Experiencia con piel de bacalao como sustituto cutáneo poco invasivo en heridas crónicas. Serie de casos

NURIA CONDE NAVARRO[1]; ALICIA PERAL VÁZQUEZ[2]; PATRICIA ZAMORA IBÁÑEZ[3]; ELENA CONDE MONTERO[4]

[1]Enfermera. ORCID: 0009-0000-8168-1941; [2]Enfermera; [3]Enfermera. ORCID: 0009-0003-3565-2885; [4]Dermatóloga. ORCID: 0000-0003-1824-9624

Hospital Infanta Leonor - Virgen de la Torre, Vallecas, España

Recibido: 11 de mayo de 2026 / Aceptado: 26 de septiembre de 2026

DOI: 10.48158/Heridasycicatizacion.septiembre2026.03

RESUMEN

Introducción. Las matrices dérmicas acelulares de piel de pescado se han asociado con resultados favorables en heridas diabéticas y otras heridas complejas, pero existe poca información en lesiones arterioloescleróticas, heridas relacionadas con flebolinfedema y grandes defectos postraumáticos de personas mayores.

Pacientes y métodos. Serie de casos unicéntrica, observacional y no comparativa de pacientes con heridas de difícil cicatrización tratados con una matriz dérmica acelular de piel de bacalao. El producto se aplicó tras la preparación individualizada del lecho y se integró en el tratamiento etiológico. Se registraron evolución clínica, frecuencia de curas, número de aplicaciones, dolor y cierre completo.

Resultados. Se incluyeron 11 mujeres y 3 hombres con 15 heridas, con una mediana de edad de 84 años (rango, 33–99). Las heridas tenían entre una semana y seis años de evolución. Se realizaron entre una y tres aplicaciones por herida; en 10 de las 15 heridas se realizó una única aplicación. Siete heridas alcanzaron el cierre completo, con una mediana de 12 semanas (rango, 4–21); uno de estos cierres se produjo después de añadir microinjertos en sello. Tres pacientes fallecieron antes del cierre, dos fueron derivados, uno se perdió durante el seguimiento y otro precisó posteriormente microinjertos sin alcanzar cierre documentado. Todos los pacientes mostraron una reducción inicial del dolor basal, aunque en dos lesiones con componente venoso y control insuficiente del edema, el dolor reapareció posteriormente. No se identificaron problemas de tolerancia atribuidos a la matriz.

Conclusiones. En esta serie de práctica clínica, la matriz dérmica acelular de piel de bacalao fue aplicada y bien tolerada como adyuvante del tratamiento etiológico en heridas complejas en pacientes frágiles. Su potencial interés podría residir especialmente en pacientes frágiles con heridas de difícil cicatrización, en quienes se busca una estrategia conservadora o se pretende evitar procedimientos quirúrgicos de mayor complejidad. Se requieren estudios prospectivos comparativos para establecer su papel real en la curación de heridas, especialmente en pacientes frágiles.

Palabras clave. Sustitutos de la piel – Piel de bacalao – Cicatrización de heridas – Heridas y lesiones – Úlcera de la pierna – Hematoma disecante – Confort – Anciano frágil – Dolor en heridas.

INTRODUCCIÓN

Las heridas de difícil cicatrización constituyen un reto por su tendencia a la cronicidad, su repercusión sobre la calidad de vida y la carga asistencial asociada. Los sustitutos cutáneos pueden incorporarse al tratamiento avanzado cuando, pese al abordaje etiológico y local adecuado, la evolución clínica no alcanza los objetivos esperados. Entre ellos han adquirido interés las matrices acelulares de origen marino, en particular las obtenidas a partir de piel de bacalao.[1]

Estas matrices se procesan para eliminar el componente celular, preservando una arquitectura extracelular tridimensional rica en colágeno y un perfil lipídico con ácidos grasos poliinsaturados omega-3 distinto del de otros sustitutos dérmicos.[1,2] Esta estructura puede

actuar como soporte para la migración celular, la formación de tejido de granulación y la revascularización.

La evidencia más sólida procede del pie diabético. En el ensayo aleatorizado KEREFISH, la adición de piel de pescado intacta al tratamiento estándar de úlceras profundas de grado 2 y 3 incrementó el porcentaje de pacientes en los que se obtuvo el cierre completo de las heridas a las 16 semanas (41,6% frente a 22,2%).[3] En el campo de las heridas agudas, se han descrito resultados favorables en cuanto a reducción de dolor y epitelización más rápida en zonas donantes de injertos comparándolo con injertos de colágeno bovino,[4] quemaduras de espesor parcial[5] y heridas experimentales por biopsia.[6]

Sin embargo, las lesiones arterioloescleróticas, las heridas asociadas a flebolinfedema y los grandes defectos postraumáticos en personas mayores frágiles están escasamente representados. El objetivo de esta serie fue describir la aplicabilidad, tolerancia y evolución clínica tras el uso de una matriz dérmica acelular de piel de bacalao en este tipo de heridas, integrada siempre en un abordaje etiológico y local individualizado.

PACIENTES Y MÉTODOS

Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario Gregorio Marañón. Todos los participantes o sus representantes firmaron el consentimiento informado para el tratamiento, la utilización de datos y la publicación de imágenes clínicas anonimizadas. Los datos se codificaron conforme a la normativa vigente de protección de datos (Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales).

Diseño y participantes

Se realizó una serie de casos prospectiva, unicéntrica, observacional y no comparativa en una consulta hospitalaria monográfica de heridas. Se incluyeron consecutivamente pacientes con heridas de difícil cicatrización de etiología arterioloesclerótica, postraumática o relacionada con flebolinfedema/síndrome postrombótico, en quienes el equipo tratante indicó una matriz de piel de bacalao como tratamiento adyuvante. El seguimiento se prolongó desde la primera aplicación hasta el cierre, la última valoración disponible, la derivación o el fallecimiento; por ello, su duración fue variable y no estuvo limitada a 12 semanas.

Se excluyeron las lesiones con infección clínica no controlada, necesidad inmediata de tratamiento quirúrgico mayor o ausencia de un plan etiológico concomitante. La selección se basó en criterio clínico y disponibilidad del producto; no se realizó cálculo formal del tamaño muestral.

Evaluación y procedimiento

La valoración basal incluyó etiología, localización, antigüedad, aspecto del lecho, exudado y dolor. El dolor se cuantificó mediante escala verbal numérica (EVN) de 0 a 10, salvo en dos pacientes con deterioro cognitivo con los que se utilizó la escala Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD).[7]

Se empleó una matriz dérmica acelular de piel de bacalao (Kerecis®) proporcionada sin coste por el fabricante. Tras la preparación individualizada del lecho, la matriz se hidrató con suero fisiológico, se recortó para adaptarla a la herida y se colocó directamente sobre el lecho. La piel perilesional se protegió con pasta grasa de óxido de zinc al 20%. Sobre la matriz se aplicó una interfase moduladora de metaloproteasas y alginato como apósito secundario para el control del exudado (**Figura 1**). En los miembros inferiores se añadió

Figura 1. Técnica de aplicación de la matriz. Superior) Hidratación y preparación de la matriz dérmica. Inferior izquierda) Adaptación y colocación dentro de los límites del lecho de la herida. Inferior derecha) Aplicación de la interfase moduladora de las metaloproteasas, alginato para control del exudado y vendaje o apósito secundario.

compresión o contención cuando estaban indicadas, adaptándose a la tolerancia de cada paciente; en los miembros superiores se empleó film de poliuretano.

En las revisiones se evaluó el cumplimiento del tratamiento etiológico, la ausencia de infección, el exudado, el dolor y la evolución del lecho. Cuando no existían signos de infección se retiró el exceso de exudado de los bordes sin manipular el lecho (**Figura 2**); se añadió óxido de zinc en solución cuando se consideró necesario. La frecuencia de cura se individualizó según exudado y tolerancia. El empleo de la matriz fue adyuvante, y no sustituyó el tratamiento etiológico habitual que incluyó, según cada caso, compresión, control del edema y valoración por cirugía vascular.

Figura 2. Evolución clínica del caso 8. A) Aplicación de la matriz de bacalao; B) Dos semanas después de la aplicación de la matriz de piel de bacalao y terapia compresiva. En este caso, a pesar de un exudado de aspecto purulento en contexto inflamatorio, no hay signos clínicos de infección en la herida. No se retiró el exudado manteniendo una manipulación mínima del lecho.

Variable	Resultado
Pacientes	14
Sexo	11 mujeres (78,6%)
Edad	Mediana: 84 años. Rango: 33–99
Frágil	12 (85,7%)
Antigüedad de la herida	Mediana: 6 semanas. Rango: 1 semana–6 años
Número de aplicaciones de matriz por herida	1 aplicación: 10; 2 aplicaciones: 4; 3 aplicaciones: 1
Frecuencia de cura	Quincenal: 7; semanal: 6; dos veces/semana: 2
Cierre completo	7 de 15 (46,7%)
Tiempo hasta cierre	Mediana: 12 semanas. Rango: 4–21
Otros desenlaces	3 fallecimientos; 2 derivaciones; 1 pérdida; 1 sin cierre documentado
Dolor	Reducción inicial en los 12 pacientes con heridas dolorosas desde 8 puntos medianos a 1,5 puntos (rango 0-10)
Tolerancia	Sin problemas atribuidos a la matriz en los registros disponibles

Tabla 1. Resumen de la cohorte y resultados.

Caso	Sexo, edad	Etiología	Evolución previa	Curas	Aplic.	Dolor basal→final	Resultado
1	H, 33	Recidiva postraumática	4 sem	Semanal	2	0→0	Cierre, 12 sem
2	M, 60	Postraumática	3 sem	Semanal	1	2→0	Cierre, 21 sem
3	M, 81	Flebolinfedema + arterioloesclerosis	6 años	Semanal	1	8→0	Cierre, 5 sem
4	H, 62	Postsafenectomía	28 sem	Quincenal	1	0→0	Cierre, 6 sem
5	H, 60	Flebolinfedema + traumatismo	32 sem	2/sem	2	9→7*	Derivación a cirugía vascular
6	M, 89	Hematoma disecante	6 sem	Quincenal	2	10→3	Fallecimiento
7	M, 79	Arterioloesclerosis	24 sem	Semanal	3	3→0	Microinjertos; cierre, 16 sem
8a	M, 90	Hematoma disecante	3 sem	Quincenal	1	PAINAD 7→3	Cierre, 4 sem
8b	M, 90	Arterioloesclerosis	3 sem	Semanal	1	8→0	Fallecimiento
9	M, 59	Síndrome postrombótico	20 sem	2/sem	2	8→2–3*	Microinjertos; sin cierre
10	M, 85	Arterioloesclerosis	3 sem	Quincenal	1	4→0	Cierre, 15 sem
11	M, 84	Arterioloesclerosis	16 sem	Quincenal	1	10→4	Pérdida de seguimiento
12	M, 77	Flebolinfedema + celulitis	8 sem	Semanal	1	10→5	Derivación por infección protésica
13	M, 99	Desgarro cutáneo	1 sem	Quincenal	1	0→0	Cierre, 4 sem
14	M, 84	Hematoma disecante	4 sem	Quincenal	1	PAINAD 9→4	Fallecimiento

La paciente número 8 fue tratada en dos ocasiones. *Reducción inicial seguida de reaparición del dolor. H: Hombre. M: mujer. Aplic: número de aplicaciones de matriz. PAINAD: Pain Assessment in Advanced Dementia. Sem: semanas.

Tabla 2. Características esenciales y evolución individual.

Variables y análisis

Se registraron número de aplicaciones, frecuencia de cura, cambio del dolor, cierre completo y tiempo hasta el cierre. Se definió cierre completo como epitelización mantenida del 100% de la superficie y ausencia de exudado. El análisis fue exclusivamente descriptivo, mediante frecuencias, mediana y rango; no se realizaron contrastes de hipótesis por el tamaño y la heterogeneidad de la muestra.

RESULTADOS

Se incluyeron 14 pacientes de edad muy avanzada con 15 heridas, la mayoría mujeres (Tabla 1).

La cohorte incluyó pacientes de edad avanzada y frágiles dado que presentaban pluripatología y la mayoría un nivel de dependencia medio-alto, con lesiones de diversa etiología, incluyendo postraumáticas —principalmente hematomas disecantes y desgarros cutáneos—, lesiones arterioloescleróticas y heridas con componente venoso o linfático, algunas de etiología mixta (Tabla 2).

La paciente número 8 fue tratada en dos ocasiones. *Reducción inicial seguida de reaparición del dolor. H: Hombre. M: mujer. Aplic: número de aplicaciones de matriz. PAINAD: Pain Assessment in Advanced Dementia. Sem: semanas.

A la mayoría de pacientes sólo se les aplicó una matriz. Sólo dos pacientes, cuyas heridas eran de etio-

Figura 3. Evolución de una herida postraumática pretibial tratada con matriz dérmica acelular de piel de bacalao y terapia compresiva. 1) Situación basal. 2) Evolución a las 2 semanas. 3) Evolución a las 4 semanas. 4) Epitelización completa a las 8 semanas.

Original

Figura 4. Evolución clínica del caso 5. Superior izquierda) Lesión en dorso de pie derecho tras traumatismo en miembro con flebolinfedema de 32 semanas de evolución. Superior derecha) Aplicación de pasta grasa con óxido de zinc al 20% para proteger, desinflamar y delimitar bordes y piel perilesional y aplicación de la matriz de bacalao. Inferior izquierda) Evolución en 2 semanas, con cierre de lesión más distal. Inferior derecha) Aumento de extensión de herida a las 23 semanas de evolución tras 2 aplicaciones de matriz de bacalao, por lo que el paciente fue derivado a cirugía vascular.

logía venosa y muy exudativas, precisaron dos curas semanales, y en el resto las curas pudieron realizarse semanal o quincenalmente.

Siete de las 15 heridas (46,7 %) alcanzaron el cierre completo, con una mediana de tiempo hasta el cierre de 12 semanas (rango, 4–21) (**Figura 3**). En uno de estos casos se realizaron microinjertos en sello después de mejorar el lecho, por lo que el cierre correspondió a una estrategia secuencial. Otro paciente recibió posteriormente microinjertos en dos ocasiones sin cierre documentado durante el seguimiento. Tres pacientes fallecieron antes del cierre de la herida, dos fueron derivados a otros servicios —uno por necesidad de valoración vascular (**Figura 4**) y otro por infección de una prótesis de rodilla— y uno se perdió durante el seguimiento.

En los 12 pacientes que tenían heridas dolorosas se documentó una reducción de la intensidad del dolor. En dos heridas con componente venoso, el dolor disminuyó durante los primeros días y volvió a aumentar coincidiendo con un inadecuado control del edema. Los tres pacientes con heridas no dolorosas permanecieron igual.

No se identificaron acontecimientos adversos ni problemas de tolerancia atribuidos a la matriz.

DISCUSIÓN

En esta serie heterogénea de 14 pacientes con 15 heridas recalcitrantes, la matriz dérmica de piel de bacalao fue aplicable y bien tolerada dentro de un tratamiento integral, ya que siete lesiones cerraron completamente (una proporción importante no pudo completar una observación evaluable por fallecimiento, derivación o pérdida de seguimiento) y el dolor disminuyó inicialmente en todos los pacientes. Considerando su carácter no invasivo, estos hallazgos sugieren que la matriz podría constituir una alternativa conservadora de interés en pacientes frágiles seleccionados.

El porcentaje de cierre observado (46,7%) se sitúa dentro del amplio rango comunicado en series de práctica real. En una serie retrospectiva de 58 úlceras diabéticas, Michael et al. describieron un 60,3% de cierre y una reducción media del área del 87,6% a las 16 semanas.[8] El ensayo KEREFISH, realizado en una población más homogénea y bajo un protocolo estandarizado, mostró una tasa de cierre completo del 41,6% frente al 22,2% con el tratamiento convencional a las 16 semanas, aunque los pacientes cuyas heridas cicatrizaron recibieron una mediana de siete aplicaciones.[3] Las diferencias respecto a nuestra serie pueden relacionarse con aspectos metodológicos, como la etiología y gravedad de las heridas, así como con el número de aplicaciones realizadas. Además, en dos pacientes se utilizaron posteriormente microinjertos en sello, lo que dificulta atribuir el resultado final exclusivamente a la matriz.

Favorecer un lecho apto para la epitelización o para una intervención posterior puede constituir un objetivo clínicamente relevante cuando un procedimiento quirúrgico convencional resulta desproporcionado o no es viable. En el caso 8b, a pesar del fallecimiento como desenlace que impidió continuar con el seguimiento, se objetivó una llamativa y progresiva contracción de la herida en extensión y profundidad. Sin embargo, en el caso 7, se realizaron microinjertos en sello, alcanzándose posteriormente el cierre de la herida, por lo que la evolución debe interpretarse en el contexto de una estrategia terapéutica secuencial y no al uso de la matriz de forma aislada.

En el mencionado ensayo KEREFISH, los pacientes cuyas heridas cicatrizaron habían recibido una mediana de siete aplicaciones.[3] Por el contrario, en nuestra serie, en dos tercios de las heridas se realizó una única aplicación del dispositivo.

Todos los pacientes con heridas dolorosas experimentaron alguna reducción del dolor tras la aplicación del dispositivo, si bien las escalas de evaluación de dolor empleadas no fueron uniformes —EVN y PAINAD—. Esta evolución está en línea con lo descrito en estudios realizados en zonas donantes de injertos, en quemaduras de espesor parcial, y heridas agudas.[4–6] Como explicación biológica se ha propuesto la conservación de la arquitectura extracelular y del perfil lipídico omega-3.[2]

En los pacientes con componente venoso, un control insuficiente del edema coincidió con una peor evolución clínica. Específicamente, los dos pacientes que precisaron dos curas semanales, tenían dificultades para cumplir las medidas antiedema. La presencia de exudado abundante pudo comprometer la permanencia y la integración del producto en la herida. Es de destacar que ambos pacientes mostraron alivio inicial del dolor, pero la inadecuada adherencia terapéutica se siguió de exacerbación del dolor. Estos casos refuerzan la idea de que la matriz no es un tratamiento único, sino adyuvante, especialmente en heridas exudativas, en las que el tratamiento compresivo con control del edema sigue siendo el pilar fundamental.

Como ya se ha mencionado, el producto fue muy bien tolerado y no se identificaron acontecimientos adversos atribuidos a la matriz.

Limitaciones

Las principales limitaciones son las propias de una serie de casos unicéntrica: la ausencia de grupo comparador, el pequeño tamaño muestral, la heterogeneidad etiológica, la selección clínica no aleatoria, la variabilidad del seguimiento y de la frecuencia de cura, y la falta de medidas seriadas estandarizadas de superficie, dolor, exudado y calidad de vida.

En los tres pacientes cuyo seguimiento finalizó por fallecimiento debido a causas ajenas a la herida, la cobertura con la matriz permitió mantener un abordaje conservador, priorizando el confort y evitando procedimientos quirúrgicos de mayor complejidad durante las últimas semanas de vida.

CONCLUSIÓN

En esta serie de práctica clínica, la matriz dérmica acelular de piel de bacalao fue aplicable y bien tolerada como tratamiento adyuvante en heridas complejas de pacientes predominantemente frágiles. Su potencial interés podría residir especialmente en situaciones en las que se busca una estrategia conservadora o se pretende evitar procedimientos quirúrgicos de mayor complejidad. Se requieren estudios prospectivos comparativos para establecer su contribución específica a la cicatrización y definir qué perfiles de pacientes pueden beneficiarse en mayor medida de esta estrategia.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Esmaeili A, Biazar E, Ebrahimi M, Heidari Keshel S, Kheilnezhad B, Saeedi Landi F.** Acellular fish skin for wound healing. Int Wound J. 2023;20(7):2924-2936. doi:10.1111/iwj.14158.
2. **Seth N, Chopra D, Lev-Tov H.** Fish skin grafts with omega-3 for treatment of chronic wounds: exploring the role of omega-3 fatty acids in wound healing and a review of clinical healing outcomes. Surg Technol Int. 2022;40:38-46.
3. **Dardari D, Potier L, Sultan A, Francois M, M'Bemba J, Bouillet B, et al.** Intact fish skin graft for deep diabetic foot ulcers: results from the KEREFISH randomized controlled trial. Diabetes Metab. 2025;51(6):101691. doi:10.1016/j.diabet.2025.101691.
4. **Yoon J, Yoon D, Lee H, Lee J, Jo S, Kym D, et al.** 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. *Int J Biol Macromol.* 2022;205:452-461. doi:10.1016/j.ijbiomac.2022.02.055.
5. **Luze H, Nischwitz SP, Smolle C, Zrim R, Kamolz LP.** The use of acellular fish skin grafts in burn wound management: a systematic review. Medicina (Kaunas). 2022;58(7):912. doi:10.3390/medicina58070912.
6. **Kirsner RS, Margolis DJ, Baldursson BT, Petursdottir K, Davidsson OB, Weir D, et al.** Fish skin grafts compared to human amnion/chorion membrane allografts: a double-blind, prospective, randomized clinical trial of acute wound healing. Wound Repair Regen. 2020;28(1):75-80.
7. **Warden V, Hurley AC, Volicer L.** Development and psychometric evaluation of the Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD) scale. J Am Med Dir Assoc. 2003;4(1):9-15. doi:10.1097/01.JAM.0000043422.31640.F7.
8. **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. PMID:31730505.

Short report

Experience with cod skin as a minimally invasive skin substitute for chronic wounds: A case series

NURIA CONDE NAVARRO[1]; ALICIA PERAL VÁZQUEZ[2]; PATRICIA ZAMORA IBÁÑEZ[3]; ELENA CONDE MONTERO[4]

[1]Nurse. ORCID: 0009-0000-8168-1941; [2]Nurse; [3]Nurse. ORCID: 0009-0003-3565-2885; [4]Dermatologist. ORCID: 0000-0003-1824-9624

Hospital Infanta Leonor - Virgen de la Torre, Vallecas, Spain

Received: May 11, 2026 / Accepted: September 26, 2026

DOI: 10.48158/Heridasycicatizacion.septiembre2026.03

Editor's note: this article was translated into English by artificial intelligence. The author reviewed and approved the translated version.

ABSTRACT

Introduction. Fish-skin acellular dermal matrices have been associated with favorable outcomes in diabetic wounds and other complex wounds; however, there is limited information regarding arteriolosclerotic lesions, phlebolymphedema-related wounds, and large post-traumatic defects in the elderly.

Patients and methods. A single-center, observational, non-comparative case series of patients with hard-to-heal wounds treated with an acellular cod skin dermal matrix. The product was applied following individualized wound bed preparation and was integrated into the etiological treatment. Clinical progress, dressing frequency, number of applications, pain, and complete closure were recorded.

Results. Eleven women and three men with 15 wounds were included, with a median age of 84 years (range, 33–99). The wounds had been present for periods ranging from one week to six years. Between one and three applications were performed per wound; a single application was performed on 10 of the 15 wounds. Seven wounds achieved complete closure, with a median time of 12 weeks (range, 4–21); one of these closures occurred after the addition of stamp micrografts. Three patients died before closure, two were referred elsewhere, one was lost to follow-up, and another subsequently required micrografts without achieving documented closure. All patients showed an initial reduction in baseline pain, although pain later recurred in two lesions with a venous component and inadequate edema control. No tolerability issues attributed to the matrix were identified.

Conclusions. In this clinical practice series, an acellular cod skin dermal matrix was applied and well tolerated as an adjunct to etiological treatment for complex wounds in frail patients. Its potential value may lie particularly in frail patients with hard-to-heal wounds for whom a conservative strategy is sought or in whom the aim is to avoid more complex surgical procedures. Prospective comparative studies are required to establish its actual role in wound healing, especially in frail patients.

Keywords. Skin substitutes – Cod skin – Wound healing – Wounds and injuries – Leg ulcer – Dissecting hematoma – Comfort – Frail elderly – Wound pain.

INTRODUCTION

Hard-to-heal wounds pose a challenge due to their tendency to become chronic, their impact on quality of life, and the associated care burden. Skin substitutes can be incorporated into advanced treatment when, despite an appropriate etiological and local approach, clinical progress falls short of expected goals. Among these, acellular matrices of marine origin—particularly those derived from cod skin—have attracted increasing interest.[1]

These matrices are processed to remove the cellular component, preserving a three-dimensional, collagen-rich extracellular architecture and a lipid profile containing omega-3 polyunsaturated fatty acids that differs from that of other dermal substi-

Short report

tutes.[1,2] This structure can act as a scaffold for cell migration, granulation tissue formation, and revascularization.

The strongest evidence comes from the study of diabetic foot ulcers. In the randomized KEREFISH trial, the addition of intact fish skin to standard care for deep grade 2 and 3 ulcers increased the percentage of patients achieving complete wound closure at 16 weeks (41.6% vs. 22.2%).[3] In the field of acute wounds, favorable results—specifically regarding pain reduction and faster epithelialization—have been reported for graft donor sites,[4] partial-thickness burns[5] and experimental biopsy wounds[6] when compared with bovine collagen grafts.

However, arteriolosclerotic lesions, wounds associated with phlebolymphedema, and large post-traumatic defects in frail elderly patients are underrepresented.

The aim of this series was to describe the applicability, tolerability, and clinical course following the use of an acellular cod skin dermal matrix for these types of wounds, always integrated into an individualized etiological and local treatment approach.

PATIENTS & METHODS

Ethical issues

The study was approved by the Research Ethics Committee for Medicinal Products of the Gregorio Marañón University Hospital. All participants or their representatives signed informed consent for treatment, data use, and the publication of anonymized clinical images. Data were coded in accordance with current data protection regulations (Organic Law 3/2018, of December 5, on the Protection of Personal Data and the Guarantee of Digital Rights).

Design and participants

A prospective, single-center, observational, non-comparative case series was conducted at a specialized hospital wound clinic. Patients with hard-to-heal wounds of arteriolosclerotic or post-traumatic etiology, or wounds related to phlebolymphedema/post-thrombotic syndrome, were consecutively enrolled if the treating team had prescribed a cod skin matrix as an adjuvant treatment. Follow-up extended from the initial application until wound closure, the last available assessment, referral, or death; consequently, the duration varied and was not limited to 12 weeks.

Ulcers involving uncontrolled clinical infection, the immediate need for major surgical treatment, or the absence of a concomitant etiological plan were excluded. Selection was based on clinical criteria and product availability; no formal sample size calculation was performed.

Assessment and procedure

The baseline assessment included etiology, location, duration, wound bed appearance, exudate, and pain. Pain was quantified using a verbal numerical rating scale (VNRS) ranging from 0 to 10, except for two patients with cognitive impairment, for whom the Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD) scale was used.[7]

An acellular cod skin dermal matrix (Kerecis®), provided free of charge by the manufacturer, was used. Following individualized preparation of the wound bed, the matrix was hydrated with saline, trimmed to fit the wound, and placed directly onto the wound bed. The perilesional skin was protected with a 20% zinc oxide paste. A matrix-based metalloproteinase-modulating interface was applied, with an alginate dressing used as a secondary dressing for exudate control (**Figure 1**). Compression or contain-

Figure 1. Matrix application technique. Top) Hydration and preparation of the dermal matrix. Bottom left) Adaptation and placement within the boundaries of the wound bed. Bottom right) Application of the metalloproteinase-modulating interface, alginate for exudate control, and a secondary dressing.

ment was added to the lower limbs when indicated, adjusted according to each patient's tolerance; polyurethane film was used for the upper limbs.

During follow-up visits, assessments were made regarding adherence to etiological treatment, absence of infection, exudate levels, pain, and the progression of the wound bed. In the absence of signs of infection, excess exudate was removed from the wound edges without disturbing the wound bed (**Figure 2**); a zinc oxide solution was applied when deemed necessary. The frequency of dressing changes was tailored to exudate levels and patient tolerance. Use of the matrix served as an adjunct and did not replace standard etiological treatment, which—depending on the specific case—included compression, edema control, and vascular surgery assessment.

Figure 2. Clinical progression of case 8. A) Application of the cod skin matrix. B) Two weeks after the application of the cod skin matrix and compression therapy. In this case, despite purulent-appearing exudate in an inflammatory context, there are no clinical signs of wound infection. The exudate was not removed, maintaining minimal manipulation of the wound bed.

Short report

Variable	Result
Patients	14
Sex	11 females (78.6%)
Age	Median: 84 years. Range: 33–99
Frail	12 (85.7%)
Age of the wound	Median: 6 weeks. Range: 1 week–6 years
Number of matrix applications per wound	1 application: 10; 2 applications: 4; 3 applications: 1
Dressing change frequency	Bi-weekly: 7; weekly: 6; twice-weekly: 2
Complete healing	7 out of 15 (46.7%)
Time until healing	Median: 12 weeks. Range: 4–21
Other outcomes	3 deaths; 2 referrals; 1 loss; 1 without documented closure
Pain	Initial reduction in the 12 patients with painful wounds from a median of 8 points to 1.5 points (range 0–10).
Tolerance	No issues attributed to the matrix in the available records.

Table 1. Summary of the cohort and results.

Course	Sex, age	Etiology	Previous course	Dressings	Aplic.	Pain basal→final	Result
1	M, 33	Post-traumatic recurrence	4 weeks	Weekly	2	0→0	Cierre, 12 sem
2	F, 60	Post-traumatic	3 weeks	Weekly	1	2→0	Healing, 21 weeks
3	F, 81	Phlebolymphedema + arteriolosclerosis	6 years	Weekly	1	8→0	Healing, 5 weeks
4	M, 62	Post-safenectomy	28 weeks	Bi-weekly	1	0→0	Healing, 6 weeks
5	M, 60	Phlebolymphedema + traumatism	32 weeks	Twice-weekly	2	9→7*	Referral to vascular surgery
6	F, 89	Dissecting hematoma	6 weeks	Bi-weekly	2	10→3	Death
7	F, 79	Arterioloesclerosis	24 weeks	Weekly	3	3→0	Micrografts; Healing, 16 weeks
8a	F, 90	Dissecting hematoma	3 weeks	Bi-weekly	1	PAINAD 7→3	Healing, 4 weeks
8b	F, 90	Arterioloesclerosis	3 weeks	Weekly	1	8→0	Death
9	F, 59	Post-thrombotic syndrome	20 weeks	Twice-weekly	2	8→2–3*	Micrografts; no healing
10	F, 85	Arterioloesclerosis	3 weeks	Bi-weekly	1	4→0	Healing, 15 weeks
11	F, 84	Arterioloesclerosis	16 weeks	Bi-weekly	1	10→4	Lost to follow-up
12	F, 77	Phlebolymphedema + cellulitis	8 weeks	Weekly	1	10→5	Referral due to prosthetic infection
13	F, 99	Skin tear	1 week	Bi-weekly	1	0→0	Healing, 4 weeks
14	F, 84	Dissecting hematoma	4 weeks	Bi-weekly	1	PAINAD 9→4	Death

Patient number 8 was treated on two occasions. *Initial reduction followed by recurrence of pain. M: Male. F: female. Aplic: number of matrix applications. PAINAD: Pain Assessment in Advanced Dementia.

Tabla 2. Main characteristics and individual evolution

Variables and analysis

Data were recorded on the number of applications, frequency of dressing changes, changes in pain, complete closure, and time to closure. Complete closure was defined as sustained epithelialization of 100% of the surface area and the absence of exudate. The analysis was exclusively descriptive, using frequencies, medians, and ranges; no hypothesis testing was performed due to the sample size and heterogeneity.

RESULTS

Fourteen very elderly patients with 15 wounds were included, the majority being women (Table 1).

The cohort included elderly, frail patients with multiple comorbidities and—in the majority of cases—a moderate-to-high level of dependency; they presented with lesions of diverse etiologies, including post-traumatic injuries (primarily dissecting hematomas and skin tears), arteriolosclerotic lesions, and wounds with a venous or lymphatic component, some of mixed etiology (Table 2).

Most patients received only one matrix application. Only two patients—whose wounds were of venous etiology and highly exudative—required two dressings per week; for the rest, dressings could be changed weekly or every two weeks.

Seven of the 15 wounds (46.7%) achieved complete closure, with a median time to closure of 12 weeks (range, 4–21) (**Figure 3**). In one of these cases, stamp

Figure 3. Progression of a post-traumatic pretibial wound treated with acellular cod skin dermal matrix and compression therapy. 1) Baseline status. 2) Progression at 2 weeks. 3) Progression at 4 weeks. 4) Complete epithelialization at 8 weeks.

Short report

Figure 4. Clinical progression of case 5. Top left) Lesion on the dorsum of the right foot following trauma to a limb with phlebolymphedema of 32 weeks' duration. Top right) Application of a paste containing 25% zinc oxide to protect, reduce inflammation, and define the wound edges and perilesional skin, along with application of the cod-derived matrix. Bottom left) Progression at 2 weeks, showing closure of the more distal lesion. Bottom right) Enlargement of the wound at 23 weeks—following two applications of the cod-derived matrix—prompting referral to vascular surgery.

micrografts were performed after improving the wound bed; thus, the closure followed a sequential strategy. Another patient subsequently underwent micrografting on two occasions, with no documented closure during follow-up. Four patients died before wound closure, two were referred to other services—one due to the need for vascular assessment (**Figure 4**) and the other due to a knee prosthesis infection—and one was lost to follow-up.

A reduction in pain intensity was documented in the 12 patients with painful wounds. In two wounds with a venous component, pain decreased during the first few days but increased again, coinciding with inadequate edema control. The three patients with non-painful wounds remained unchanged.

No adverse events or tolerability issues attributed to the matrix were identified.

DISCUSSION

In this heterogeneous series of 14 patients with 15 recalcitrant wounds, the cod-skin dermal matrix proved applicable and well-tolerated within a comprehensive treatment regimen; seven lesions healed completely (a significant proportion could not complete an evaluable observation period due to death, referral, or loss to follow-up), and pain initially decreased in all patients. Given its non-invasive nature, these findings suggest that the matrix could represent a promising conservative alternative for selected frail patients.

The observed cure rate (46.7%) falls within the wide range reported in real-world practice series. In a retrospective series of 58 diabetic ulcers, Michael et al. reported a closure rate of 60.3% and a mean area reduction of 87.6% at 16 weeks.[8] The KEREFISH trial, conducted in a more homogeneous population and under a standardized protocol, showed a complete closure rate of 41.6% compared to 22.2% with conventional treatment at 16 weeks, although patients whose wounds healed received a median of seven applications.[3] Differences compared to our series may be related to methodological aspects—such as the etiology and severity of the wounds and the number of applications performed—as well as the fact that two patients subsequently underwent stamp micrografting, making it difficult to attribute the final outcome exclusively to the matrix.

Creating a wound bed suitable for epithelialization or a subsequent intervention can be a clinically relevant objective when a conventional surgical procedure is disproportionate or not feasible. In case 8b, despite the patient's death—which precluded further follow-up—a striking and progressive contraction of the wound in both extent and depth was observed. However, in case 7, stamp micrografts were performed, subsequently achieving wound closure; therefore, the clinical course must be interpreted within the context of a sequential therapeutic strategy rather than the use of the matrix in isolation.

In the aforementioned KEREFISH trial, patients whose wounds healed had received a median of seven applications.[3] In contrast, in our series, a single application of the device was performed in two-thirds of the wounds.

All patients with painful wounds experienced some reduction in pain following the application of the device, although the pain assessment scales used—NRS and PAINAD—were not uniform. This progression is consistent with findings from studies on graft donor sites, partial-thickness burns, and acute wounds.[4–6] The preservation of extracellular architecture and the omega-3 lipid profile has been proposed as a biological explanation.[2]

In patients with a venous component, inadequate edema control coincided with a poorer clinical outcome. Specifically, the two patients who required twice-weekly dressing changes had difficulty adhering to anti-edema measures. The presence of profuse exudate may have compromised the retention and integration of the product within the wound. It is noteworthy that both patients experienced initial pain relief, but inadequate therapeutic adherence was followed by an exacerbation of pain. These cases reinforce the idea that the matrix is not a standalone treatment but rather an adjunct, particularly for exudative wounds, where compression therapy with edema control remains the cornerstone of treatment.

As previously mentioned, the product was well tolerated, and no adverse events attributed to the matrix were identified.

Limitations

The main limitations are those inherent to a single-center case series: the absence of a comparator group, small sample size, etiological heterogeneity, non-random clinical selection, variability in follow-up and cure rates, and the lack of standardized serial measurements of surface area, pain, exudate, and quality of life.

In the three patients whose follow-up ended due to death from causes unrelated to the wound, coverage with the matrix allowed for a conservative approach,

Short report

prioritizing comfort and avoiding more complex surgical procedures during the final weeks of life.

CONCLUSION

In this clinical practice series, the acellular cod skin dermal matrix was applicable and well-tolerated as an adjunctive treatment for complex wounds in predominantly frail patients. Its potential value may lie particularly in situations where a conservative strategy is sought or where the aim is to avoid more complex surgical procedures. Prospective comparative studies are needed to establish its specific contribution to healing and to define which patient profiles might benefit most from this strategy.

REFERENCES

1. **Esmaeili A, Biazar E, Ebrahimi M, Heidari Keshel S, Kheilnezhad B, Saeedi Landi F.** Acellular fish skin for wound healing. Int Wound J. 2023;20(7):2924-2936. doi:10.1111/iwj.14158.
2. **Seth N, Chopra D, Lev-Tov H.** Fish skin grafts with omega-3 for treatment of chronic wounds: exploring the role of omega-3 fatty acids in wound healing and a review of clinical healing outcomes. Surg Technol Int. 2022;40:38-46.
3. **Dardari D, Potier L, Sultan A, Francois M, M'Bemba J, Bouillet B, et al.** Intact fish skin graft for deep diabetic foot ulcers: results from the KEREFISH randomized controlled trial. Diabetes Metab. 2025;51(6):101691. doi:10.1016/j.diabet.2025.101691.
4. **Yoon J, Yoon D, Lee H, Lee J, Jo S, Kym D, et al.** 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. *Int J Biol Macromol.* 2022;205:452-461. doi:10.1016/j.ijbiomac.2022.02.055.
5. **Luze H, Nischwitz SP, Smolle C, Zrim R, Kamolz LP.** The use of acellular fish skin grafts in burn wound management: a systematic review. Medicina (Kaunas). 2022;58(7):912. doi:10.3390/medicina58070912.
6. **Kirsner RS, Margolis DJ, Baldursson BT, Petursdottir K, Davidsson OB, Weir D, et al.** Fish skin grafts compared to human amnion/chorion membrane allografts: a double-blind, prospective, randomized clinical trial of acute wound healing. Wound Repair Regen. 2020;28(1):75-80.
7. **Warden V, Hurley AC, Volicer L.** Development and psychometric evaluation of the Pain Assessment in Advanced Dementia (PAINAD) scale. J Am Med Dir Assoc. 2003;4(1):9-15. doi:10.1097/01.JAM.0000043422.31640.F7.
8. **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. PMID:31730505.