

Isquémica: esta la podemos encontrar específicamente las zonas distales, exactamente en los dedos de los pies, son frías o de color blanquecino, sus bordes son irregulares, en su fondo podemos visualizar tejido necrótico o desvitalizado, si existe gangrena esta puede ser seca la cual tiene un aspecto negro o húmeda que presenta edema y exudado abundante.

Al realizar una valoración de la perfusión obtenemos un ITB <0.50 o un IDB <0.30 además de la ausencia de pulsos. Una característica muy clara es respecto a la sensibilidad ya que existe dolor aun en reposo. En la imagen 3 se muestra una úlcera isquémica.



Imagen 3. Úlcera isquémica. Guía de práctica clínica. Grupo de heridas crónicas. Manejo y tratamiento de úlceras de extremidades inferiores. Generalitat de catalunya. Departament de Salut 2020.

Mixta o Neuro isquémica: se encuentra en puntos de presión y donde roza el calzado, en el área plantar, en las cabezas de los metatarsianos, en la zona interdigital y dorso de los dedos, en el talón y arco del pie.

Al valorar una úlcera mixta observamos un aspecto plano con bordes irregulares, la piel esta fría y el fondo es necrótico, el grado de neuropatía va a influir en la sensibilidad respecto al dolor. Existe debilidad o incluso ausencia de pulsos si queremos evaluar la perfusión de la extremidad ya que puede haber venas colapsadas. En la imagen 4 vemos una muestra de este tipo de herida.



Imagen 4. Úlcera mixta. Guía de práctica clínica. Grupo de heridas crónicas. Manejo y tratamiento de úlceras de extremidades inferiores. Generalitat de catalunya. Departament de Salut 2020.

La OMS y la OPS destacan que 62 millones de personas en las América viven con Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2)²¹, así mismo que este número ha aumentado hasta en tres veces desde 1980 , estimando a que alcanzará la marca de 109 millones para el 2040, según el Diabetes Atlas (novena edición), esta prevalencia ha aumentado sobre todo en países de ingresos bajos y medianos.

Por otro lado, la Federación Internacional de Diabetes estimó, que aproximadamente 537 millones de adultos entre 20 y 79 años padecen Diabetes Mellitus (DM) a nivel mundial, lo cual representa el 10.5% total de la población y 3 de cada 4 adultos viven en países bajos ingresos. Se calcula así que para 2030 existirán 643 millones de personas con DM y para 2045, las proyecciones de FID revelan que 1 de cada 8 adultos, aproximadamente 783 millones, vivirá con DM, lo que supone un aumento del 46%.

De acuerdo con la CONUEI 2018 , existe una incidencia de 5 a 10 nuevos casos por cada 1000 pacientes diabéticos al año. Siendo la prevalencia global es de 15 a 25% y la prevalencia de amputación es del 14 al 20%.

Así , se reveló que después de 3 años de haber ocurrido una amputación, surgirá una nueva ulcera con una recurrencia de 79% y una mortalidad asociada de 70%, a los 5 años después de una amputación.²²

Tratamiento

Con base en lo estipulado por la IWGDF se tiene que aplicar descarga en el área afectada, de acuerdo con la biomecánica del paciente y a la zona de la lesión.

Valorar la piel perilesional, evitando complicaciones por mala gestión del exudado y protegiendo con productos barrera como emolientes hasta la piel más lejana.

En un lecho sucio, que no ha sido preparado es recomendable utilizar apósitos antimicrobianos que actúen sobre biofilm, por al menos 2 semanas y valorar.

Si existe infección se debe tomar cultivo para iniciar antibioterapia sistemática y aislar la bacteria causante.²³

Existen factores que se encuentran intrínsecamente relacionados con la manifestación de las patologías antes mencionadas, en la tabla 2 se puede observar cuales son:

| Tabla 2. Factores que interfieren en la cicatrización de una herida. | |
|--|--------------------------|
| Locales | Sistémicos |
| Trauma o lesión | Edad |
| Infección local | Estado Nutricional |
| Edema | Estado circulatorio |
| Isquemia / tejido necrótico | Enfermedades metabólicas |
| Radiaciones | Inmunosupresión |

| | |
|-------------------|---------------------------------|
| Hipoxia | Infección sistémica |
| Cuerpos extraños | Tabaco / alcohol |
| Exceso de exudado | Trastornos de tejido conjuntivo |
| Localización | Medicamentos |
| Deshidratación | |

Elaboración adaptada de M. Paniagua. Lesiones relacionadas con la dependencia: prevención, clasificación y categorización. Documento clínico 2020.

Cabe mencionar que para la elección de la terapéutica en úlceras crónicas una vez entendida la etiología debemos recordar el curso natural de la cicatrización para comprender el estancamiento en la fase inflamatoria que caracteriza una herida crónica.

En la cicatrización se encuentran involucradas diversos tipos de células como las citoquinas, colágeno, quimiocinas, factores de crecimiento, matriz extracelular, entre otras que son liberadas en las distintas fases de la cicatrización, tales son la hemostasia, inflamación, proliferación y remodelación tisular.^{24,25}

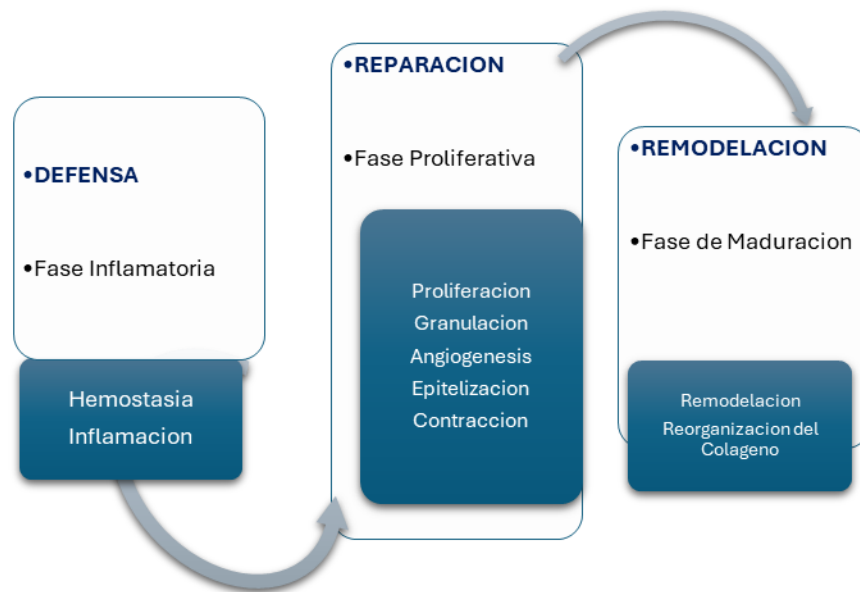
La regeneración y la reparación son procesos fisiológicos que utiliza el organismo para cerrar una herida, reparar funciones y mantener su supervivencia. Existe una diferencia entre estos mecanismos y es que mientras la regeneración se encarga de la recuperación anatómica en la reparación esta la recuperación funcional.²⁴

Así es, que en el mecanismo de cicatrización en el tejido existiera una respuesta linfoproliferativa la cual sera la responsable de remplazar a las células en los tejidos incapaces de regenerarse, y en la reparación se llevará a cabo por un depósito de matriz extra celular. Sin embargo, si persiste la lesión y la inflamación se cronifica, estas se generaran de modo simultáneo provocando de esta forma un depósito anormal de MEC que impedirá la propia cicatrización.²⁵

Estas fases de cicatrización están superpuestas entre si dando lugar a un proceso continuo y mediante este proceso debe existir un equilibrio en los mecanismos de reparación, ya que, si no es así podrían cronificarse la herida y/o aparecer cicatrices

hipertróficas . En la siguiente Tabla 3 se puede apreciar la correlación entre cada fase ²⁴:

Tabla 3. Correlación entre las fases de cicatrización.



Elaboración adaptada de M. Paniagua. e M. Paniagua. Lesiones relacionadas con la dependencia: prevención, clasificación y categorización. Documento clínico 2020.

Hemostasia

Su duración es corta llevándose a cabo entre los 5 y 10 minutos inmediatos a la lesión. Inicia la cascada de coagulación, provocada por la agregación plaquetaria en los vasos lesionados y es el momento donde se liberan factores de crecimiento y citoquinas, mientras este proceso ocurre, comienza la formación de matriz de fibrina la cual será un armazón temporal. ^{24,25}

Al ocurrir una lesión el flujo sanguíneo actúa dando un efecto de limpieza, y para prevenir una hemorragia se produce una vasoconstricción inicial.

En la siguiente imagen es posible observar la vasoconstricción y repliegue de los vasos sobre si mismos con lo cual disminuye su luz.

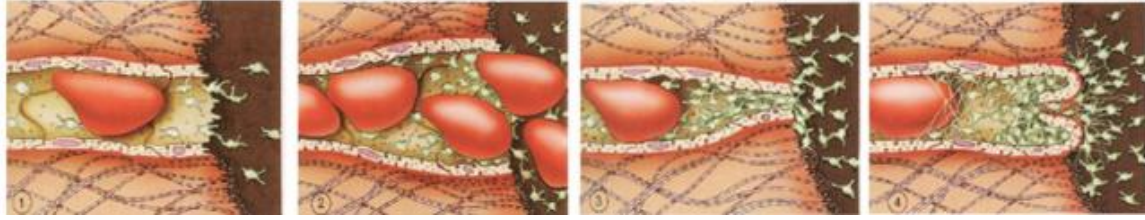


Imagen 2. Fase de Hemostasia. Recuperada de M. Paniagua. Lesiones relacionadas con la dependencia: prevención, clasificación y categorización. Documento clínico 2020.

Inflamación

Al existir una vasoconstricción de vasos lesionados continua una vasodilatación de vasos próximos a la herida así incrementa el flujo sanguíneo en la zona afectada lo cual conlleva una alza en el rango de temperatura alrededor de la lesión. También incrementa la permeabilidad capilar lo que permite que componentes como leucocitos y plaquetas lleguen a la herida, además de la salida de plasma fuera de los vasos lo que provoca edema.

Las metaloproteasas son producidas por bacterias, cuerpos extraños o tejido desvitalizado, y pueden crecer en desmedida afectando la función de las citoquinas y dando como resultado una ulcera crónica.^{24,25}

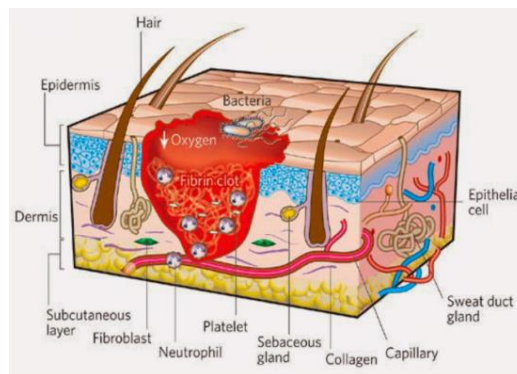


Imagen 3. Fase Inflamatoria. Recuperada de M. Paniagua. Lesiones relacionadas con la dependencia: prevención, clasificación y categorización. Documento clínico 2020.

Proliferación

Es la fase intermedia donde comienza la reparación y tiene lugar entre el 4° y 21° día. Dos días posteriores a la lesión se da la angiogénesis o neovascularización y también comienza la formación de tejido que rellenara la herida, el cual de inicio es un tejido de granulación, después continuara la epitelización que al avanzar provocan la contracción.

El tejido de granulación contiene células de diferentes tipos y funciones, una de ellas son los fibroblastos que tienen la responsabilidad de sintetizar la matriz extracelular (MEC) y el colágeno, es decir un tejido rico en colágeno es por causa de un tejido de granulación rico en células.

Las metaloproteinasas de la matriz son enzimas que son responsables de degradar gran parte de los componentes de la MEC. Existen diversos tipos de MMP, como la colagenasa intersticial o MMP-1, que es la más abundante; la MMP-8 y la MMP-13; y es su estructura química lo que las hace específicas para la degradación de componentes específicos de la MEC, es decir, la colagenasa es la encargada de mantener el equilibrio entre la síntesis y la degradación del colágeno, lo cual es importante para una cicatrización normal.²⁶

Continuamente , la contracción de la lesión se da gracias a fibroblastos diferenciados presentes en el tejido de granulación los cuales son similares a las células musculares denominándose miofibroblastos, pudiéndose lograr una contracción de los bordes en un 40% a un 80% durante este proceso, hasta de 0.75 mm por día.²⁴

Ya en la epitelización las células epiteliales avanzan desde el lecho de la herida con la finalidad de cubrirla y restablecer la barrera con el medio ambiente. ²⁴

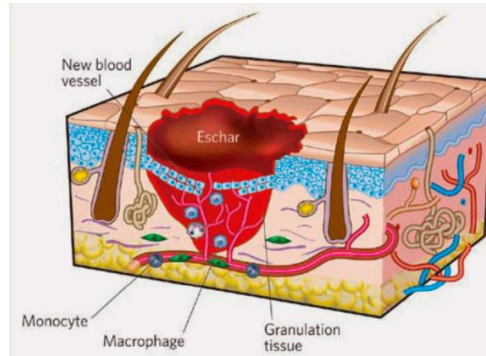


Imagen 4. Recuperada de M. Paniagua. Lesiones relacionadas con la dependencia: prevención, clasificación y categorización. Documento clínico 2020.

Maduración

También conocida como remodelación tisular, es la fase tardía que va de los 21 días hasta años. En esta etapa la fuerza con que la tracción de la herida se va a dar será de acuerdo con la cantidad presente de colágeno. Esta fase es de suma importancia y por lo tanto es fundamental el cruce y remodelación de colágeno, que da lugar a la contracción mecánica y por último la pigmentación del tejido.

De los cinco tipos de colágeno que existen, el tipo I y III son los predominante y de mayor relevancia en la piel.^{24,25}

Tal como se ha mencionado, desde la fase proliferativa se requiere la intervención de los fibroblastos y las células epiteliales para sintetizar el colágeno necesario en la reparación tisular de la herida y así, suministrando oxígeno y nutrientes se prepara el camino para que en la fase de remodelación o maduración el depósito de colágeno existente en los tejidos de como resultado un equilibrio entre la actividad colagenolítica del tipo III y la síntesis de colágeno tipo I durante el mecanismo dinámico de la cicatrización.²¹

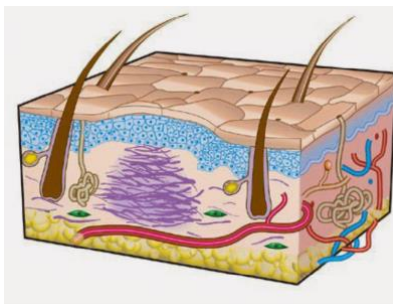


Imagen 5. Recuperada de M. Paniagua. Lesiones relacionadas con la dependencia: prevención, clasificación y categorización. Documento clínico 2020.

Resumiendo lo anterior, podemos entender la activación e intervención en la Tabla 4 de forma cronológica de cada tipo de célula durante el proceso de cicatrización de una herida.

Tabla 4. Cronología del mecanismo de Cicatrización.

| Fase | Hemostasia Inflamación | | Proliferación, Angiogénesis | | | | | | | | | | | Epitelización, Contracción y Remodelación | | | | | | | | | |
|-----------------|---------------------------|---|-----------------------------|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|---|----|----|----|----|----|----|----|--|--|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | | |
| Surge la Lesión | Plaquetas | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Neutrófilos | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Macrófagos | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Células Endoteliales | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Fibroblastos | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | Queratinocitos | | | | | | | | | |

Elaboración adaptada de Fuente: M. Paniagua. Lesiones relacionadas con la dependencia: prevención, clasificación y categorización. Documento clínico 2020.

Alteración en el proceso de cicatrización

Cuando una herida no cicatriza en el tiempo considerado como normal (4-6 semanas), se consideran que es crónica y por lo tanto siempre se cierran por segunda intención.²⁴

Con lo anterior se entiende que la cicatrización se lleva a cabo mediante un proceso complejo, dinámico y de influencia multifactorial; que resulta del equilibrio de los factores involucrados. Así pues, las etiologías posibles son múltiples, así como su desenlace, lo cual exige investigación sobre alternativas de tratamiento para coadyuvar al equilibrio celular durante el mecanismo de cicatrización.^{27,28}

Piel de pescado

En este marco, una de las alternativas menos estudiadas resulta ser la piel de pescado. Resulta ser que los componentes de la piel de pescado aumentan la activación de las citocinas antiinflamatoria.²⁹ Para entenderlo, debemos recordar que las citocinas son proteínas determinantes para regular el crecimiento y actividad

de células del sistema sanguíneo e inmunitario. Una vez son liberadas, envían señales al sistema inmunitario para activarlo ponerlo en alerta y cumplir con su función. ³⁰ Es decir, que el cuerpo necesita citocinas proinflamatorias para provocar inflamación en la zona de una herida.²⁹

Las citocinas entonces, afectan el aumento de todas las células sanguíneas y otras células que ayudan a las respuestas inmunitarias e inflamatorias del organismo. Un ejemplo específico de citocina sería la “quimiocina”, esta puede provocar que las células inmunitarias se dirijan hacia un objetivo específico. No obstante, las citocinas antiinflamatorias también deben activarse para que las citocinas proinflamatorias no provoquen una inflamación descontrolada, un hallazgo común en la alteración de la cicatrización.²⁹

Además, podemos encontrar distintos generos de quimiocinas, incluyendo “*interleucinas, interferones, factores de necrosis tumoral, y factores de crecimiento*”.³⁰ En este sentido, una clase de citocinas son las interleucinas que funcionan enviando señales químicas entre los glóbulos blancos. La interleucina-2 (IL-2) ayuda a que las células del sistema inmunitario crezcan y se multipliquen con mayor rapidez. ²⁹

Por otro lado, la IL-10 tiene actividades antiinflamatorias y entre ellas podemos encontrar la inhibición del TNF- α , de la IL-18 y de la metaloproteasa. Es decir, que entre sus principales funciones se encuentran la limitación y el "apagado final" de la inflamación de un huésped en respuesta al ataque de un patógeno. ³¹

Así bien, los ricos contenidos conocidos de omega-3, selenio y colágeno en la piel de pescado estimulan la cicatrización de heridas al inhibir los compuestos que intervienen en una inflamación excesiva durante la señalización de interleucinas.

De esta forma, las citocinas inflamatorias son afectadas directamente por el omega 3 presente en la piel de pescado por medio de la señalización contribuyendo en la formación de compuestos antiinflamatorios, es así como promueve y modula la respuesta inflamatoria.²⁹

También a través del Omega-3 al alterar la composición lipídica, unirse a los receptores de colágeno (a través de su propio colágeno) y modular las selenoproteínas (a través del selenio) regulan positivamente las vías Ras/Raf/MEK/ERK y PI3K al activar una molécula de EGFR o VEGFR, que tienen efectos directos en las vías proliferativas, apoptóticas y de diferenciación.²⁹ Así, se acelera la angiogénesis en el lecho de la herida, la migración y proliferación de células endoteliales.^{29,32}

En la última revisión realizada por la WOUND en Agosto 2024 (Basharat, Malik, et al), respaldan el hallazgo de que la piel de pescado es un candidato prometedor con un gran potencial para impulsar naturalmente el proceso de cicatrización de heridas en entornos clínicos.²⁹

Debemos tomar en cuenta, que el colágeno es la proteína que existe con mayor abundancia en organismos heterótrofos y forma parte de tejidos como la piel, hueso y tendones y su función primordial es mantener la estructura de tejidos además de mejorar la fuerza, resistencia y flexibilidad.

Anteriormente se obtenía colágeno de origen porcino y bovino, ahora se buscan nuevas fuentes debido al rechazo por creencias religiosas y a las enfermedades bovinas que pueden pasar a los humanos. En este marco, el colágeno de piel de pescado y sus beneficios se pueden aprovechar debido a que es mejor absorbido por la piel humana que cualquier otro animal.³²

Una de las alternativas para el tratamiento de úlceras crónicas es la piel de pescado, la cual se está considerando como una opción prometedora debido a su perfil bioquímico único.³²

El colágeno es fundamental como componente de la matriz extracelular, es clave durante la creación de tejido nuevo y para el desarrollo de una estructura tisular organizada, actuando sobre los receptores de colágeno y la proliferación celular.

Tal como se ha mencionado, la falta de oxígeno y la infección son dos factores que afectan directamente el proceso de cicatrización retasándola, es así como el

colágeno promueve elasticidad y resistencia del tejido, estos dos componentes son críticos en la recuperación de úlceras crónicas.

Otro elemento esencial con el que cuenta la piel de pescado es el selenio, ya este regula la acción de las selenoproteínas modulando el estrés oxidativo y en la defensa antioxidante.

En la fase de proliferación y regeneración tisular el selenio juega un papel muy importante favoreciendo la señalización de IL-10 y otras vías celulares como Ras/Raf/MEK/ERK y PI3K además de reducir o evitar la acumulación de especies reactivas de oxígeno que dañan el tejido y el mecanismo de cicatrización.

El trabajar en conjunto con estos biomecanismos que se encuentran en la piel de pescado da la oportunidad de ser una alternativa terapéutica potencial y superar los tratamientos convencionales debido a que además de ofrecer una respuesta completa en las fases de cicatrización actúa reduciendo la inflamación como beneficio extra.²⁹

III. Planteamiento del problema

El proceso de cicatrización de heridas es complejo y se divide en varias fases; entre ellas, la fase inflamatoria juega un papel crucial, ya que es donde comienza la reparación del tejido y donde la cicatrización puede estancarse, llevando a la formación de heridas crónicas cuando la inflamación persiste o se intensifica. La inflamación prolongada o desregulada en el sitio de la herida dificulta el avance hacia las fases de proliferación y remodelación, lo que hace esencial encontrar estrategias que puedan controlar y regular eficazmente esta respuesta inflamatoria.

Estudios preliminares han mostrado efectos positivos en la aceleración de la cicatrización, reducción de la inflamación y prevención de infecciones con el uso de piel de pescado, lo que sugiere que podría ser una alternativa eficaz a los tratamientos convencionales. La presente revisión de alcance tiene como objetivo identificar los mecanismos específicos por los cuales la piel de pescado podría ser más eficaz que otros tratamientos estándar, particularmente en la optimización de

los tiempos de cicatrización en heridas crónicas y costo efectivos. Además, busca comparar su desempeño con los tratamientos tradicionales para ofrecer una visión clara de su efectividad y sus posibles ventajas terapéuticas.

IV. Justificación

La cicatrización de heridas crónicas representa un desafío significativo en el ámbito clínico, ya que estos tipos de lesiones suelen responder de manera limitada a los tratamientos convencionales, generando un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes y altos costos de atención en salud. En este contexto, la piel de pescado ha emergido como una alternativa terapéutica prometedora debido a sus propiedades bioactivas únicas, incluyendo un alto contenido de omega-3, colágeno y selenio, los cuales se ha demostrado que juegan un papel clave en la regulación de la inflamación y en la estimulación de la reparación tisular.

Esta revisión de alcance busca no solo identificar los mecanismos que subyacen a la efectividad de la piel de pescado, sino también proporcionar una base científica que respalde su aplicación clínica. Al hacerlo, se espera aportar una alternativa viable, accesible y potencialmente más económica para la atención de heridas crónicas, optimizando así los resultados clínicos y promoviendo una mayor calidad de vida en los pacientes afectados.

IV. Pregunta de investigación

¿Cuál es la eficacia del uso de la piel de pescado sobre el cierre y tiempo de cicatrización en pacientes con lesiones crónicas comparado con pacientes que son tratados con la terapia estándar?

V. Hipótesis

Los pacientes que recibieron tratamiento con piel de pescado en sus lesiones crónicas presentarán una cicatrización más rápida y de mejor calidad en comparación con aquellos tratados con la terapia estándar.

VI. Objetivo e hipótesis

VI.I Objetivo general

Evaluar la eficacia del tratamiento con piel de pescado en pacientes con heridas/lesiones crónicas (úlceras) en relación con el cierre de la herida y el tiempo de cierre comparado con otros tratamientos estándar.

VI.II Objetivos específicos

1. Evaluar el uso de la piel de pescado en el tratamiento de heridas crónicas, con un enfoque en los resultados de cicatrización.
2. Explorar los mecanismos bioquímicos y celulares asociados a los componentes de la piel de pescado (omega-3, colágeno y selenio) y su papel en la cicatrización de heridas crónicas.
3. Comparar los efectos reportados de la piel de pescado sobre el tiempo de cicatrización y calidad del cierre de heridas en relación con los tratamientos estándar.
4. Evaluar la evidencia disponible sobre los beneficios antiinflamatorios y antimicrobianos de la piel de pescado en el manejo de heridas crónicas.

VII. Material y métodos

VII.I Tipo y diseño

Se llevó a cabo una revisión sistemática de alcance.

VII.II Criterios de selección

VII.II. I Inclusión

- Estudios clínicos como cohortes, estudios de caso y ensayos clínicos controlados que comparen la piel de pescado con tratamientos convencionales (como apósitos, injertos sintéticos o cremas tópicas).
- Estudios con pacientes con heridas crónicas (úlceras por presión, úlceras venosas, úlceras diabéticas, etc.) de cualquier edad y sexo.
- Estudios con Información relacionada con el tiempo de cicatrización, tasa de cierre de la herida, y resultados clínicos secundarios relacionados con la calidad del tejido regenerado.

VII.II. II Exclusión

- Estudios no publicados, preprints o literatura gris que no haya pasado por un proceso formal de revisión por pares.
- Investigaciones que no incluyan datos sobre el tiempo de cicatrización o la eficacia del cierre de heridas
- Estudios en animales.
- Investigaciones que no evalúen directamente la piel de pescado como tratamiento o que se centren en heridas agudas.

VII.II.III Descripción de las variables

Las variables principales consideradas en esta revisión incluyen:

- Variable dependiente: Tiempo de cicatrización (en días) y porcentaje de cierre completo de la herida.
- Variables secundarias:
 - Reducción del dolor durante el tratamiento.
 - Frecuencia de cambio de apósitos.
 - Costo asociado al tratamiento.
 - Complicaciones reportadas, como infecciones secundarias o reacciones adversas.
- Características demográficas: Edad, género y tipo de herida crónica.

VIII. Método

Las búsquedas se realizaron utilizando términos clave y combinaciones de palabras clave relacionadas con el tema de interés, incluyendo tanto términos generales como específicos del sistema MeSH "Fish skin", "Chronic wound healing", "Conventional treatments", "Healing time" y combinaciones de términos con operadores booleanos como AND y OR, por ejemplo: (fish skin) AND (chronic wound healing).

El alcance de la búsqueda incluyó estudios publicados desde 2014 hasta noviembre de 2024, en los buscadores Pudmed, Scielo, Proquest, Cochrane Library y Elsevier.

Sin restricción por región geográfica. También se revisaron las listas de referencias de los artículos incluidos para identificar estudios relevantes adicionales.

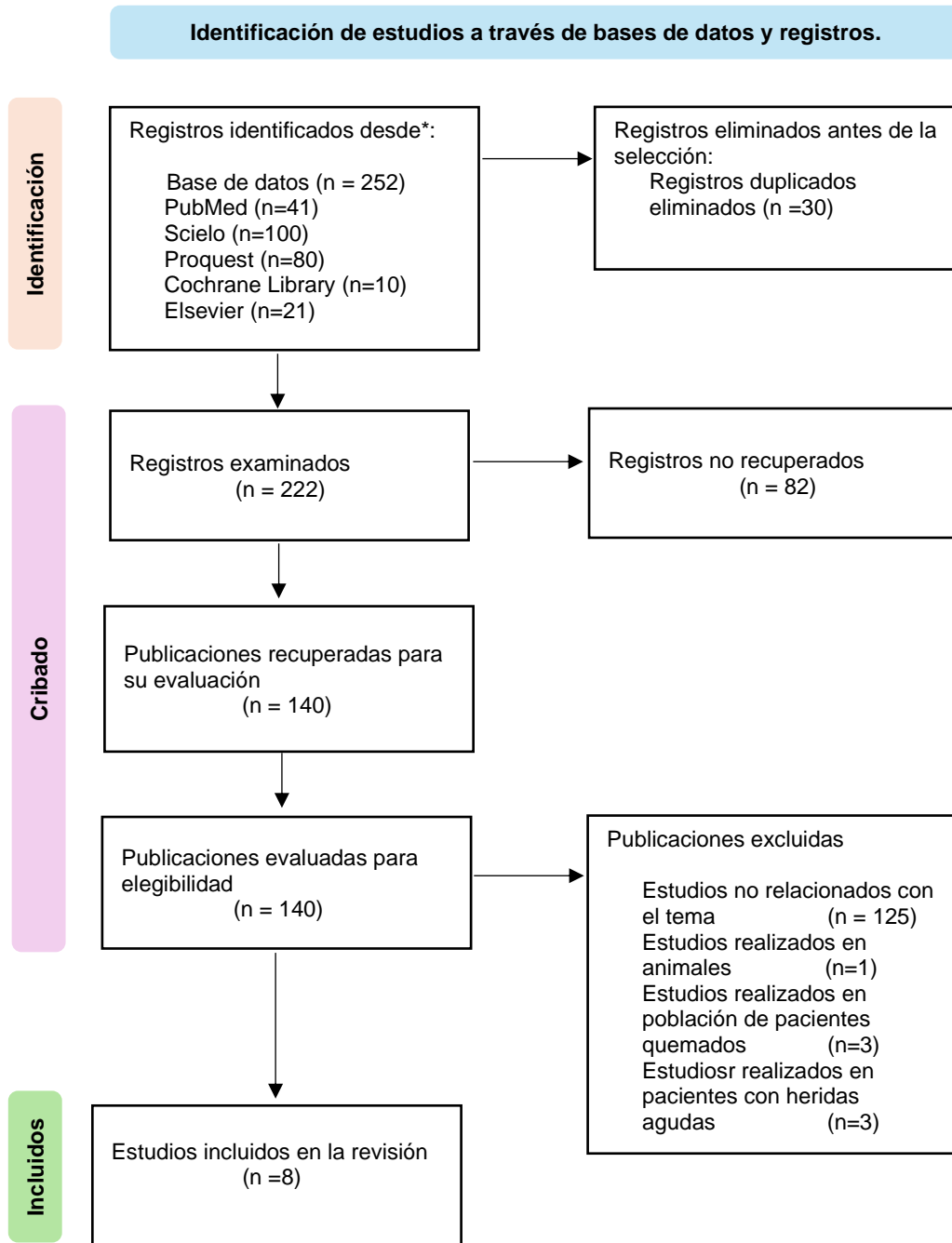
VIII.I Proceso de Selección y Extracción de Datos

El proceso de selección siguió las pautas PRISMA y constó de las siguientes etapas:

1. **Identificación:** Descarga de registros desde las bases de datos seleccionadas.
2. **Eliminación de duplicados:** Uso de SPSS V22.0 para identificar duplicados.
3. **Cribado inicial:** Evaluación de títulos y resúmenes para determinar la relevancia.
4. **Revisión de texto completo:** Análisis detallado de los artículos elegibles para confirmar su inclusión según los criterios definidos.

Los datos extraídos incluyeron información sobre los participantes (edad, género, tipo de herida), intervenciones comparadas, resultados principales y secundarios, y las características metodológicas de cada estudio.

Tabla 5. Revisión de alcance y PRISMA.



IX. Análisis de Datos

Se realizó un análisis descriptivo de los resultados extraídos. Los datos sobre el tiempo de cicatrización y el cierre de heridas se presentan en un gráfico comparativo, identificando la asociación entre el tiempo de cicatrización y el uso de piel de pescado. Las limitaciones metodológicas de los estudios individuales se analizaron críticamente para interpretar con cautela los hallazgos.

Esta metodología permite una evaluación estructurada y transparente de la literatura existente, proporcionando una base sólida para sintetizar la evidencia sobre la efectividad de la piel de pescado en el tratamiento de heridas crónicas.

Tabla 6. Estudios incluidos en esta revisión.

| Title | DOI | Type of study | Associated with faster time to healing and significantly lower cost than the other, treatments. |
|--|---|--|---|
| 1.Faster Than Projected Healing in Chronic Venous and Diabetic Foot Ulcers When Treated with Intact Fish Skin Grafts Compared to Expected Healing Times for Standard of Care: an Outcome-Based Model from a Swiss Hospital | https://doi.org/10.1177/15347346221096205 | An outcome-based model applying surrogate markers and endpoints of wound healing for VLU and DFU to determine the healing trajectory with SOC treatment. | 50% associated with faster time to healing in 4 weeks. |
| 2.Intact Fish Skin Graft to Treat Deep Diabetic Foot Ulcers | 10.1056/EVIDo2400171 | An open-label randomized controlled trial | 10.8% associated with faster time to healing in 17 weeks vs 19 weeks. |
| 3. A Multicenter, Blinded, Randomized Controlled Clinical Trial Evaluating the Effect of Omega-3-Rich Fish Skin in the Treatment of Chronic, Nonresponsive Diabetic Foot Ulcers | 10.25270/wnds/2021.169177 | Comparative | 35% more effective associated with faster time to healing in 12 weeks . |
| 4.Evaluating the effect of omega-3-rich fish skin in the treatment of chronic, nonresponsive diabetic foot ulcers: penultimate analysis of a multicenter, prospective, randomized controlled trial. | 10.25270/wnds/2022.e34e36 | Prospective | 31.7% more effective associated with faster time to healing in 12 weeks . |
| 5. Cost Effectiveness of Fish Skin Grafts Versus Standard of Care on Wound Healing of Chronic Diabetic Foot Ulcers: A Retrospective Comparative Cohort Study | https://www.hmpgloballearningnetwork.com/site/wounds/article/cost-effectiveness-fish-skin-grafts-versus-standard-care-wound-healing-chronic-diabetic | Retrospective, Cohort Study. Comparative | 50% associated with faster time to healing in 8-9 weeks vs 21 weeks . |

| | | | |
|--|---|---|---|
| 6.Improved skin regeneration with acellular fish skin grafts | https://doi.org/10.1016/j.engreg.2020.09.002 | Prospective clinical exploration | 11.2% associated with faster time to healing in 16 weeks vs 18 weeks. |
| 7.Acellular Fish Skin Graft Use for Diabetic Lower Extremity Wound Healing: A Retrospective Study of 58 Ulcerations and a Literature Review | https://www.hmpgloballearningnetwork.com/sites/wounds/article/acellular-fish-skin-graft-use-diabetic-lower-extremity-wound-healing-retrospective-study-58 | Case Series | 60% associated with faster time to healing in 16 weeks 18 weeks. |
| 9. Final Efficacy and Cost Analysis of a Fish Skin Graft vs Standard of Care in the Management of Chronic Diabetic Foot Ulcers: A Prospective, Multicenter, Randomized Controlled Clinical Trial | 10.25270/wnds/22094 | Prospective, multicenter, randomized controlled clinical trial. | 25.5% associated with faster time to healing in 12 weeks with two controlled group. |

X. Resultados

Los resultados del análisis muestran que el tratamiento con piel de pescado ofrece una cicatrización más rápida en comparación con los métodos estándar para la cicatrización de heridas crónicas, respaldando la hipótesis inicial. En promedio, las heridas tratadas con piel de pescado lograron una reducción del área de la herida con una media del 34.2, una moda de 50 y mediana 33.35 mientras que las heridas tratadas con cuidados convencionales alcanzaron una reducción con una media del 32.5, resultando con un promedio menor de 1.7 al tratamiento con piel de pescado, con una moda del 30 y mediana 30.

Además de los beneficios en términos de cicatrización, los pacientes tratados con piel de pescado reportaron una disminución significativa en el dolor asociado a sus heridas, lo que contribuyó a una mejora general en su calidad de vida. No se observaron complicaciones ni infecciones asociadas, lo que confirma la seguridad del tratamiento.

Por último, el análisis económico reveló que el uso de injertos de piel de pescado resulta más rentable que los tratamientos estándar, ya que el tiempo de recuperación más corto reduce los costos relacionados con la atención médica y las visitas adicionales al médico.

XI. Discusión

La revisión realizada evidencia que los injertos de piel de pescado son una opción innovadora y efectiva en el tratamiento de heridas crónicas, superando en múltiples aspectos a los tratamientos convencionales. Los resultados obtenidos destacan varios beneficios clínicos y económicos que refuerzan su potencial como alternativa en el manejo de heridas.

En términos de eficacia, los estudios revisados muestran que la piel de pescado acelera significativamente la cicatrización, con tasas de curación completa que alcanzan hasta el 50% en heridas crónicas, como úlceras diabéticas, frente a valores considerablemente menores obtenidos con tratamientos estándar. Este desempeño superior se relaciona con las propiedades únicas de la piel de pescado, como su alto contenido de colágeno tipo I y omega-3, que favorecen la regeneración tisular, modulan la inflamación y protegen contra infecciones.

Además, los injertos de piel de pescado demostraron ser bioseguros, con una baja incidencia de complicaciones o infecciones. Los estudios también destacan una mejora en la calidad de vida, ya que los pacientes reportaron una disminución significativa del dolor durante el tratamiento.

Desde una perspectiva económica observamos que varios estudios incluyeron análisis de costo-efectividad que muestran ahorros significativos en comparación con las terapias estándar. Esto se debe a su capacidad para reducir el tiempo de tratamiento y la necesidad de intervenciones adicionales, al disminuir las complicaciones y limitar la necesidad de hospitalizaciones prolongadas.

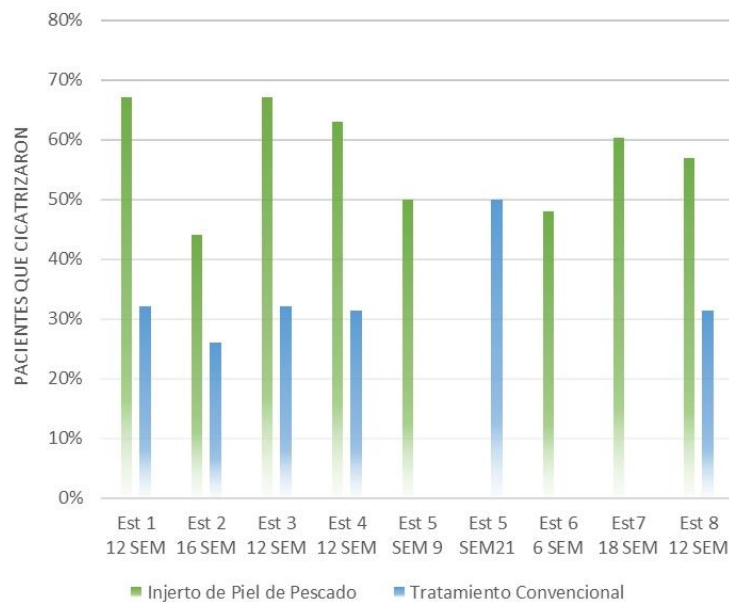
Eficacia en la Curación: Los injertos de piel de pescado han demostrado ser entre un 10.8% y un 60% más efectivos en acelerar el tiempo de curación de las úlceras crónicas. En varios estudios, se observó una reducción significativa en el tiempo de curación, con tiempos de curación que varían entre 4 y 17 semanas, dependiendo del tipo y severidad de la úlcera.

Costos y Beneficios: Además de la eficacia en la curación, los injertos de piel de pescado también se asocian con costos significativamente más bajos en comparación con los tratamientos estándar.

Tipos de Estudios: Los estudios analizados en esta revisión incluyeron ensayos controlados aleatorizados, estudios retrospectivos comparativos de cohortes, y modelos basados en resultados, la diversidad en los tipos de estudios proporciona una base sólida de evidencia que respalda la eficacia y los beneficios de los injertos de piel de pescado.

Aplicaciones Clínicas: Los injertos de piel de pescado se han utilizado con éxito en el tratamiento de úlceras diabéticas profundas, úlceras venosas crónicas y otras heridas no responsivas. Los estudios también sugieren que estos injertos pueden mejorar la regeneración de la piel y proporcionar una solución efectiva para heridas difíciles de tratar.

Tabla 8. Tiempo de cicatrización de úlcera crónica en comparación de tratamiento de piel de pescado y tratamiento convencional



Sin embargo, a pesar de estos resultados prometedores, es necesario reconocer ciertas limitaciones. Gran parte de la evidencia disponible proviene de estudios con tamaños de muestra relativamente pequeños o enfoques retrospectivos. Aunque los hallazgos son consistentes, se requieren más estudios, con más ensayos clínicos aleatorizados y multicéntricos más amplios para validar completamente los beneficios observados.

XII. Conclusiones

Con base en los resultados analizados, se puede concluir que la hipótesis es aceptada, debido a la solidez de la evidencia que respalda la superioridad de los apósitos de piel de pescado en diversos contextos clínicos.

Los injertos de piel de pescado representan una alternativa terapéutica eficaz, segura y rentable que podría transformar significativamente el manejo de heridas crónicas. Sin embargo, el avance hacia su adopción generalizada en la práctica clínica requerirá una mayor base de evidencia que aborde las limitaciones actuales y explore su aplicación en un espectro más amplio de contextos y poblaciones.

Si bien existe el tratamiento estándar para las diversas clases de úlceras como es la compresión en una úlcera venosa, la movilización en la úlcera por presión y el cambio de carga en la úlcera de pie relacionada con diabetes mellitus, vemos concluimos que el injerto de piel de pescado es un coadyuvante esencial para lograr el objetivo primordial que es el cierre de la lesión. el Con base en los resultados, se recomienda la integración de este tratamiento en protocolos clínicos, acompañada de investigaciones adicionales para validar su efectividad y seguridad.

XIII. Bibliografía

1. Lanau- Roig A., Fabrellas, N., Sáez- Rubio G., Wilson K. Tiempo de cicatrización de las heridas crónicas, a propósito de un estudio de prevalencia e incidencia. *Enferm. glob.* [Internet]. 2017 [citado 2024 Nov 25] ; 16(46): 445-463. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1695-61412017000200445&lng=es. Epub 01-Abr-2017. <https://dx.doi.org/10.6018/eglobal.16.2.251311>.
2. Marinello- Roura, J., Verdú- Soriano, J. (Coord.). Conferencia nacional de consenso sobre las úlceras de la extremidad inferior (C.O.N.U.E.I.). Documento de consenso 2018. 2ª ed. Madrid: Ergon; 2018.
3. Samaniego- Ruiz, M. y Palomar- Llatas, F. Prevalencia e incidencia de heridas crónicas en Atención Primaria. 2020, [https://heridasycicatrizacion.es/images/site/2020/02 JUNIO 2020/Articulo Original_1_SEHER_10.2.pdf](https://heridasycicatrizacion.es/images/site/2020/02_JUNIO_2020/Articulo_Original_1_SEHER_10.2.pdf)
4. Schaper, N., Van- Nettenza, J., Jan Apelqvist, S, Sicco A. Autobús, Roberto Fitridge. Directrices prácticas sobre la prevención y gestión de piel relacionado con la diabetes enfermedad. Actualización del IWGDF. 2023. <https://sdnu.uy/documents/IWGDF-2023-01-Practical-Guidelines.en.es.pdf>
5. Consejo General de Enfermería. Nuevo marco de actuación enfermera para el cuidado de las lesiones cutáneas, un problema grave de salud que aumenta la morbilidad, la dependencia y la mortalidad de quien lo padece. Departamento de comunicación. 2024. <https://www.consejogeneralenfermeria.org/actualidad-y-prensa/sala-de-prensa/notas-prensa/send/20-notas-de-prensa/2657-nuevo-marco-de-actuacion-enfermera-para-el-cuidado-de-las-lesiones-cutaneas-un-problema-grave-de-salud-que-aumenta-la-morbilidad-la-dependencia-y-la-mortalidad-de-quien-lo-padece>

- 6.Vela-Anaya, G., Stegensek- Mejía, E., y Lejía- Hernández, C. Características epidemiológicas y costos de la atención de las heridas en unidades médicas de la Secretaría de Salud. Rev Enferm Inst Mex Seguro Soc. 2018;26(2):105-14, <https://www.medigraphic.com/pdfs/enfermeriaimss/eim-2018/eim182g.pdf>
- 7.Carlos J, Margoth D, Alfonso M. SUTURANDO CONOCIMIENTOS EN EL ARTE DE LA CIRUGÍA. 2022. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/364238790_SUTURANDO_CONOCIMIENTOS_EN_EL_ARTE_DE_LA_CIRUGIA
- 8.Guía de práctica clínica para el cuidado de personas con úlcera por presión o riesgo de padecerlas. Generalitat Valenciana. Coselleria de Sanitat 2012. https://ics.gencat.cat/web/.content/documents/assistencia/gpc/guia_ulceres_extremitats_inferiors.pdf
- 9.Balcázar-Rueda E, León-López AA. Educación continua del personal de enfermería, una estrategia de prevención de úlceras por presión intrahospitalarias. Rev Enferm Inst Mex Seguro Soc. 2018;26(3):202-13
- 10.Balcázar-Rueda E, León-López AA. Educación continua del personal de enfermería, una estrategia de prevención de úlceras por presión intrahospitalarias. Rev Enferm Inst Mex Seguro Soc. 2018;26(3):202-13
- 11.Pérez-Juan E, Maqueda-Palau M, Feliu-Roig C, Gómez-Arroyo JM, Sáez-Romero D, Ortiz-Monjo A. Incidencia de úlceras por presión secundarias al decúbito prono en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos por SARS-CoV-2 [Incidence of pressure ulcers due to prone position in patients admitted to the ICU for Covid-19]. Enferm Intensiva. 2023 Mar 14. Spanish. doi: 10.1016/j.enfi.2022.12.001. Epub ahead of print. PMID: 37359191; PMCID: PMC10011029.
- 12.Atención al paciente Guía de Prevención y Tratamiento de las Úlceras por Presión (UPP). Clínica Universidad de Navarra. España. 2015. Disponible en: https://gruposdetrabajo.sefh.es/gps/images/stories/publicaciones/Guia_ulceraspresion_CUN.pdf

13. Lanillos de la Cruz, M^a. J. Comisión de Cuidados de la Piel. Gerencia de Área Integrada de Guadalajara. 'Guía Rápida. Prevención de Lesiones por Presión'. Mayo 2023.
14. Delgado Roche Eduardo, Malla Clua Belén, Marquilles Bonet Carmen, Bravo Andrés Natalia. Abordaje de una úlcera de etiología venosa con apósito hidrodetersivo y vendaje de compresión multicapa. Gerokomos [Internet]. 2017 [citado 2024 Nov 26] ; 28(4): 208-211. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-928X2017000400208&lng=es.
15. Asociación Española de Enfermería Vasculary Heridas. Guía de práctica Clínica. Consenso sobre úlceras vasculares y pie diabético. 3ra Edición. Madrid: AEEVH. 2017 <https://aeevh.org/download/guia-de-practica-clinica-consenso-sobre-ulceras-vasculares-y-pie-diabetico/>
16. Díaz- Herrera, MA., Baltà- Domínguez, L., Blasco- García, MC., Fernández- Garzón, M., Fuentes- Camps, EM., Gayarre- Aguado, R., et al. Maneig i tractament d'úlceres d'extremitats inferior. 2018.
17. Dermatología. Atlas Diagnóstico Y Tratamiento. Capítulo 160, úlcera venosa de la pierna. 7 Ed. .México: Mcgraw-Hill Interamericana; 2019.
18. JWC Internacional Documento de Consenso. Ulceración de la Pierna en Insuficiencia Venosa y Arteriovenosa. Evaluación y Manejo con Terapia de Compresión. Ma Healthcare. Londres Reino Unido 2024. Disponible en: https://ulceras.net/publicaciones/compression-consensus_24-09-10-3_espanol.pdf
19. Nicolaas, C., Jaap J. van Netten, Jan Apelqvist, Sicco A. Autobús, Roberto Fitridge, Fran Juego, Matilde Monteiro Soares, Eric Senneville. Directrices prácticas sobre la prevención y gestión de pie relacionado con la diabetes enfermedad. Actualización del IWGDF. 2023. <https://sdnu.uy/documents/IWGDF-2023-01-Practical-Guidelines.en.es.pdf>

20. Marinello- Roura, J., y Verdú- Soriano J. (Coord.). Conferencia nacional de consenso sobre las úlceras de la extremidad inferior (C.O.N.U.E.I.). Documento de consenso 2018. 2ª ed. Madrid: Ergon; 2018. <https://sghweb.es/documentos-consenso/conuei/ulceras-de-la-extremidad-inferior-conuei.pdf>
21. Organización Panamericana de la Salud. Día Mundial de la Diabetes. 2020, <https://www.paho.org/es/campanas/dia-mundial-diabetes-2020#:~:text=Aproximadamente%2062%20millones%20de%20personas,complicaciones%20debido%20a%20la%20diabetes.>
22. Federación Internacional de Diabetes. Datos y cifras. 2024, <https://idf.org/es/about-diabetes/diabetes-facts-figures/>
23. Lázaro Martínez J. L. Guía Nacional del Tratamiento Proactivo del Pie Diabético. Convatec. Wound Hygiene. España. 2024. Disponible en: https://ulceras.net/publicaciones/guiapd_proactivo.pdf
24. Paniagua- Asencio, M L. Lesiones relacionadas con la dependencia: prevención, clasificación y categorización. Documento clínico. 2020. Disponible en: <https://gneaupp.info/lesiones-relacionadas-con-la-dependencia-prevencion-clasificacion-y-categorizacion-documento-clinico-2020/>
25. Saúl, A. Lecciones de Dermatología. Mc Graw Hill Education, 16va edición https://drive.google.com/file/d/1gpJE3_S5eJyF9kJUTc5yxVq3zxbwZ7xA/view?usp=sharing
26. Vargas- Burgoa, O A. REGENERACIÓN Y CICATRIZACIÓN. Rev. Act. Clin. Med [periódico na Internet]. [citado 2024 Nov 25]. Disponible en: http://revistasbolivianas.umsa.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-37682014000400003&lng=pt.
27. Mengarelli R, Cevallos M. Eficacia de la Colagenasa en las Heridas Agudas y Crónicas. Sociedad Iberoamericana de Información Científica. https://www.siicsalud.com/pdf/ac_heridas_agudas%20y%20cronicas_42516.pdf

28. Cambronero- Ulate, P., Cerdas- Fernández, A., y Chang- Chen, V. Fisiopatología de la cicatrización patológica. 2022. Vol.7, Núm. 5, DOI: <https://doi.org/10.31434/rms.v7i5.820>
29. Basharat, S., [Sarosh- Malik, MS](#), Hola Usama, MS., et.al., Diving Deep Into Healing: The Promising Role of Fish Skin in Wound Recovery. Wounds. 2024;36(8):274-280. doi:10.25270/wnds/23134
30. American Cancer Society. Citocinas y sus efectos secundarios. 2024. <https://www.cancer.org/es/cancer/como-sobrellevar-el-cancer/tipos-de-tratamiento/inmunoterapia/citocinas.html>
31. Fragoso-Lona, J M., Ramírez-Bello, J., Cruz-Robles, D., Pérez-Méndez, O., De la Peña, A., Vargas-Alarcón, G. Marcadores pro y antiinflamatorios en la enfermedad arterial coronaria y el síndrome isquémico coronario agudo. Arch. Cardiol. Méx. [revista en la Internet]. 2009 Mar [citado 2024 Nov 26]; 79(1): 54-62. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-99402009000100011&lng=es.
32. Chappell, W. Steelman, L. et.al., Inhibidores de Ras/Raf/Mek/Erk y PI3k/PTEN/Akt/mTOR: fundamento e importancia de la inhibición de estas vías en la salud humana. National Library of Medicine. 2011; 2 (3): 135–164. doi: [10.18632/oncoobjetivo.240](https://doi.org/10.18632/oncoobjetivo.240)
33. Velaverde-Rodríguez, MG, Beltrán-Acosta, AC, Pichardo-Velaverde, JG y Amezcua-Vega, C. Extracción de colágeno a partir de pieles de tilapia. Revista de Ciencias Naturales y Agropecuarias 2015. Disponible en: https://www.ecorfan.org/bolivia/researchjournals/Ciencias_Naturales_y_Agropecuarias/vol2num4/Ciencias%20Naturales%20y%20Agropecuarias%20Vol%202%20Num%204%20Final_17.pdf
34. Kerecis Omega3 Wound Plus SOC vs. SOC Alone in Treating Severe Diabetic Foot Ulcers and Forefoot Amputations (Odinn). National Library of Medicine. 2023, <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04257370>

35. Cardoza- Ramirez, A. L., Guerra- Espinoza, M. G., & Palomino- Ramos, A. R. (2021). Use of fish hydrolysate in aquaculture: a review of some beneficial results in aquafeeds. *Manglar*, 18(2), 215–222. <https://doi.org/10.17268/manglar.2021.029>
36. Lantinis II, J., Lullove, E., Liden, B., Mc Eneaney, P., Raphael, A., Kelin, R., Winters, C., y Huynh, R. (2023). Final Efficacy and Cost Analysis of a Fish Skin Graft vs Standard of Care in the Management of Chronic Diabetic Foot Ulcers: A Prospective, Multicenter, Randomized Controlled Clinical Trial. *WOUDS*. ISSN 1044-7946. <https://www.hmpgloballearningnetwork.com/site/wounds/original-research/final-efficacy-and-cost-analysis-fish-skin-graft-vs-standard-care>
37. Dured, M., Piaggese, A., Potier, L., Sultan, A., Diener, H., Francois, M., Dorweiler, L., Sultan, A., Diener, H., Francois, M., Dorweiler, B., Charpentier, G. (2024). Intact Fish Skin Graft to Treat Deep Diabetic Foot Ulcers. *NEJM Evidence*. DOI: 10.1056/EVIDoa2400171
38. Díaz Herrera MA, Baltà Domínguez L, Blasco García MC, Fernández Garzón M, Fuentes Camps EM, Gayarre Aguado R, et al. Maneig i tractament d'úlceres d'extremitats inferiors. Disponible en http://ics.gencat.cat/web/.content/documents/assistencia/gpc/guia_ulceres_extremitats_inferiors.pdf
39. Esmaeili, A., Biazar, E., Ebrahimi, M., Heidari Keshel, S., Kheilnezhad, B., & Saeedi Landi, F. (2023, September 1). Acellular fish skin for wound healing. *International Wound Journal*. John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/iwj.14158>
40. Fiakos, G., Kuang, Z., & Lo, E. . Improved skin regeneration with acellular fish skin grafts. *Engineered Regeneration*. KeAi Communications Co. (2020) <https://doi.org/10.1016/j.engreg.2020.09.002>
41. Francisco, DCC. La piel de los peces. Aplicación de técnicas de imagen. *Acuática*, 2020, (58), 4–6. Obtenido de <http://www.revistaaquatic.com/ojs/index.php/aquatic/article/view/473/368>

42. Garrity, C., Garcia-Rovetta, C., Rivas, I., Delatorre, U., Wong, A., Kültz, D., ... Vapniarsky, N. Tilapia Fish Skin Treatment of Third-Degree Skin Burns in Murine Model. *Journal of Functional Biomaterials*, 2023, 14(10). <https://doi.org/10.3390/jfb14100512>
43. Ghosh, B., Sánchez-Velazco, D. F., Prem, P., Ali, A. S. M., Dominique, O., Shah, S. A., ... Obeysekera, D. Use of Nile tilapia fish skin in treatment for burn victims. *International Journal of Surgery: Global Health*, 2023, 6(5). <https://doi.org/10.1097/gh9.0000000000000257>
44. George, A., Martin, P. Wound Healing Insights from Flies and Fish. *National Library of Medicine*. 2023, Pubmed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35817511/>
45. Kotkot, A., Ghabisha, S., Ahmed, F., Al-Wageeh, S., Al-Shami, E., Al-Hajri, A., ... Mohammed, F. Fish skin as a biological dressing for burn injuries. *Journal of Emergency Medicine, Trauma and Acute Care*, 2022(4). <https://doi.org/10.5339/jemtac.2022.18>
46. Luze, H., Nischwitz, S. P., Smolle, C., Zrim, R., & Kamolz, L. P. The Use of Acellular Fish Skin Grafts in Burn Wound Management—A Systematic Review. *Medicina (Lithuania)*. 2022, MDPI. <https://doi.org/10.3390/medicina58070912>
47. Lullove, E., et al.,. Evaluating the Effect of Omega-3-rich Fish Skin in the Treatment of Chronic, Nonresponsive Diabetic Foot Ulcers: Penultimate Analysis of a Multicenter, Prospective, Randomized Controlled Trial. *WOUND*. 2022, ISSN 1943-2704. <https://www.hmpgloballearningnetwork.com/site/wounds/rapid-communication/evaluating-effect-omega-3-rich-fish-skin-treatment-chronic>
48. 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.
49. Moscicka, P., Cwajda, J., Szewczyk, M. y Jawien, A. Healing Process, Pain, and Health-Related Quality of Life in Patients with Venous Leg Ulcers Treated with Fish Collagen Gel: A 12-Week Randomized Single-Center Study. *National Library of Medicine*. 2022, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9223011/>

50. Rakers, S., Gebert, M., Uppalapati, S., Meyer, W., Maderson, P., Sell, A. F., ... Paus, R. (2010). "Fish matters": The relevance of fish skin biology to investigative dermatology. *Experimental Dermatology*, 19(4), 313–324. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2009.01059.x>
51. Rauf H, Batool A, Ahmed A, Mian A, Sikandar MZ. Comparison of Role of Fish Skin Versus Normal Saline Dressing in Wound Healing of Chronic Diabetic Ulcer. *Med Forum* 2024;35(2):27-31. doi:10.60110/medforum.350206.
52. Ruiz, M., Martinez, F., Cervera, P., Lopezosa, E., y Marchena, A. Fish skin grafts versus standard of care on wound healing of chronic diabetic foot ulcers: A systematic review and meta-analysis. National Library of Medicine. 2024, Pubmed. DOI: 10.1016/j.pcd.2024.03.008
53. Stone, R., Saathoff, E. C., Larson, D. A., Wall, J. T., Wienandt, N. A., Magnusson, S. Christy, R. J. Accelerated wound closure of deep partial thickness burns with acellular fish skin graft. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(4), 1–18. <https://doi.org/10.3390/ijms22041590>
54. Yoon, J., Yoon, D., Lee, H., Lee, J. U., Jo, S. Y., Kym, D., ... Cho, Y. S. Wound healing ability of acellular fish skin and bovine collagen grafts for split-thickness donor sites in burn patients: Characterization of acellular grafts and clinical application. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2022, 205, 452–461. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.02.055>
55. Winters, C., Kirsner, R., Margolis, J., Lantis II, J. Cost Effectiveness of Fish Skin Grafts Versus Standard of Care on Wound Healing of Chronic Diabetic Foot Ulcers: A Retrospective Comparative Cohort Study. 2022, WOUNDS. <https://www.hmpgloballearningnetwork.com/site/wounds/article/cost-effectiveness-fish-skin-grafts-versus-standard-care-wound-healing-chronic-diabetic>