

Matriz extracelular de la submucosa de intestino delgado (mec-sid; sid) como biomaterial versátil en medicina regenerativa basada en ingeniería de tejidos.

Duverney Gaviria Arias¹⁴, Víctor Manuel Castaño¹⁵, Lina Janeth Arteaga Valencia¹⁶

Resumen

Durante las últimas décadas, la submucosa del intestino delgado (SID), una matriz extracelular descelularizada (MEC) de origen natural, ha atraído atención en la reparación de tejidos porque puede proporcionar abundantes factores bioactivos y un microambiente biomimético de tres dimensiones para inducir las funciones celulares deseadas.

En este artículo se revisan las últimas investigaciones sobre SID, que se centran en los siguientes aspectos: superioridad principal como una notable bioactividad, baja inmunogenicidad, reabsorbibilidad y capacidad de recelularización. Se reporta como la adhesión, proliferación, migración y diferenciación de las células se ve influenciada cuando son depositadas sobre este soporte, debido a sus características. Se presenta el gran potencial de este biomaterial para resolver los problemas de cuello de botella que se encuentran en la reparación de varios tejidos, convirtiéndola en un excelente biomaterial para uso en medicina regenerativa basada en ingeniería de tejidos.

Palabras clave: Reparación de tejidos, matriz extracelular, Biomateriales, Ingeniería de tejidos, Propiedades fisicoquímicas. (Fuente: DECs Bireme)

Cómo citar un artículo: Gaviria Arias D., Castaño VM, Arteaga Valencia LJ. Matriz extracelular de la submucosa de intestino delgado (mec-sid; sid) como biomaterial versátil en medicina regenerativa basada en ingeniería de tejidos. Revista Cultura del Cuidado Enfermería. 2021; 18(2):62-81

14 Universidad Libre seccional Pereira. Grupo de investigación Microbiotec

15 Biotriskel

16 ESE Hospital Universitario San Jorge

Extracellular matrix of small intestine submucosa (mec-sid; sid) as a versatile biomaterial in regenerative medicine based on tissue engineering

Abstract

Over the past decades, the small intestine submucosa (SID), a naturally occurring decellularized extracellular matrix (ECM), has attracted attention in tissue repair because it can provide abundant bioactive factors and a three-dimensional biomimetic microenvironment to induce the functions desired cell phones. This article reviews the latest research on SID, which focuses on the following aspects: main superiority as remarkable bioactivity, low immunogenicity, resorbability and recellularization capacity. It is reported how the adhesion, proliferation, migration and differentiation of cells is influenced when they are deposited on this support, due to its characteristics. The great potential of this biomaterial is presented to solve the bottleneck problems found in the repair of various tissues, making it an excellent biomaterial for use in regenerative medicine based on tissue engineering.

Keyword: *Tissue repair, extracellular matrix, Biomaterials, Tissue engineering, Physicochemical properties. (Source: DECs Bireme)*

Introducción

La baja disponibilidad de donantes y el aumento en la morbilidad debida a los procesos de trasplantes han establecido nuevas demandas en las tecnologías de ingeniería de tejidos (IT) como estrategia de tratamiento en fallos orgánicos (1). El enfoque de IT implica la regeneración del tejido en un soporte adecuado con el objetivo de implantarlo en el sitio objetivo. La regeneración del tejido funcional requiere un microambiente que imita el sitio original, con el fin de obtener una respuesta celular adecuada (1). Dicho entorno es proporcionado por una matriz 3-D de ingeniería de tejidos o andamio, el cual proporciona las condiciones adecuadas para el crecimiento celular a la vez que orienta la forma del órgano o tejido a reparar (2). Además, de la biocompatibilidad, requisito previo esencial para cualquier biomaterial, la capacidad de coincidir con el tiempo de degradación normal del tejido u órgano en el cual este va a ser implantado, es un requisito crítico para un material de andamiaje celular. Tales características mantienen las propiedades mecánicas y la integridad estructural del andamio en todas las etapas de su proceso de regeneración. Adicionalmente, los productos de degradación del biomaterial se deberían metabolizar de forma segura y ser entonces eliminados del organismo. Materiales como polímeros, metales y cerámicas se utilizan ampliamente como andamios para el crecimiento celular en la ingeniería de tejidos. Al ensayar diferentes tipos de polímeros se ha encontrado que los sintéticos permiten fácil procesamiento y maleabilidad mientras que los naturales mejor cito y biocompatibilidad (3,4).

El objetivo de este trabajo es, describir las características físicas, biológicas y funcionales del biomaterial matriz extracelular de la submucosa de intestino delgado (MEC-SID; SID) que favorecen su uso en los procesos de regeneración, adicionalmente, presentar las aplicaciones del biomaterial para ser usado en procesos de medicina regenerativa basada en ingeniería de tejidos.

Biomateriales

Los traumatismos, la degeneración y las enfermedades a menudo conllevan la necesidad de una reparación quirúrgica. Esto generalmente requiere el reemplazo de las partes esqueléticas que incluyen rodillas, caderas, articulaciones de los dedos, codos, vértebras, dientes y otros órganos vitales corporales como riñón, corazón, piel, etc. Todos estos materiales que realizan la función respectiva de los materiales vivos cuando son reemplazados se denominan “biomateriales”. El Consejo Asesor de Biomateriales de la Universidad de Clemson ha definido formalmente el biomaterial como “una sustancia sistémica y farmacológicamente inerte diseñada para su implantación o incorporación con sistemas vivos” (5). El biomaterial también se define como “un material no viable utilizado en un dispositivo médico, destinado a interactuar con sistemas biológicos” (6). Otras definiciones de biomaterial incluyen “materiales de origen sintético y natural en contacto con tejidos, sangre y fluidos biológicos, destinados a su uso en aplicaciones protésicas, diagnósticas, terapéuticas y de almacenamiento sin afectar negativamente al organismo vivo y sus componentes” y “cualquier sustancia (distinta de las drogas) o combinación de

sustancias, de origen sintético o natural, que pueda utilizarse durante cualquier período de tiempo, como un todo o como parte de un sistema que trate, aumente, o reemplaza cualquier tejido, órgano o función del cuerpo” (7). Como la definición del término “biomaterial” ha sido difícil de formular, las definiciones de trabajo más ampliamente aceptadas incluyen: “Un biomaterial es cualquier material, natural o artificial, que comprende la totalidad o parte de una estructura viva o dispositivo biomédico que funciona, aumenta o reemplaza una función natural” (8). La palabra “biomaterial” no debe confundirse con la palabra “material biológico”, en general, un material biológico es un material como la piel o una arteria, producido por un sistema biológico.

Los biomateriales usados como estromas biológicos se pueden clasificar en naturales o sintéticos, rígidos o no rígidos y degradables o no degradables. Los polímeros naturales son los biomateriales más ampliamente utilizados para la construcción de andamios por sus características diferenciales de composición, estructura y disposición de las macromoléculas constituyentes (9,10). Las proteínas que componen naturalmente los tejidos son una excelente elección para aplicaciones en la Ingeniería de Tejidos. Proteínas estructurales como colágeno, elastina, albúmina y fibrina son utilizadas actualmente como material de suturas, andamios de tejidos, agentes hemostáticos y para la administración de fármacos (11,12). Aunque una variedad de dispositivos e implantes están diseñados para tratar una enfermedad o lesión de las clases de materiales mencionadas anteriormente, los aspectos fundamentales

involucrados en el diseño de todos los biomateriales son: Una especificación adecuada para la que necesariamente se opta por diseñar un biomaterial. Una caracterización precisa del entorno en el que se desea que funcione el biomaterial y los efectos que el entorno exhibe sobre las propiedades del biomaterial. Una delimitación del período de tiempo hasta el que debe funcionar el material, finalmente, una comprensión clara del biomaterial con respecto a las preocupaciones de seguridad antes de su uso.

Matriz extracelular como biomaterial

Uno de los biomateriales de origen natural es la matriz extracelular (MEC) la cual tiene efectos mecánicos y bioquímicos sobre las células, activando los receptores en la superficie celular para inducir una cascada de señalización a nivel intracelular y, por último, alteración de la expresión génica que tiene efecto en el fenotipo celular (13). Se ha identificado que la diafonía entre las células y su entorno (MEC) determina el comportamiento celular, este proceso ha sido descrito como “reciprocidad dinámica” (14). En este sentido la MEC se degrada o remodela como respuesta a factores de estrés ambiental como la hipoxia, la carga mecánica, el pH y la temperatura (15–18), o también como respuesta a procesos como el envejecimiento, un estado de enfermedad y alteraciones en el micro y macroambiente celular (19–21). Uno de los tipos de MEC usado en ingeniería de tejidos es la matriz extracelular porcina de la submucosa del intestino delgado (MEC-SID; SID) (Fig.1 y 2) (22).

Matriz extracelular de la submucosa de intestino delgado (mec-sid; sid) como biomaterial versátil en medicina regenerativa basada en ingeniería de tejidos.

Figura 1. Matriz extracelular de intestino delgado de cerdo (SID). Imagen propiedad de BIOTRISKEL SAS.

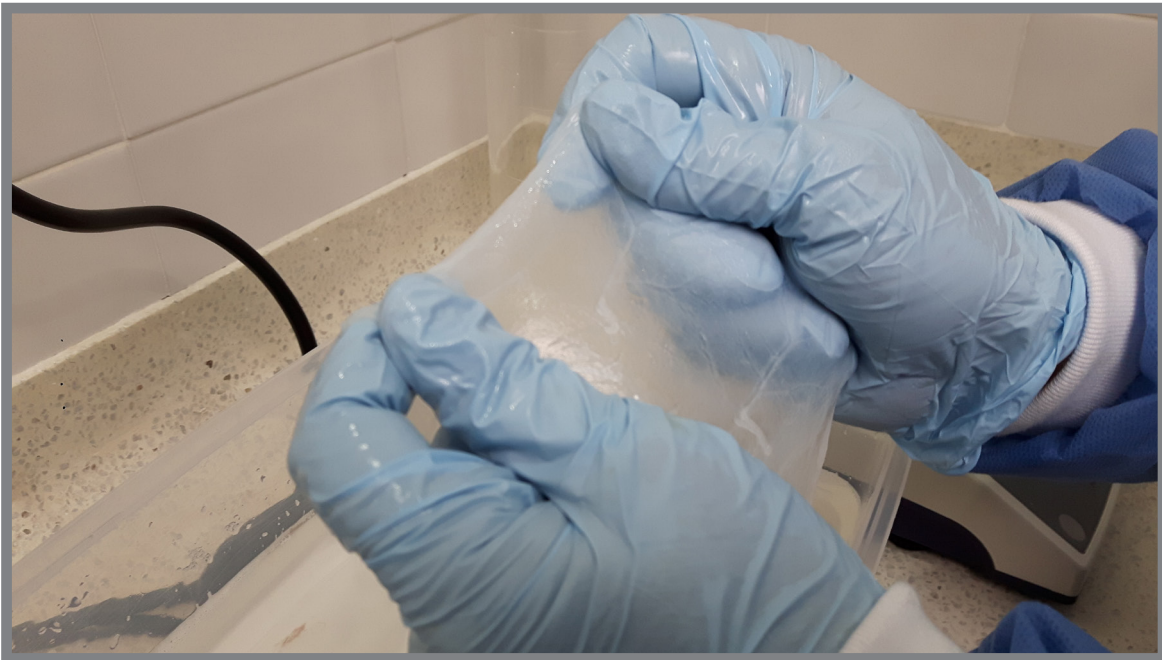
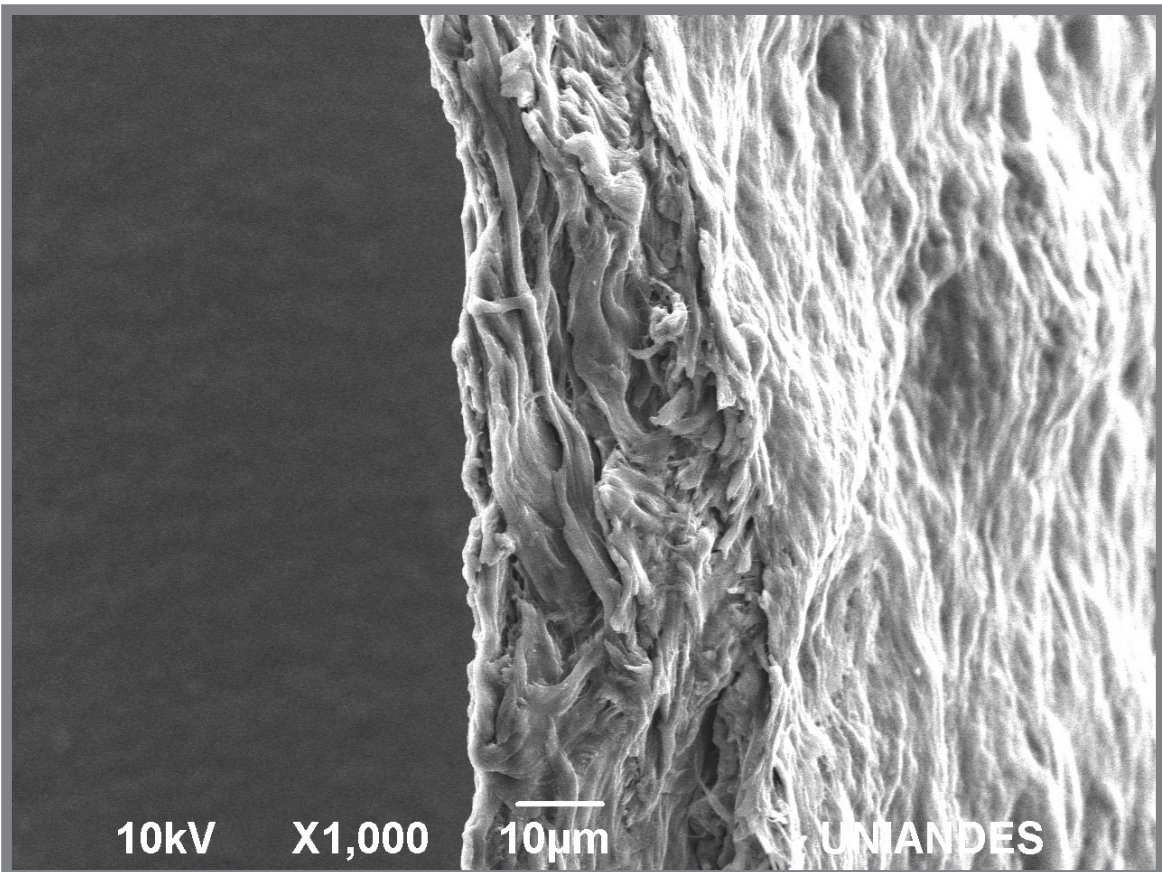


Figura 2. Fotografías de microscopía electrónica de barrido del biomaterial ECM-SID. Fotografía tomada a 1000X, superficie y sector lateral del andamio ECM-SID. Imagen propiedad de BIOTRISKEL SAS.



Este biomaterial presenta dos de los tres elementos necesarios para un buen soporte, un andamio biocompatible, moléculas de señalización y de adhesión las cuales favorecen la llegada y adhesión celular, lo que completa sus características como un excelente biomaterial para ser utilizado en medicina regenerativa basada en ingeniería de tejidos (23).

Propiedades bioquímicas de la SID

Las propiedades estructurales y la composición bioquímica de la Matriz extracelular de la SID se presentan en la Tabla 1 y 2 (24).

Tabla 1. Características y componentes de la SID

Características	Descripción
Grosor	50-220 µm
Ultra estructura	0,02-0,030mm
Propiedades mecánicas	1 capa: 20,6 MPa (seca) y 7,2 MPa (húmeda)
4 capas: 36,7 MPa (seca) y 22,4 MPa (húmeda)	

Tabla 2. Fragmentos identificados de las siguientes proteínas en la SID mediante LC-MS/MS (27).

Colágenos	Moléculas de unión a factores de crecimiento en la MEC	moléculas MEC	Matriquinas	Factores de crecimiento	Citoquinas
Tipo I	Proteoglicos de heparan sulfato (HSPG)	Elastina	Tenascina-C	BMP6	IL1a
Tipo III	Proteoglicos condroitin sulfato (CSPG)	Nidogenina (Entactina)	Laminina	CTGF	IL1b
Tipo IV	Perlecan (HSPG2)	Keratina	Decorina	EGF	IL2
Tipo V	Agrecano		Endostatina	HGF	IL5
Tipo VI	Lumican		Pentastatin	PDGFD	IL9
Tipo VII	Versicano		Tumstatina	TGFB1	IL22b
Tipo VIII	Glipicano		Elastoquinas	VEGFA	IL25
Tipo XII	Sindecano			V E G F D (FIGF)	IL27
Tipo XIV	Tenascin (C & N)				IL32
Tipo XVII	Trombospondina 2				TNF
Tipo XVIII	Dermatopontina				
Tipo XX	Decorina				
Tipo XXI	Vitronectina				
Tipo XXIII	Laminina (α 1-5, β 1-3, γ 1&3)				
Tipo XXVII	Fibrinogeno (Fibrin precursor)				
Tipo XXVIII					

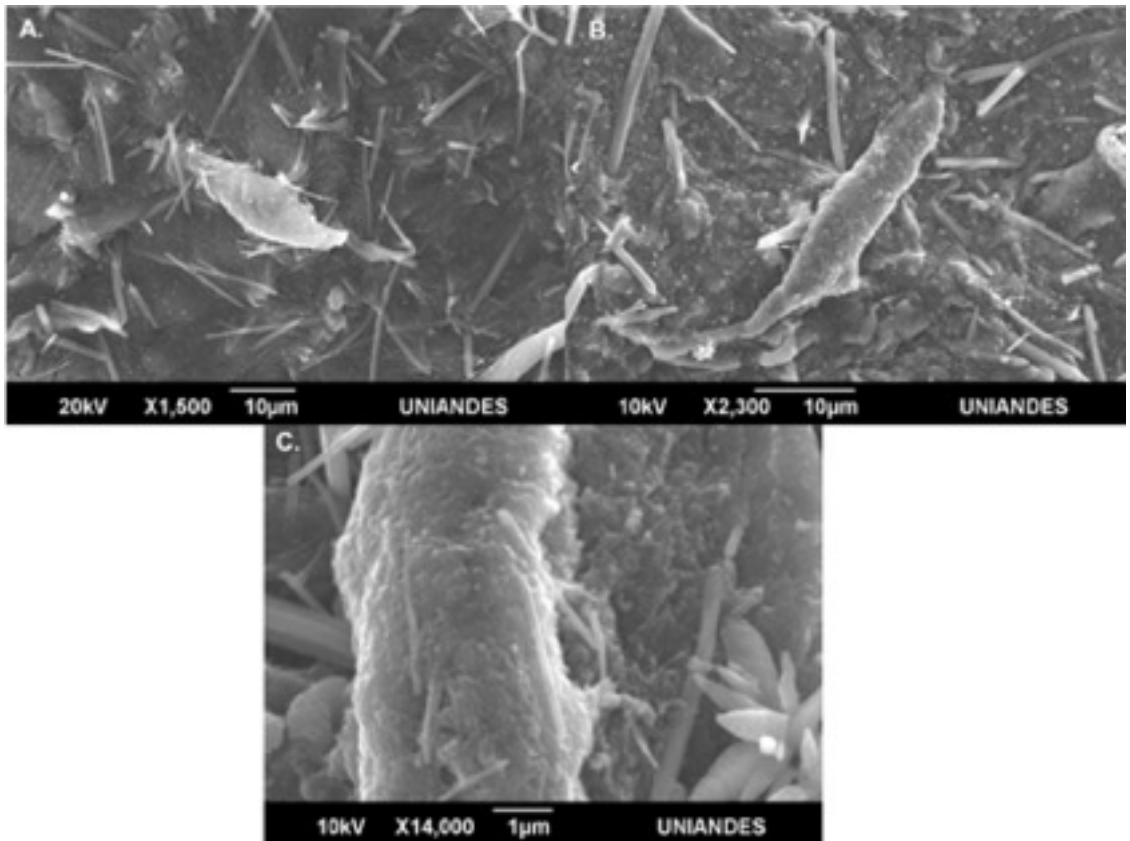
El componente básico de la SID es el colágeno, principalmente colágeno tipo I, aunque también se encuentran los de tipo IV, V y VI (25,26). Se ha determinado que en la SID, también se presentan cantidades pequeñas, pero significativas, de moléculas de tipo estructural y de adhesión celular como la elastina, fibronectina, laminina, glucosaminoglucanos, proteoglicanos, heparán sulfato, condroitina tipo A y B y heparina, todos ellos importantes en las características como la histocompatibilidad y en las características de adhesión y multiplicación celular de este biomaterial (25,27–30). Las moléculas de colágeno suministran un soporte sobre el cual las células se pueden depositar, las glicoproteínas multidominio regulan la unión celular en MEC, mientras que los proteoglicanos suministran el sitio de unión de adhesión celular, inhibiendo así a la enzima degradante del sustrato (27,31–33). De igual manera, se ha identificado adicionalmente que los factores de crecimiento como el factor de crecimiento de fibroblastos 2 también son liberados por la SID (27,34–37).

- **Efecto en la proliferación y diferenciación celular de la SID.**

Las células y la MEC se relacionan e interaccionan alcanzando un equilibrio cinético, estas interacciones ocurren mientras el microambiente celular se transforma, durante la reparación de los tejidos, la embriogénesis, la transformación maligna y la angiogénesis (38,39). Se sugiere que la interacción entre las células y la MEC esta mediada por la integrina, de tal manera que este es el mecanismo mediante el cual la SID influye en las células. Para esto se investigaron las secuencias de péptidos de fibronectina identificándose que la

fibronectina desempeñaba un papel importante en la adherencia de las células a la submucosa del intestino delgado (40). El estudio mostró adicionalmente que los motivos RCG y REDV eran importantes para la adherencia a la SID, además, se identificó que estos motivos con los cuales la integrina se asocia median en la adherencia celular (Figura 3). Las células y la MEC se relacionan e interaccionan alcanzando un equilibrio cinético, estas interacciones ocurren mientras el microambiente celular se transforma, durante la reparación de los tejidos, la embriogénesis, la transformación maligna y la angiogénesis (38,39). Se sugiere que la interacción entre las células y la MEC esta mediada por la integrina, de tal manera que este es el mecanismo mediante el cual la SID influye en las células. Para esto se investigaron las secuencias de péptidos de fibronectina identificándose que la fibronectina desempeñaba un papel importante en la adherencia de las células a la submucosa del intestino delgado (40).

Figura 3. Microfotografías de fibroblastos en interacción con el biosoporte (SID). A. Interacción de fibroblastos humanos recién nacidos observada a 1.500X. B. Interacción de fibroblastos humanos recién nacidos observada a 2.300X. C. Interacción de fibroblastos humanos recién nacidos observada a 14.000X; visualización de proyecciones citoplasmáticas de las células en ECM-SID. Imagen propiedad de BIOTRISKEL SAS.



Algunos investigadores sugirieron que la adherencia de las células endoteliales a la submucosa del intestino delgado depende de su estructura y formación (41). Además, las integrinas $\beta 1$, $\beta 4$ y $\alpha 6$ cambiaron la unión de las células cancerosas en la SID, este estudio sugirió la neutralización del efecto completo de la integrina sobre la adherencia de las células (42). Se ha identificado que los factores de crecimiento presentes en la SID modifican tanto la diferenciación celular como la angiogénesis (40) (Tabla 1). Por ejemplo, se demostró que la SID

induce la formación de tubos a partir de células epiteliales mamarias humanas (HMEC), en un ensayo de angiogénesis de una manera similar a la causada por la adición de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF); esta formación de tubos se bloqueó en presencia de anticuerpo neutralizante anti-VEGF, concluyendo que VEGF está presente en la SID y genera angiogénesis (43).

- **Propiedades mecánicas de la SID.** La estructura de la submucosa del intestino delgado (SID) de 1 a 4 capas,

ha sido estudiada, contrastándose las propiedades mecánicas con referencia al número de capas. Se identificó que el espesor de una capa es de aproximadamente 50 μm ; para esta se evaluaron la resistencia máxima de tracción como el módulo elástico de Young en estado húmedo y seco. Se determinó que en estado seco la resistencia máxima como la elasticidad aumentaron mientras aumenta el número de capas de SID. En las pruebas en condiciones húmedas, los resultados de la resistencia máxima fueron más bajos que en condiciones secas, las resistencias máximas de las muestras multicapa fueron obviamente más altas que las muestras de 1 capa. La submucosa del intestino delgado de una capa fue la que más se alargó, alrededor del 130%, mientras que las de multicapas se alargaron entre un 30% y un 40% (44). Con relación a la resistencia, se ha identificado que el soporte de 1 capa mostró 20.6 MPa cuando este estaba seco y 7.2 MPa en estado húmedo y para la de 4 capas los resultados calculados fueron 36.7 MPa en estado seco y 22,4 MPa para el soporte húmedo (Tabla 1) (44)%, mientras que las de multicapas se alargaron entre un 30% y un 40% (44). Con relación a la resistencia, se ha identificado que el soporte de 1 capa mostró 20,6 MPa cuando este estaba seco y 7,2 MPa en estado húmedo y para la de 4 capas los resultados calculados fueron 36,7 MPa en estado seco y 22,4 MPa para el soporte húmedo (Tabla 1) (44).

SID. Los resultados sobre la actividad inmunológica de la SID mostraron que esta afectó a los microambientes de citocinas y quimiocinas, como la regulación positiva de IL-4 y el ligando CD-30 y la activación de los factores quimiotácticos LIX y KC (factores quimiotácticos de neutrófilos), MCP-1 (factores quimiotácticos de monocitos), MIP 1- α (factor quimiotáctico de macrófagos) y linfotactina, así como factores de crecimiento como M-CSF. La SID también promovió la expresión génica de los receptores tipo Nod (NLR) y los efectores posteriores asociados. La SID no tuvo efectos sobre las citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-1 β , TNF- α) o NLRP3, pero parece promover las respuestas Th1 y Th2 en diferentes condiciones (45).

Aplicaciones médicas de la SID

La SID presenta dos de los tres elementos necesarios para ser un buen soporte, un andamio biocompatible y moléculas de señalización. Las moléculas de adhesión en el andamio favorecen la llegada y adhesión celular, lo que completa sus características como un excelente biomaterial para ser utilizado en medicina regenerativa basada en ingeniería de tejidos. Se ha demostrado la capacidad de este biomaterial para favorecer la regeneración de diferentes tipos de tejidos. Por ejemplo, reemplazo del tracto urinario (46–49), tejido cutáneo (50,51), vasos sanguíneos (52,53), hueso (35), tendones (54,55) y ligamentos (22,56).

• Propiedades inmunológicas de la

• Regeneración ósea ortopedia/

odontología. La SID desempeña múltiples funciones en varias células en el proceso de regeneración ósea, esta facilita la adhesión celular a la MEC de osteoblastos y fibroblastos, mejora la proliferación celular de osteoblastos y fibroblastos y promueve la diferenciación osteogénica de la MEC y osteoblastos. Se ha identificado que este proceso es a través de la vía de las BMP-2 y CD-31, aumentando simultáneamente el gen diana ID-1 aguas abajo las cuales se activan y participan en el proceso de regeneración ósea, adicionalmente, se ha determinado que los efectos sinérgicos de la SID en múltiples células contribuyen a la regeneración ósea in vivo (57).

Con referencia a los procesos de regeneración ósea guiada en odontología, se ha demostrado que la SID de múltiples capas posee una microestructura porosa y excelentes propiedades mecánicas y de biodegradación y puede promover la regeneración ósea, revelando su potencial para la reparación ósea (35,58). Los biomateriales derivados de la SID aumentaron significativamente la fracción de volumen óseo en la etapa inicial de formación ósea (4 semanas) y la densidad mineralizada ósea en la etapa tardía de formación ósea (12 semanas) (59). Todos estos elementos presentes en la SID tienen un efecto positivo en el proceso de regeneración en los tejidos en los que esta es usada, es por eso que la SID se convierte en biomaterial popular en ingeniería de tejidos (37).

- **Tratamiento de heridas crónicas.**

Como se ha descrito los andamios biológicos se adaptan y apoyan los procesos celulares necesarios para la regeneración de los tejidos dañados como es el caso de los procesos de curación de heridas y quemaduras (60,61). La MEC-SID ha demostrado que proporciona un entorno adecuado para la unión, multiplicación y migración de fibroblastos y queratinocitos similar a lo llevado a cabo en los tejidos heridos (28,62,63). Los productos basados en la SID están actualmente indicados para el tratamiento de las heridas parciales y de espesor total, úlceras por presión, úlceras venosas, úlceras vasculares crónicas, úlceras diabéticas, heridas por trauma, heridas de drenaje, y heridas quirúrgicas. La SID ha sido usada para el tratamiento de úlceras crónicas de miembros inferiores, el propósito de este estudio fue comparar la efectividad de la terapia de tratamiento de heridas con MEC-SID más compresión contra un tratamiento de solamente compresión. Se identificó que los pacientes en el grupo MEC-SID (19/30, 63%) tenían 4 veces más probabilidades de haber sanado sus heridas ($P = 0,0167$; odds ratio, 4,10) en comparación con los pacientes en el grupo de atención estándar (8/27, 30%) (64). Con referencia al uso de la SID en el tratamiento de úlceras diabéticas, se han comparado los resultados obtenidos en pacientes después del tratamiento ya sea con MEC-SID en comparación con una terapia basada en piel viva tal como un sustituto dérmico derivado de fibroblastos humanos. Las curvas de Kaplan-Meier generadas para ambos grupos de tratamiento

fueron indistinguibles ($P = 0,37$), lo que indica que la probabilidad de cierre entre los 2 grupos fue similar (65). Para el caso de las heridas de difícil curación de etiología mixta arterial/venosa, varios estudios han identificado que la MEC-SID puede ser utilizada como una opción útil y bien tolerada para el tratamiento de heridas mixtas arterial/venosa (A/V) como de úlceras venosas y úlceras diabéticas (66). Estas evidencias son importantes en la medida que las tasas de curación de las úlceras A/V van desde 23% a 64%, dependiendo de la gravedad de la enfermedad arterial. Estas bajas tasas de curación indican que el tratamiento estándar actual de desbridamiento quirúrgico y apósitos húmedos es inadecuado para esta difícil población de pacientes y que por lo tanto estrategias alternativas deben de ser tenidas en cuenta (65). En un estudio clínico prospectivo aleatorizado realizado en 2010 se comparó la eficacia y la tolerabilidad en la herida de la MEC-SID en comparación con un tratamiento de gasas impregnadas en vaselina en el tratamiento de úlceras mixtas A/V o úlceras venosas (67). En el grupo MEC-SID, el 80% (20/25) de las lesiones de los pacientes se cerraron a las 8 semanas en comparación al 65% (15/23) del grupo de control ($p < 0,05$). Entre los pacientes que no alcanzaron el cierre de heridas a las 8 semanas, el tejido de granulación en la herida aumentó a 65% en el grupo MEC-SID mientras que se presentó una disminución del 38% en el grupo control ($P < 0,05$). Adicionalmente, el grupo MEC-SID requirió un menor número de aplicaciones y experimentaron una

mayor duración entre las aplicaciones en comparación con el control ($p < 0,05$) (65). Con referencia a las quemaduras el tratamiento con la SID, resultó ser un procedimiento muy efectivo, ya que en las lesiones de II grado superficial y profundo se logra una completa regeneración con una cubierta cutánea de buena calidad y en las lesiones de III grado mejora el lecho receptor, lo que facilita una mejor integración de los injertos cutáneos y una menor cicatrización (68). En otro trabajo para el tratamiento de quemaduras con SID se identificó que los tejidos tratados presentaron mayor índice de maduración epitelial ($6,2 \pm 0,84$ vs $3,2 \pm 3,28$; $p = 0,029$), mejor orientación y diferenciación de las células epiteliales, así como una adecuada estructura de la lámina basal, depósito de colágeno y mayor expresión del factor de crecimiento transformante $\beta 3$ ($7,4 \pm 8,1$ frente a $2,1 \pm 2,6$; $p = 0,055$) (69).

- **Oftalmología.** La restauración de la herida corneal de espesor total en animales, que utilizaron SID como material corneal de reemplazo muestran que sobre la base corneal transparente se producen solo una pequeña cantidad de tejido cicatricial. La submucosa del intestino delgado fue un excelente material que podría recomendarse para uso en oftalmología veterinaria (70–72).
- **Neuro cirugía y sistema nervioso.** El uso de SID como sustituto dural demostró que las tasas de complicaciones comunes asociadas con el uso de sustitutos de la duramadre se comparan favorablemente con la

experiencia reportada en la literatura con otros productos de sustitución de la duramadre. No hubo evidencia de formación de tejido cicatricial o encapsulación del sustituto dural fabricado con SID. Este sustituto dural presentó excelentes características de manejo y se asoció con una tasa muy alta de éxito del dispositivo y del procedimiento. La falta de reacciones adversas al injerto, un perfil de seguridad favorable y eficacia clínica indican la utilidad de este material como alternativa para la reparación de defectos duros (73). A diferencia del riesgo de transmisión de enfermedades que se ha hecho evidente cuando se utilizan aloinjertos humanos o xenoinjertos bovinos como sustitutos de la duramadre, no se ha reportado la transmisión de enfermedades de los productos porcinos a los seres humanos, ni tampoco la presencia de priones en el tejido porcino (73). En un estudio con veinticuatro perros Beagle machos sometidos a resección quirúrgica para producir defectos duros, se demostró que la SID estimuló las respuestas del tejido conjuntivo y epitelial para la regeneración dural y la recuperación funcional sin rechazo inmunológico. Por lo tanto, estos resultados sugieren que este material puede representar una opción para el tratamiento clínico de los defectos duros (74). En un estudio diseñado para evaluar la efectividad de un injerto de SID como andamio para la reparación de las lesiones por espacios nerviosos de 10 mm en animales de experimentación. En este estudio los análisis histológicos para evaluar la mielina y el transporte retrógrado y los estudios de inmunofluorescencia

para actina y tubulina confirmaron el crecimiento del nervio ciático en la porción proximal del injerto de SID a los 90 días (75). El desarrollo de un biomaterial compuesto de la SID con el polímero policaprolactona para la fabricación de conductos de guía nerviosa (NGC), se identificó que estos cumplieron con el requisito general para su uso, como fácil fabricación, reproducibilidad, suturabilidad, esterilización y propiedades mecánicas adecuadas. La evaluación *in vivo* indicó que clínicamente su comportamiento fue aceptable, sin la necesidad de adicionar ningún factor biológico, estos fueron capaces de proporcionar suficiente fuerza motriz para guiar los axones y las células de Schwann a lo largo del tiempo (76).

- **Reparación sistema vascular.** Los investigadores encontraron que el andamio de la submucosa del intestino delgado se puede utilizar como un biomaterial superior en trasplante vascular, como se demostró con los resultados del vaso artificial fabricado con SID trasplantada en la arteria carótida de perros (77). Hasta ahora la SID se ha utilizado para la reconstrucción del pericardio y la reparación de la carótida (78,79). Las ventajas de este material incluyen su biodegradabilidad, capacidad hemostática, no encapsulación y no calcificación. Las desventajas incluyen una escasez relativa de suministro y posibles problemas de inmunogenicidad debido al origen del tejido xenogénico descelularizado (79). La SID ha sido usada de igual manera en conjunto con células madre

mesenquimales como una terapia prometedora para la regeneración del tejido cardíaco. Este estudio demostró que la SID puede servir como un vehículo de administración para apoyar la repoblación de CMM, adicionalmente, pueden reducir la respuesta inmune adaptativa específica del injerto in vivo para indicaciones cardiovasculares. (80). La MEC-SID se ha utilizado en cirugías vasculares y cardíacas congénitas (81–83), reconstrucción pericárdica (78,84), reconstrucción valvular tanto en adultos como en niños (78,85,86), endocarditis (85,86), defectos vasculares adquiridos en diferentes sitios (83,87) y para reparar el miocardio dañado después de un infarto (88).

- **Hernias.** Los defectos de la pared abdominal eran síntomas clínicos comunes que generalmente causaban complicaciones graves debido a método de reparación inadecuado. Los estudios previos para el material utilizado en defectos de la pared abdominal fueron limitados. Investigadores han usado parches SID para restaurar los defectos de la pared abdominal en perros y contrastar las propiedades biológicas y mecánicas entre SID y SID + malla de polipropileno (89,90). El objetivo principal fue mostrar la eficacia y seguridad de dos tipos de biomateriales, en este caso los resultados de la investigación muestran que la SID tenía una mejor biocompatibilidad e histocompatibilidad que la malla de polipropileno+SID (90). También se ha reportado el uso de mallas fabricadas de SID como cabestrillo

pélvico en casos en los que el cierre primario del peritoneo pélvico es inviable, se observó que su uso no tuvo efectos infecciosos, complicaciones y morbilidad mínima añadida al postoperatorio (91). Otros trabajos sugieren que el uso de SID en la reparación de hernias paraesofágicas es seguro y puede reducir la recurrencia (92).

Conclusiones

La submucosa del intestino delgado como una especie de MEC natural está siendo estudiada como un biomaterial con propiedades biológicas que mejoran notablemente los procedimientos de curación en los tejidos tratados. Se ha reportado que la SID influye en la proliferación, migración y diferenciación de numerosas células, adicionalmente, se ha identificado que este biomaterial presenta diversos factores de crecimiento, p. ej., el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el cual induce la angiogénesis. Se ha identificado que los elementos de degradación de la SID presentan una excelente histocompatibilidad y ninguna citotoxicidad en ensayos in vivo. En la actualidad, se han aplicado productos de SID en diferentes formas, incluidas tabletas, pulverizados, esponjosas, geles y laminas, cada uno de los cuales son utilizados para solucionar diferentes necesidades clínicas.

Referencias

1. Langer R, Vacanti J. Tissue engineering. Science (80-) [Internet]. 1993 May 14;260(5110):920–6. Available from: <https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.8493529>

2. Kundu B, Kundu S. Osteogenesis of human stem cells in silk biomaterial for regenerative therapy. *Prog Polym Sci*. 2010;35:1116–27.
3. Seal B, Otero T, Panitch A. Polymeric biomaterials for tissue and organ regeneration. *Mater Sci Eng R*. 2001;34:147–230.
4. Gaviria D, Caballero L. Uso de biomateriales a partir de la fibroína de gusano de seda (*Bombyx mori* L.) para procesos de medicina re-generativa basada en ingeniería de tejidos. *Revis-ta Médica de Risaralda*. 2015;21(1):38–47.
5. Black J. The education of the biomaterialist: report of a survey, 1980–81. *J Biomed Mater Res* [Internet]. 1982 Mar;16(2):159–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7061534>
6. Kalita SJ. Nanostructured Biomaterials. In 2008. p. 168–219. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-0-387-48805-9_4
7. Helmus MN, Gibbons DF, Cebon D. Biocompatibility: Meeting a Key Functional Requirement of Next-Generation Medical Devices. *Toxicol Pathol* [Internet]. 2008 Jan 1;36(1):70–80. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0192623307310949>
8. Tathe A, Ghodke M, Nikalje AP. A brief review: Biomaterials and their application. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2010;2(SUPPL. 4):19–23.
9. Nair L, Laurencin C. Biodegradable polymers as biomaterials. *Prog Polym Sci*. 2007;32:762–98.
10. Sharma S, Srivastava D, Grover S, Sharma V. Biomaterials in tooth tissue engineering: a review. *J Clin Diagn Res* [Internet]. 2014 Jan;8(1):309–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24596804>
11. Kundu B, Rajkhowa R, Kundu S, Wang X. Silk fibroin biomaterials for tissue regenerations. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2013.
12. Caballero Mendez L, Rivera Cano J, Gaviria Arias D. Evaluación de la Fibroína de Seda como Biomaterial de Soporte para el Crecimiento de Células Mesenquimales Estromales de Pulpa Dental. *ARS MEDICA Rev Ciencias Médicas* [Internet]. 2016 Jun 2;41(1):5. Available from: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/article/view/41>
13. Xu R, Boudreau A, Bissell MJ. Tissue architecture and function: dynamic reciprocity via extra- and intra-cellular matrices. *Cancer Metastasis Rev* [Internet]. 2009 Jun;28(1–2):167–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19160017>
14. Bissell MJ, Hall HG, Parry G. How does the extracellular matrix direct gene expression? *J Theor Biol* [Internet]. 1982 Nov 7;99(1):31–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6892044>
15. Almalki SG, Agrawal DK. Effects of matrix metalloproteinases on the fate of mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther* [Internet]. 2016;7(1):129. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27612636>
16. Dziki JL, Giglio RM, Sicari BM, Wang DS, Gandhi RM, Londono R, et al. The Effect of Mechanical Loading Upon Extracellular Matrix Bioscaffold-Mediated Skeletal Muscle Remodeling. *Tissue Eng Part A* [Internet]. 2018;24(1–2):34–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28345417>
17. Gilkes DM, Bajpai S, Chaturvedi P, Wirtz D, Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) promotes extracellular matrix remodeling under hypoxic conditions by inducing P4HA1, P4HA2, and PLOD2 expression in fibroblasts. *J Biol Chem* [Internet]. 2013 Apr 12;288(15):10819–29. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23423382>
18. Kufaishi H, Alarab M, Drutz H, Lye S, Shynlova O. Static Mechanical Loading Influences the Expression of Extracellular Matrix and Cell Adhesion

- Proteins in Vaginal Cells Derived From Premenopausal Women With Severe Pelvic Organ Prolapse. *Reprod Sci* [Internet]. 2016;23(8):978–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26823071>
19. Butcher DT, Alliston T, Weaver VM. A tense situation: forcing tumour progression. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2009 Feb;9(2):108–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19165226>
 20. Linskens MH, Feng J, Andrews WH, Enlow BE, Saati SM, Tonkin LA, et al. Cataloging altered gene expression in young and senescent cells using enhanced differential display. *Nucleic Acids Res* [Internet]. 1995 Aug 25;23(16):3244–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7667101>
 21. Sicari BM, Johnson SA, Siu BF, Crapo PM, Daly KA, Jiang H, et al. The effect of source animal age upon the in vivo remodeling characteristics of an extracellular matrix scaffold. *Biomaterials* [Internet]. 2012 Aug;33(22):5524–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22575834>
 22. Chen J, Xu J, Wang A, Zheng M. Scaffolds for tendon and ligament repair: review of the efficacy of commercial products. *Expert Rev Med Devices* [Internet]. 2009 Jan;6(1):61–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19105781>
 23. Cao G, Huang Y, Li K, Fan Y, Xie H, Li X. Small intestinal submucosa: superiority, limitations and solutions, and its potential to address bottlenecks in tissue repair. *J Mater Chem B* [Internet]. 2019;7(33):5038–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31432871>
 24. Shi L, Ronfard V. Biochemical and biomechanical characterization of porcine small intestinal submucosa (SIS): a mini review. *Int J Burns Trauma* [Internet]. 2013;3(4):173–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24273692>
 25. Lindberg K, Badylak SF. Porcine small intestinal submucosa (SIS): a bioscaffold supporting in vitro primary human epidermal cell differentiation and synthesis of basement membrane proteins. *Burns* [Internet]. 2001 May;27(3):254–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11311519>
 26. USP Monographs: Small Intestinal Submucosa Wound Matrix [Internet]. [cited 2021 Jun 4]. Available from: http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_m541.html
 27. Ji Y, Zhou J, Sun T, Tang K, Xiong Z, Ren Z, et al. Diverse preparation methods for small intestinal submucosa (SIS): Decellularization, components, and structure. *J Biomed Mater Res - Part A*. 2019;107(3):689–97.
 28. McPherson TB, Badylak SF. Characterization of Fibronectin Derived from Porcine Small Intestinal Submucosa. *Tissue Eng* [Internet]. 1998 Mar;4(1):75–83. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ten.1998.4.75>
 29. Hurst RE, Bonner RB. Mapping of the distribution of significant proteins and proteoglycans in small intestinal submucosa by fluorescence microscopy. *J Biomater Sci Polym Ed* [Internet]. 2001;12(11):1267–79. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11853391>
 30. Hodde JP, Badylak SF, Brightman AO, Voytik-Harbin SL. Glycosaminoglycan content of small intestinal submucosa: a bioscaffold for tissue replacement. *Tissue Eng* [Internet]. 1996;2(3):209–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19877943>
 31. Mulloy B, Rider CC. Cytokines and proteoglycans: an introductory overview. *Biochem Soc Trans* [Internet]. 2006 Jun;34(Pt 3):409–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3828736>

- pubmed/16709174
32. Baum CL, Arpey CJ. Normal cutaneous wound healing: clinical correlation with cellular and molecular events. *Dermatol Surg* [Internet]. 2005 Jun;31(6):674–86; discussion 686. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15996419>
 33. Gallo RL. Proteoglycans and cutaneous vascular defense and repair. *J Investig dermatology Symp Proc* [Internet]. 2000 Dec;5(1):55–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11147676>
 34. Voytik-Harbin SL, Brightman AO, Kraine MR, Waisner B, Badylak SF. Identification of extractable growth factors from small intestinal submucosa. *J Cell Biochem* [Internet]. 1997 Dec 15;67(4):478–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9383707>
 35. Suckow MA, Voytik-Harbin SL, Terril LA, Badylak SF. Enhanced bone regeneration using porcine small intestinal submucosa. *J Invest Surg* [Internet]. 1999;12(5):277–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10599003>
 36. McDevitt CA, Wildey GM, Cutrone RM. Transforming growth factor-beta1 in a sterilized tissue derived from the pig small intestine submucosa. *J Biomed Mater Res A* [Internet]. 2003 Nov 1;67(2):637–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14566807>
 37. Wang Y, Chen P, Qin J. Development of Small Intestinal Submucosa as Biomaterial in Tissue Engineering. *IOP Conf Ser Mater Sci Eng* [Internet]. 2019 Mar 19;484:012042. Available from: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1757-899X/484/1/012042>
 38. Bissell MJ, Aggeler J. Dynamic reciprocity: how do extracellular matrix and hormones direct gene expression? *Prog Clin Biol Res* [Internet]. 1987;249:251–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3671428>
 39. Nelson CM, Bissell MJ. Of extracellular matrix, scaffolds, and signaling: tissue architecture regulates development, homeostasis, and cancer. *Annu Rev Cell Dev Biol* [Internet]. 2006;22:287–309. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16824016>
 40. Hodde J, Record R, Tullius R, Badylak S. Fibronectin peptides mediate HMEC adhesion to porcine-derived extracellular matrix. *Biomaterials* [Internet]. 2002 Apr;23(8):1841–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11950054>
 41. Badylak S, Liang A, Record R, Tullius R, Hodde J. Endothelial cell adherence to small intestinal submucosa: an acellular bioscaffold. *Biomaterials* [Internet]. 1999 Dec;20(23–24):2257–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10614932>
 42. Hurst RE, Kyker KD, Bonner RB, Bowditch RD, Hemstreet GP. Matrix-dependent plasticity of the malignant phenotype of bladder cancer cells. *Anticancer Res* [Internet]. 2003;23(4):3119–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12926044>
 43. Hodde JP, Record RD, Liang HA, Badylak SF. Vascular endothelial growth factor in porcine-derived extracellular matrix. *Endothelium* [Internet]. 2001;8(1):11–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11409848>
 44. Cadena C, Tabima D BJ. TENSILE MECHANICAL PROPERTIES OF PORCINE SMALL INTESTINAL SU...: *ASAIO Journal*. *ASAIO Bioeng Eng Abstr* [Internet]. 2005 [cited 2021 Jun 5];51(2):10A. Available from: https://journals.lww.com/asaiojournal/Fulltext/2005/03000/Tensile_Mechanical_Properties_of_Porcine_Small.37.aspx
 45. Aachoui Y, Ghosh SK. Extracellular matrix from porcine small intestinal submucosa (SIS) as immune adjuvants. *PLoS One*. 2011;6(11).
 46. Hauser S, Bastian PJ, Fechner G, Müller SC. Small intestine submucosa in urethral stricture repair in a consecutive series.

- Urology [Internet]. 2006 Aug;68(2):263–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16904431>
47. Knapp PM, Lingeman JE, Siegel YI, Badylak SF, Demeter RJ. Biocompatibility of small-intestinal submucosa in urinary tract as augmentation cystoplasty graft and injectable suspension. *J Endourol* [Internet]. 1994 Apr;8(2):125–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8061669>
48. Liatsikos EN, Dinlenc CZ, Kapoor R, Bernardo NO, Pikhasov D, Anderson AE, et al. Ureteral reconstruction: small intestine submucosa for the management of strictures and defects of the upper third of the ureter. *J Urol* [Internet]. 2001 May;165(5):1719–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11342963>
49. Smith TG, Gettman M, Lindberg G, Napper C, Pearle MS, Cadeddu JA. Ureteral replacement using porcine small intestine submucosa in a porcine model. *Urology* [Internet]. 2002 Nov;60(5):931–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12429340>
50. MacLeod TM, Sarathchandra P, Williams G, Sanders R, Green CJ. Evaluation of a porcine origin acellular dermal matrix and small intestinal submucosa as dermal replacements in preventing secondary skin graft contraction. *Burns* [Internet]. 2004 Aug;30(5):431–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15225907>
51. Ueno T, Pickett LC, de la Fuente SG, Lawson DC, Pappas TN. Clinical application of porcine small intestinal submucosa in the management of infected or potentially contaminated abdominal defects. *J Gastrointest Surg* [Internet]. 2004 Jan;8(1):109–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14746842>
52. Hodde JP, Record RD, Liang HA, Badylak SF. Vascular endothelial growth factor in porcine-derived extracellular matrix. *Endothelium* [Internet]. 2001;8(1):11–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11409848>
53. Sutherland RS, Baskin LS, Hayward SW, Cunha GR. Regeneration of bladder urothelium, smooth muscle, blood vessels and nerves into an acellular tissue matrix. *J Urol* [Internet]. 1996 Aug;156(2 Pt 2):571–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8683736>
54. Gastel JA, Muirhead WR, Lifrak JT, Fadale PD, Hulstyn MJ, Labrador DP. Meniscal tissue regeneration using a collagenous biomaterial derived from porcine small intestine submucosa. *Arthroscopy* [Internet]. 2001 Feb;17(2):151–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11172244>
55. Schlegel TF, Hawkins RJ, Lewis CW, Motta T, Turner AS. The effects of augmentation with Swine small intestine submucosa on tendon healing under tension: histologic and mechanical evaluations in sheep. *Am J Sports Med* [Internet]. 2006 Feb;34(2):275–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16210577>
56. Liang R, Woo SL-Y, Takakura Y, Moon DK, Jia F, Abramowitch SD. Long-term effects of porcine small intestine submucosa on the healing of medial collateral ligament: a functional tissue engineering study. *J Orthop Res* [Internet]. 2006 Apr;24(4):811–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16514641>
57. Li M, Zhang C, Cheng M, Gu Q, Zhao J. Small intestinal submucosa: A potential osteoconductive and osteoinductive biomaterial for bone tissue engineering [Internet]. Vol. 75, *Materials Science and Engineering C*. Elsevier B.V; 2017. 149–156 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2017.02.042>
58. Daei N, Ahmadi-Noorbakhsh S. Comment on “effect of Multilaminar Small Intestinal Submucosa as a Barrier Membrane on Bone Formation in a Rabbit Mandible Defect Model.” *Biomed Res Int*. 2020;2020.

59. Wang M, Li BW, Wang SW, Liu YH. [Preparation and osteogenic effect study of small intestinal submucosa sponge]. Beijing Da Xue Xue Bao [Internet]. 2020 Oct 18;52(5):952–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33047736>
60. Badylak SF, Freytes DO, Gilbert TW. Extracellular matrix as a biological scaffold material: Structure and function. Acta Biomater [Internet]. 2009;5(1):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2008.09.013>
61. Badylak SF, Freytes DO, Gilbert TW. Reprint of: Extracellular matrix as a biological scaffold material: Structure and function. Acta Biomater [Internet]. 2015 Sep;23 Suppl:S17–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26235342>
62. Voytik-Harbin SL, Brightman AO, Waisner BZ, Robinson JP, Lamar CH. Small Intestinal Submucosa: A Tissue-Derived Extracellular Matrix That Promotes Tissue-Specific Growth and Differentiation of Cells in Vitro. Tissue Eng [Internet]. 1998 Jun;4(2):157–74. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ten.1998.4.157>
63. Peel SAF, Chen H, Renlund R, Badylak SF, Kandel RA. Formation of a SIS–Cartilage Composite Graft in Vitro and Its Use in the Repair of Articular Cartilage Defects. Tissue Eng [Internet]. 1998 Jun;4(2):143–55. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ten.1998.4.143>
64. Mostow EN, Haraway GD, Dalsing M, Hodde JP, King D, OASIS Venus Ulcer Study Group. Effectiveness of an extracellular matrix graft (OASIS Wound Matrix) in the treatment of chronic leg ulcers: a randomized clinical trial. J Vasc Surg [Internet]. 2005 May;41(5):837–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15886669>
65. Chang J, DeLillo N, Khan M, Nacinovich MR. Review of small intestine submucosa extracellular matrix technology in multiple difficult-to-treat wound types. Wounds a Compend Clin Res Pract [Internet]. 2013 May;25(5):113–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25866891>
66. Romanelli M, Dini V, Bertone M, Barbanera S, Brilli C. OASIS wound matrix versus Hyaloskin in the treatment of difficult-to-heal wounds of mixed arterial/venous aetiology. Int Wound J [Internet]. 2007 Mar;4(1):3–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17425543>
67. Romanelli M, Dini V, Bertone MS. Randomized comparison of OASIS wound matrix versus moist wound dressing in the treatment of difficult-to-heal wounds of mixed arterial/venous etiology. Adv Skin Wound Care [Internet]. 2010 Jan;23(1):34–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20101114>
68. Cuenca-pardo J, Peralta-conde D. Quemaduras en cara tratadas con escisión temprana y cubiertas con matriz acelarar. 2011;21(1):11–9.
69. Salgado RM, Bravo L, García M, Melchor JM, Krötzsch E. Histomorphometric analysis of early epithelialization and dermal changes in mid-partial-thickness burn wounds in humans treated with porcine small intestinal submucosa and silver-containing hydrofiber. J Burn Care Res [Internet]. 35(5):e330–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24823330>
70. Barachetti L, Zanni M, Stefanello D, Rampazzo A. Use of four-layer porcine small intestinal submucosa alone as a scaffold for the treatment of deep corneal defects in dogs and cats: preliminary results. Vet Rec [Internet]. 2020;186(19):e28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31937546>
71. Bussieres M, Krohne SG, Stiles J, Townsend WM. The use of porcine small intestinal submucosa for the repair of full-thickness corneal defects in dogs, cats and horses. Vet Ophthalmol [Internet]. 7(5):352–9. Available from: <http://www.>

- ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310296
72. Griguer F, Raymond I, Regnier A. Preliminary evaluation of the biocompatibility of the small intestinal submucosa (SIS) biomaterial with the rabbit cornea. *Rev Med Vet (Toulouse)*. 2001;152(8-9):597-604.
73. Bejjani GK, Zabramski J. Safety and efficacy of the porcine small intestinal submucosa dural substitute: Results of a prospective multicenter study and literature review. *J Neurosurg*. 2007;106(6):1028-33.
74. He S-K, Guo J-H, Wang Z, Zhang Y, Tu Y-H, Wu S-Z, et al. Efficacy and safety of small intestinal submucosa in dural defect repair in a canine model. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* [Internet]. 2017 Apr 1;73:267-74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28183608>
75. Smith RM, Wiedl C, Chubb P, Greene CH. Role of small intestine submucosa (SIS) as a nerve conduit: Preliminary report. *J Investig Surg*. 2004;17(6):339-44.
76. Shim SW, Kwon DY, Lee BN, Kwon JS, Park JH, Lee JH, et al. Evaluation of small intestine submucosa and poly(caprolactone-co-lactide) conduits for peripheral Nerve Regeneration. *Tissue Eng - Part A*. 2015;21(5-6):1142-51.
77. Roeder R, Wolfe J, Lianakis N, Hinson T, Geddes LA, Obermiller J. Compliance, elastic modulus, and burst pressure of small-intestine submucosa (SIS), small-diameter vascular grafts. *J Biomed Mater Res* [Internet]. 1999 Oct;47(1):65-70. Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1097-4636\(199910\)47:1%3C65::AID-JBM9%3E3.0.CO;2-F](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1097-4636(199910)47:1%3C65::AID-JBM9%3E3.0.CO;2-F)
78. Boyd WD, Johnson WE, Sultan PK, Deering TF, Matheny RG. Pericardial reconstruction using an extracellular matrix implant correlates with reduced risk of postoperative atrial fibrillation in coronary artery bypass surgery patients. *Heart Surg Forum* [Internet]. 2010 Oct;13(5):E311-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20961831>
79. Lam MT, Wu JC. Biomaterial applications in cardiovascular tissue repair and regeneration. *Expert Rev Cardiovasc Ther* [Internet]. 2012 Aug 10;10(8):1039-49. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/erc.12.99>
80. Chang CW, Petrie T, Clark A, Lin X, Sondergaard CS, Griffiths LG. Mesenchymal Stem Cell Seeding of Porcine Small Intestinal Submucosal Extracellular Matrix for Cardiovascular Applications. *PLoS One* [Internet]. 2016;11(4):e0153412. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27070546>
81. Quarti A, Nardone S, Colaneri M, Santoro G, Pozzi M. Preliminary experience in the use of an extracellular matrix to repair congenital heart diseases. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* [Internet]. 2011 Dec;13(6):569-72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21979987>
82. Witt RG, Raff G, Van Gundy J, Rodgers-Ohlau M, Si MS. Short-term experience of porcine small intestinal submucosa patches in paediatric cardiovascular surgery. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2013;44(1):72-6.
83. Mosala Nezhad Z, Poncelet A, De Kerchove L, Gianello P, Fervaille C, El Khoury G. Small intestinal submucosa extracellular matrix (CorMatrix®) in cardiovascular surgery: A systematic review. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016;22(6):839-50.
84. Yanagawa B, Rao V, Yau TM, Cusimano RJ. Initial experience with intraventricular repair using CorMatrix extracellular matrix. *Innovations (Phila)* [Internet]. 8(5):348-52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24346583>
85. Gerdisch MW, Boyd WD, Harlan JL, Richardson JB, Flack JE, Palafox BA, et al. Early experience treating tricuspid valve endocarditis with a novel extracellular matrix cylinder reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2014

- Dec;148(6):3042–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25175957>
86. Sündermann SH, Rodríguez Cetina Biefer H, Emmert MY, Falk V. Use of extracellular matrix materials in patients with endocarditis. *Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2014 Feb;62(1):76–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23143861>
87. DuBose JJ, Azizzadeh A. Utilization of a tubularized cormatrix extracellular matrix for repair of an arteriovenous fistula aneurysm. *Ann Vasc Surg* [Internet]. 2015 Feb;29(2):366.e1-4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25463348>
88. Yanagawa B, Rao V, Yau TM, Cusimano RJ. Potential myocardial regeneration with CorMatrix ECM: a case report. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2014 Apr;147(4):e41-3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24529732>
89. Wang Z-L, Wu S-Z, Li Z-F, Guo J-H, Zhang Y, Pi J-K, et al. Comparison of small intestinal submucosa and polypropylene mesh for abdominal wall defect repair. *J Biomater Sci Polym Ed* [Internet]. 2018 Apr 13;29(6):663–82. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/09205063.2018.1433419>
90. Clarke KM, Lantz GC, Salisbury SK, Badylak SF, Hiles MC, Voytik SL. Intestine submucosa and polypropylene mesh for abdominal wall repair in dogs. *J Surg Res*. 1996;60(1):107–14.
91. Al-Sahaf O, El-Masry S. The use of porcine small intestinal submucosa mesh (SURGISIS) as a pelvic sling in a man and a woman with previous pelvic surgery: Two case reports. *J Med Case Rep*. 2009;3(October 2006):1–3.
92. Oelschlager BK, Barreca M, Chang L, Pellegrini CA. The use of small intestine submucosa in the repair of paraesophageal hernias: Initial observations of a new technique. *Am J Surg*. 2003;186(1):4–8.