



Laboratorio ENA

MONOGRAFÍA CIENTÍFICA

COLÁGENO

Autoras: Lic. Nadia Exner
Lic. Samira Parrucci.

Revisión: Lic. Luciana Paduano

ÍNDICE

Autores	2
Índice	3
Editorial	4
Abreviaturas	5
Introducción	6
Marco teórico	7
Capítulo 1: Generalidades del colágeno	8
1.1. ¿Qué es el colágeno?	8
1.2. Biosíntesis del colágeno	9
1.3. Vitamina C	11
1.4. Funciones del colágeno	12
1.5. Colágenos utilizados en la industria	14
1.5.1. Colágeno tipo I	14
1.5.2. Colágeno tipo II	15
1.6. Fuentes de colágeno	16
1.7. Deficiencias y deterioro	18
Capítulo 2: Beneficios del colágeno	19
2.1. Salud dérmica	19
2.1.1. Envejecimiento	20
2.2. Salud articular	21
2.2.1. Impacto del ejercicio en las articulaciones	24
Capítulo 3: Suplementos de colágeno	25
Conclusión	26
Productos	27
Bibliografía	29

Editorial

Los suplementos de colágeno se han vuelto populares en los últimos años ya que potencialmente podrían contribuir al antienvjecimiento y porque junto con el ejercicio podrían ser beneficiosos para el tratamiento de enfermedades degenerativas, trastornos óseos y articulares.

Distintos estudios -aunque aún restan algunas investigaciones-, demuestran que existe cierta evidencia de que el consumo de productos nutricionales con colágeno colaboraría en la agilización de la recuperación de lesiones y el fortalecimiento de las zonas afectadas y que tiene beneficios para la piel.

Por otra parte, distintas investigaciones también concluyen que el uso de diferentes dosis de colágeno hidrolizado está asociado al mantenimiento de la composición, a la fuerza ósea y a la proliferación de células de crecimiento del cartílago. Esto es debido a que tiene un efecto terapéutico positivo sobre la osteoporosis y la artrosis con un potencial aumento de la densidad mineral ósea, un efecto protector sobre el cartílago articular y especialmente, alivio sintomático del dolor.

Es por esto, que en esta monografía podrán encontrar una guía sobre los tipos de colágeno que existen, sus propiedades, funciones y beneficios en base a distintas investigaciones que han demostrado su eficacia como suplemento para contrarrestar enfermedades y trastornos y para reducir efectos del envejecimiento de la piel.

Luciana Paduano
Lic. en Nutrición | Gerente de Medical Marketing
Laboratorio ENA

ABREVIATURAS

DMO: densidad mineral ósea

MEC: matriz extracelular

OA: osteoartritis

PEC: péptidos específicos de colágeno

PIICP: el propéptido carboxi-terminal del colágeno tipo II

RE: retículo endoplásmico

VIT C: vitamina C

Péptidos de colágeno y productos de gelatina específicos (COL)

Introducción

El colágeno ha sido ampliamente estudiado durante años. Solo en la última década se han publicado más de 20.000 artículos sobre diferentes facetas del colágeno describiendo su estructura molecular de triple hélice, su aparición natural, sus propiedades fisicoquímicas y funciones biológicas, métodos de extracción o sus nuevas aplicaciones. Sin embargo, como bajo un mismo término coexisten distintos tipos de colágenos, existe cierta confusión sobre el potencial terapéutico de cada uno, en función de su estructura y composición (Martínez-Puig D, et al, 2023).

Actualmente se sabe que, el papel del colágeno en el organismo es muy importante dado que participa en el desarrollo de los órganos, curación de heridas y tejidos, reparación de córnea, encías y cuero cabelludo. Además, ayuda en la reparación de huesos y vasos sanguíneos. En la córnea, el tejido colágeno adquiere propiedades mecánicas y ópticas. Está presente en funciones biológicas de la célula como la proliferación, supervivencia y diferenciación celular; por lo tanto, el colágeno está presente en el cuerpo humano en su conjunto en huesos, tendones, ligamentos, cabello, piel y músculos (Gelse K., et al, 2003; Hays NP, et al, 2009).

La gran mayoría de los colágenos que se encuentran actualmente en el mercado se obtienen a partir de materias primas de origen animal. Las pieles, tendones, huesos y cueros son los más típicos, que comprenden básicamente tejido conectivo y, por tanto, son una fuente abundante de colágeno tipo I (Gómez-Guillén MC, et al, 2011). Además, los cartílagos se utilizan para la producción de colágeno tipo II (Xu R., et al, 2021; Zhang X., et al, 2020). Según el Instituto Australiano del Deporte (AIS), el colágeno se categoriza en el GRUPO B, por lo que el apoyo científico es emergente y merece más investigación para comprobar sus beneficios.

Marco Teórico

Capítulo 1: Generalidades del colágeno.

El colágeno constituye un tercio de la proteína total en los seres humanos y es la forma más abundante de proteína estructural en el cuerpo. La función principal del colágeno es mantener la salud del tejido conectivo y las propiedades mecánicas de la piel (Ricard-Blum S., 2011). Como el colágeno es el componente principal de la matriz extracelular (MEC), es vital para la fuerza, regulación y regeneración de este tejido (Frantz C., et al, 2010). También, contribuye aproximadamente el 65 a 80% del peso seco de los tendones, y los enlaces cruzados de colágeno ayudan a la estructura del tendón a soportar la resistencia de tensiones de alto impacto y fuerzas de corte (Kannus P., 2000). Por tanto, desempeña un papel vital en el mantenimiento de la salud de los tendones y la mitigación del posible riesgo de lesiones en el deporte (Goes RA., et al, 2020). El colágeno, se caracteriza por una alta concentración de tres aminoácidos: glicina, prolina e hidroxiprolina, que crean su característica estructura de triple hélice (León-López A., et al, 2019).

El colágeno se hidroliza enzimáticamente, degradándose en péptidos bioactivos más pequeños (la principal forma suplementaria de colágeno) que se absorben fácilmente en el tracto digestivo antes de entrar en la circulación (Iwai K., et al, 2005). Debido a la hidrólisis, los péptidos de colágeno no poseen las propiedades gelificantes de la gelatina y son solubles en agua fría. Actualmente, las fuentes de péptidos de colágeno son el colágeno hidrolizado bovino, porcino, marino y avícola (León-López A., et al, 2019). La investigación sobre péptidos de colágeno y productos de gelatina específicos (COL) se ha centrado principalmente en el impacto que la suplementación puede tener en la salud de los huesos y las articulaciones, debido a su papel en la regulación del recambio óseo y de tendones (Viguet-Carrin S., et al, 2006; Ferreira A., et al, 2012). Existe evidencia convincente de que los COL inhibe la degradación del colágeno óseo y alivia los síntomas dolorosos asociados con afecciones degenerativas de las articulaciones (García-Coronado JM., et al, 2019).

Como resultado, dos artículos de revisión (Moskowitz RW, 2000; Bello AE. y Oesser S., 2006) concluyeron que el COL podría usarse como un suplemento terapéutico seguro para ayudar a controlar los síntomas asociados con la osteoartritis y la osteoporosis. Debido a la mayor prevalencia de lesiones articulares a largo plazo y osteoartritis por la participación deportiva (Bennell K., et al, 2012).

Por otro lado, el proceso de envejecimiento cambia las características de la piel, induciendo arrugas y reduciendo la densidad dérmica, entre otros cambios clínicos. La suplementación con colágeno oral se ha utilizado para reducir los efectos del envejecimiento y mejorar las condiciones de la piel (Maia Campos PM, et al, 2021). Debido a que muchos países se están convirtiendo en sociedades que envejecen, los efectos psicosociales del envejecimiento de la piel aumentan la necesidad de intervenciones efectivas (Honigman R. y Castle DJ, 2006). En este contexto, el uso de nutracéuticos como suplementos ha aumentado en los últimos años para mejorar la salud de las articulaciones y reducir los procesos de envejecimiento de la piel (Lordan R., 2021).

¿Qué es el colágeno?

El colágeno es la proteína más abundante producida por los mamíferos y es fundamental en la constitución de un intersticio contiguo a lo largo de la epidermis (Megías M, et al, 2023). Forma parte esencial del tejido conectivo que se encuentra ampliamente en la piel, huesos, cartílagos, dientes, tendones, ligamentos y vasos sanguíneos de los animales. A nivel celular, el colágeno, como componente principal de la maquinaria extracelular, participa en el soporte de los órganos y en la protección del cuerpo, pero también participa en muchas actividades celulares de migración, diferenciación y proliferación. Desde la época del antiguo Egipto, el colágeno se extraía de la piel de los animales y se utilizaba como pegamento en terapias de medicina y salud, incluso para quemaduras, traumatismos, enfermedades del canto, belleza, ortopedia, reparación de tejidos duros, sangrado de heridas, etc (Ricard-Blum S, et al, 2005).

La familia del colágeno está compuesta por 28 miembros (I-XXVIII), que se agrupan en colágenos fibrilares o no fibrilares. Se caracteriza por una organización molecular de triple hélice compuesta de tres polipéptidos conocidos como cadenas. La naturaleza de la cadena, el promotor que utiliza y la organización supramolecular de la molécula dan lugar a los 28 miembros (Ricard-Blum S., 2011). Dependiendo de la estructura molecular y el modo de ensamblaje, se pueden dividir en varios subgrupos (Hulmes DJS., 2008), en fibrillas, filamentos en forma de cuentas, fibrillas de anclaje y redes. La mayoría de las fibrillas de colágeno se componen de varios tipos de colágeno y se denominan heterotípicas (Wu JJ., et al, 2010).

Los colágenos formadores de fibrillas comprenden el subgrupo más grande, incluidos los tipos I, II, III, V, XI, XXIV y XXVII. De todos los tipos de colágenos, el colágeno fibrilar tipo I es el tipo más abundante que proporciona forma, estabilidad y conectividad a la mayoría de los tejidos y órganos (Leitinger B., 2011). Las fibrillas de colágeno están formadas por colágenos II, XI y IX o por colágenos II y III (Wu JJ., et al, 2010) en el cartílago, por colágenos I y III en la piel, por colágenos I y V en la córnea (Bruckner P., et al, 2010).

Las fibrillas de colágeno pueden considerarse aleaciones macromoleculares de colágenos y proteínas no colágenas o proteoglicanos. De hecho, los pequeños proteoglicanos ricos en leucina regulan la fibrillogénesis, al igual que los colágenos V y XIV (Wenstrup R.J., et al, 2004; Ansorge HL., et al, 2009), y también podrían influir en el entrecruzamiento del colágeno (Kalamajski S. y Oldberg A., 2010).

Además de las funciones estructurales, el colágeno tipo I y otros, también funcionan como ligandos para receptores celulares específicos, como integrinas, receptores del dominio de discoidina, glicoproteína VI y la familia de receptores de manosa, etc., para controlar las actividades celulares y la remodelación de la matriz extracelular (Leitinger B., 2011).

En conclusión, el colágeno es la proteína más importante de los tejidos conectivos de los vertebrados y representa el 30% del contenido total de proteínas del cuerpo, proporciona soporte estructural y resistencia a la tracción a diversos tejidos, incluidos la piel, los ligamentos, los tendones y los huesos. Consiste en una estructura de triple hélice derecha con la secuencia triplete de aminoácidos repetida: Glicina-XY, donde X suele ser prolina e Y es frecuentemente hidroxiprolina (Gelse K., et al, 2003). No sólo es importante para mantener la integridad física de los tejidos sino también para todos los demás aspectos de la biología celular, como la adhesión, migración, diferenciación, morfogénesis y reparación de tejidos (Badylak SF., 2002; Myllyharju J. y Kivirikko KI., 2001).

Biosíntesis colágeno

Independientemente del tipo, la síntesis de las moléculas de colágeno ocurre en forma de precursor. El colágeno se sintetiza en el interior celular en forma de procolágeno (Figura 1). En primer lugar, se sintetizan las cadenas alfa inmaduras en el retículo endoplasmático, donde son modificadas.

Las prolinas y lisinas son hidroxiladas para dar hidroxiprolinas e hidroxilisinas, pudiendo representar ambas hasta el 20 % de la molécula de colágeno. También se lleva a cabo la adición de sacáridos, proceso denominado glicosidación (del tipo O-glicosidación). En este momento se asocian las cadenas alfa de 3 en 3 gracias a puentes de hidrógeno y a puentes disulfuro, para formar las moléculas de procolágeno. Éstas son reconocidas por receptores transmembrana y empaquetadas en vesículas recubiertas por COPII. Estas vesículas, de unos 500 nm de diámetro, han de ser diferentes al resto de vesículas que salen del retículo endoplasmático puesto que las moléculas de procolágeno son como varillas rígidas de unos 300 nm (las vesículas típicas COPII miden entre 60 y 90 nm). El procolágeno pasa por el aparato de Golgi, no se sabe muy bien cómo, desde donde es exocitado al exterior celular.

Es destacable que algunas células pueden seleccionar el dominio celular donde se liberará un determinado tipo de colágeno. Independientemente de esto, durante, o tras la liberación, las moléculas de procolágeno sufren una acción enzimática por metaloproteinasas específicas que elimina las secuencias terminales de cada cadena alfa, transformando el procolágeno en colágeno. Estas secuencias terminales impiden que el procolágeno se ensamble espontáneamente en el interior celular. Antes se pensaba que el procesamiento del procolágeno y el ensamblado de las fibrillas era extracelular, pero parece que empieza antes de su completa exocitosis en compartimentos entre el aparato de Golgi y la membrana plasmática.

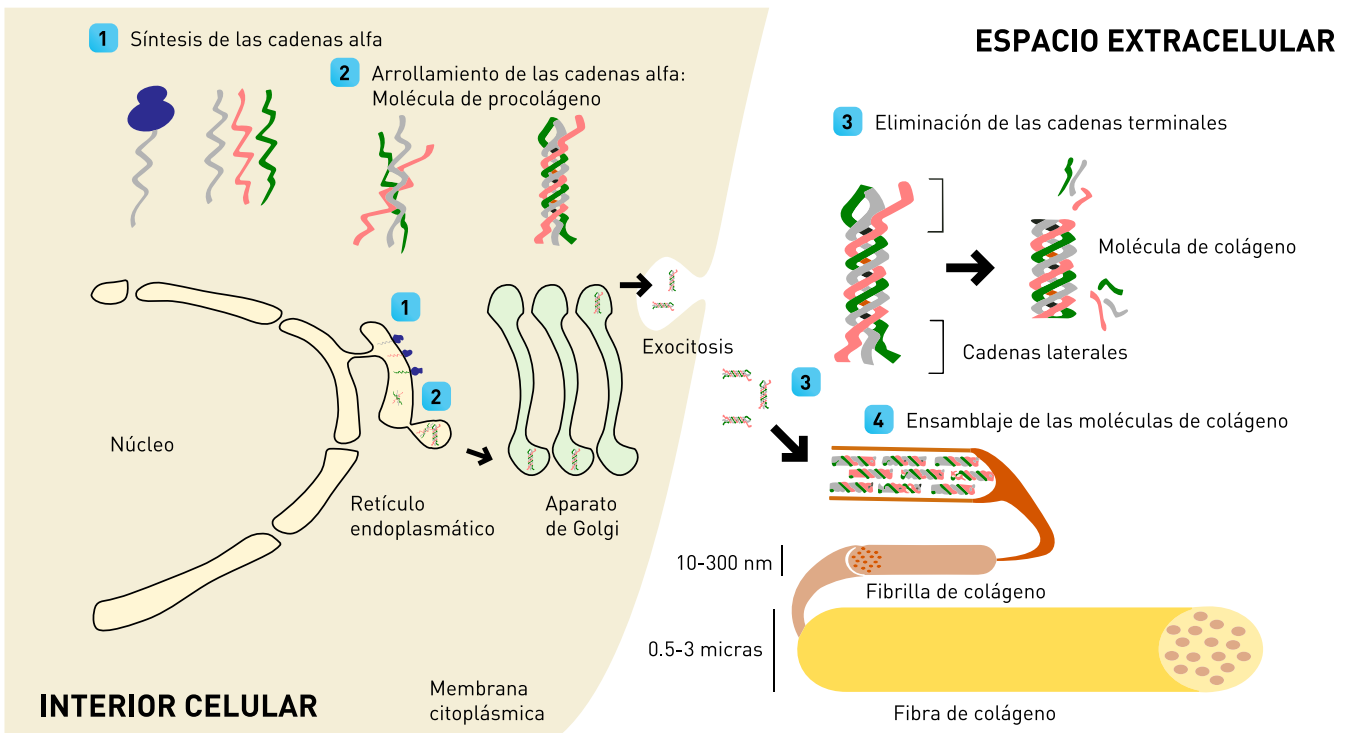


Figura 1. Esquema de la síntesis de las fibras de colágeno.

Las moléculas de colágeno, ya sin cadenas terminales, se ensamblan automáticamente para formar las fibrillas de colágeno, que a su vez se unen para formar las fibras de colágeno. La formación de las fibras de colágeno, sin embargo, parece estar controlada por la participación de los colágenos tipo V y XI. En concreto el colágeno tipo V parece imprescindible para la formación final de las fibras de colágeno ya que si se elimina no se observan tales fibras.

La forma y el crecimiento de las fibras de colágeno se ven afectados por otras moléculas como algunos proteoglicanos, como la decorina, fibromodulina y limicano. En la fase final de ensamblaje, y para dar estabilidad a la fibra, se forman enlaces químicos por enzimas como la lisil oxidasa. El colágeno se sintetiza principalmente por fibroblastos, miofibroblastos, osteoblastos y condrocitos. Aunque, en general, todas las células de un tejido pueden contribuir a la síntesis de matriz extracelular. Por ejemplo, algunas moléculas de colágeno son sintetizadas por las células epiteliales. (Megías Pacheco M., et al, 2019).

Vitamina C

Como precursor en la síntesis de colágeno

El colágeno es un componente crítico de las paredes vasculares, el cartílago y es un componente esencial del tejido conectivo del cuerpo. La síntesis de colágeno está regulada por el ácido ascórbico, que también es esencial para su estructura óptima como cofactor en la hidroxilación de lisina y prolina (Rath M., y Pauling L., 1990) que estabilizan la estructura terciaria de la molécula de colágeno y también promueve la expresión del gen del colágeno (Kishimoto Y., et al, 2013; Ivanov V., et al, 2016; May JM. y Harrison FE., 2013).

La vitamina C (Vit C) o el ácido L-ascórbico tiene importantes efectos fisiológicos en la piel, incluida la inhibición de la melanogénesis, la prevención de daños inducidos por la radiación y la aceleración de la cicatrización de heridas (Darr D., et al, 1992; Wang K., et al, 2018).

Está comprobado que la formación de la barrera cutánea y del colágeno en la dermis desempeña un papel fisiológico en la piel contra la oxidación cutánea, en el antienviejamiento de las arrugas y en las vías de señales celulares de crecimiento y diferenciación celular, que están relacionadas con la aparición y desarrollo de diversas enfermedades de la piel (Ponec M., et al, 1997). Además de estabilizar la molécula de colágeno mediante hidroxilación, la vit C también estimula la producción de ARNm de colágeno por parte de los fibroblastos (Duarte TL., et al, 2009; Tajima S., et al, 1996).

Dentro de los suplementos nutricionales fabricados para mejorar propiedades del sistema locomotor o de la piel, encontramos otros ingredientes habituales como son la vit C. Por ello la deficiencia de esta vitamina conduce a la síntesis insuficiente de colágeno (Jane Higdon P., et al, 2018).

La ingesta regular de ácido ascórbico da como resultado una tasa de absorción variable, entre el 70 y el 95%, y el grado de absorción disminuye a medida que aumenta la ingesta (Levine M., et al, 1996). Por lo tanto, es probable que la síntesis de colágeno aumente con la co-ingesta de vit C, a través de su papel en la hidroxilación de prolina y lisina, las cuales son esenciales en la creación de la formación de hélice de colágeno y el entrecruzamiento intermolecular (Paxton, et al, 2010).

Funciones del Colágeno

Los colágenos fibrilares son los colágenos más abundantes en los vertebrados, donde desempeñan un papel estructural al contribuir a la arquitectura molecular, la forma y las propiedades mecánicas de los tejidos, como la resistencia a la tracción en la piel y la resistencia a la tracción en los ligamentos.

Varios colágenos, alguna vez denominados colágenos “menores”, son cruciales para la integridad del tejido a pesar de que están presentes en cantidades muy pequeñas (Kadler K., 1995; Ricard Blum S, et al, 2000).

De los colágenos que forman fibras el más frecuente es el tipo I, que abunda en huesos, cartílago y piel, y que representa el 90 % de todo el colágeno del organismo. Otros tipos abundantes son el II, presente en el cartílago hialino, y el III, que abunda en la piel y en los vasos sanguíneos. Igual que hay moléculas heterotípicas (cadenas alfa diferentes), también hay fibras heterotípicas formadas por más de un tipo de colágeno. Por ejemplo, hay fibras de colágeno I que contiene también colágeno tipo III y V (Megías Pacheco M., et al, 2019).

El colágeno III es relativamente pequeño y existe entre la epidermis y la dermis y es el componente principal de la capa de microcolágeno, es la clave para apuntalar la epidermis. El colágeno IV es un componente indispensable de la membrana basal celular del cuerpo humano. Su estructura es una cadena espiral de heterotrímero, que se compone de cadenas peptídicas 3 α . El colágeno V se distribuye alrededor de las células y puede desempeñar un papel de puente entre la membrana basal y el tejido conectivo (Minor RR., 1980; Asamura K., et al, 2005). El colágeno VII, crucial para la integridad de la piel, constituye sólo aproximadamente el 0,001% del total de colágenos de la piel (Bruckner-Tuderman L., et al, 1987).

El colágeno IX comprende el 1% del colágeno del cartílago articular adulto (Martel-Pelletier J., et al, 2008). Los colágenos interactúan con las células a través de varios receptores y su papel en la regulación del crecimiento, diferenciación y migración celular mediante la unión de sus receptores está bien documentado (Ricard-Blum S., 2011).

Algunos tipos de colágeno con una distribución tisular restringida ejercen funciones biológicas específicas. El colágeno VII es un componente de las fibrillas de anclaje y participa en la adhesión dermo-epidérmica. El colágeno X, expresado en el cartílago hipertrófico, desempeña un papel en la osificación endocondral y contribuye al establecimiento de un nicho hematopoyético en la unión condroósea (Sweeney E., et al, 2010).

El colágeno XXII está presente sólo en las uniones tisulares, como la unión miotendinosa en el músculo esquelético y cardíaco (Koch M., et al, 2004). En un metanálisis de datos de todo el genoma se ha detectado una asociación entre COL22A1 y el nivel de creatinina sérica, el biomarcador más importante para una evaluación rápida de la función renal. Esta asociación puede reflejar la relación biológica entre la formación de masa muscular y los niveles de creatinina (Pattaro C., et al, 2010). El colágeno XXIV es un marcador de diferenciación de osteoblastos y formación ósea (Matsuo N., et al, 2008), y el colágeno XXVII parece estar restringido principalmente al cartílago hasta la edad adulta. Está asociado con la calcificación del cartílago y podría desempeñar un papel en la transición del cartílago al hueso durante la esquetogénesis (Hjorten R., et al, 2007). Su participación en la esquetogénesis se ha confirmado en el pez cebra, donde desempeña un papel en la mineralización vertebral y el crecimiento axial post-embriionario (Christiansen HE., et al, 2009).

La cadena 5(VI) no se expresa en la epidermis externa de pacientes con dermatitis atópica, un trastorno inflamatorio crónico de la piel y una manifestación de enfermedad alérgica, lo que sugiere que contribuye a la integridad y función de la epidermis (Söderhäll C., et al, 2007).

Los cuatro colágenos de membrana parecen cumplir funciones diferentes. El colágeno XIII afecta la formación ósea y puede tener una función al acoplar la regulación de la masa ósea al uso mecánico (Ylönen R., et al, 2005). El colágeno XVII es un componente estructural importante del hemidesmosoma (Has C. y Kern JS., 2010), mientras que el colágeno XXIII se asocia con la recurrencia del cáncer de próstata y metástasis a distancia (Banyard J., et al, 2007). Sin embargo, los colágenos de membrana XIII, XVII (Seppänen A., et al, 2006) y XXV (Hashimoto T., et al, 2002) se expresan en neuronas o estructuras neuronales, y el colágeno XXVIII se expresa predominantemente en tejido neuronal (Veit G., et al, 2006). Los tipos de colágeno XV y XVIII representan una molécula de las membranas basales. El colágeno XV se encuentra en el músculo esquelético y cardíaco, y el colágeno tipo XVIII es un componente en el hígado, otros tipos de colágeno se encuentran en concentraciones muy bajas y en órganos específicos del cuerpo (Purcell G., et al, 2016; Fang M., et al, 2014).

Se han encontrado nuevas funciones de los colágenos en el desarrollo del sistema nervioso de los vertebrados, el colágeno IV desempeña un papel en la unión neuromuscular como organizador presináptico (Fox M., et al, 2007; Fox M., 2008). El colágeno XIX lo expresan las neuronas centrales y es necesario para la formación de sinapsis del hipocampo (Su J., et al, 2010). Varios colágenos (IV, VI, XVIII y XXV) se depositan en el cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer, donde se unen al péptido amiloide. Además, existe evidencia genética de asociación entre el gen COL25A1 y el riesgo de enfermedad de Alzheimer (Forsell C., et al, 2010). El colágeno VI parece proteger a las neuronas contra la toxicidad del A (Cheng JS, et al, 2009).

En resumen, los colágenos se depositan en la matriz extracelular donde la mayoría forma conjuntos supramoleculares, desempeñan funciones estructurales y contribuyen a las propiedades mecánicas, la organización y la forma de los tejidos. Interactúan con las células a través de varias familias de receptores y regulan su proliferación, migración y diferenciación. Algunos colágenos tienen una distribución tisular restringida y, por tanto, funciones biológicas específicas (Ricard-Blum S., 2011), cumplen importantes funciones mecánicas dentro del cuerpo, particularmente en los tejidos conectivos. Así, en huesos, tendones, fascias, cartílagos articulares, etc., los colágenos fibrilares aportan la mayoría de las propiedades biomecánicas esenciales para el funcionamiento de estos sistemas de órganos (Gelse K., et al, 2003).

Por lo tanto, el colágeno es fundamental en la constitución de un intersticio contiguo a lo largo de la epidermis. Los colágenos de tipo I y III se forman en la piel humana en una proporción mayor que otros tipos y se mantienen en una proporción fija entre sí en el tejido cutáneo normal (Megías M, et al, 2023). En estudios que involucraron piel de donantes con edades \leftarrow 18 hasta \rightarrow 50, se demostró que el contenido medio de colágeno tipo I y III y la proporción de colágeno tipo I/III en la piel difería significativamente entre los grupos de edad ($p \leftarrow 0,05$), observándose los niveles más bajos de tipo I, III y la relación más alta de tipo I/III en el grupo de edad avanzada (Cheng W, et al, 2011; Rong YH., et al, 2008). Se concluyó que la cantidad de colágeno III disminuye significativamente con los años (Liu X., et al, 1997).

El colágeno tipo I es el tipo de producto más común utilizado para el cuidado de la salud y la belleza de la piel, mientras que el colágeno de tipo II es el preferido y más utilizado para la salud de las articulaciones. Además, es habitual combinar péptidos de colágeno con glicaminoglicanos y micronutrientes como la vit C y minerales como el magnesio (Vollmer DL., et al, 2018).

Colágenos utilizados en la industria

Tipo I

El colágeno tipo I es un componente crucial de la matriz extracelular (MEC). En la mayoría de los tejidos conectivos blandos y duros, las fibrillas de colágeno y sus redes comprenden la mayor parte de la MEC y brindan no solo soporte físico a las células, sino que también definen el comportamiento celular y la función del tejido (Chattopadhyay S., et al, 2014; Aszódi A., et al, 2006). El colágeno tipo I se expresa ampliamente y es prominente en la piel, tendones, huesos y ligamentos y muchos otros tejidos, pero no en los cartílagos hialinos. La molécula de tipo I es un heterotrímero de dos cadenas 1 (I) y una cadena 2 (I) (Van der Rest M. y Garrón R., 1991).

En el colágeno tipo I, la cadena 1 tiene 1464 aminoácidos y la cadena 2 tiene 1366 aminoácidos. Las tres cadenas se sintetizan en ribosomas unidos a membranas y entran en el retículo endoplásmico (RE), donde se escinde el péptido señal amino terminal. Dentro del RE, la prolina y la lisina en las cadenas 1 y 2 pueden ser catalizadas por prolina o lisina-hidroxilasas para formar hidroxiprolina e hidroxilisina. Después de la hidroxilación, las tres cadenas se retuercen entre sí formando un procolágeno tipo I de triple hélice derecha. Durante la secreción, los extremos amino y carboxi del procolágeno tipo I se eliminan para formar un colágeno tipo I maduro. Finalmente, el colágeno tipo I maduro se autoensambla en fibras de colágeno tipo I altamente ordenadas (Yamauchi M. y Sricholpech M., 2012).

El colágeno tipo I forma fibrillas compuestas de unidades de tropocolágeno. Las fibrillas tienen una estructura de bandas con regiones de superposiciones y espacios, donde la superposición contiene todas las "moléculas" de tropocolágeno en una fibrilla y el espacio contiene 4/5 de las moléculas. Por una curiosa peculiaridad de la estructura de las fibrillas de colágeno tipo I, la longitud del espacio es casi la misma que la longitud de superposición cuando el colágeno está hidratado. Sin embargo, la estructura de las fibrillas de colágeno cambia con la hidratación. (Turunen M., et al, 2017; Orgel JPRO, et al, 2001; Bigi A., et al, 1987).

Es decir, el colágeno tipo I es el componente principal de la piel y constituye la barrera física entre el medio ambiente y los fluidos corporales. La piel tiene que resistir la pérdida de agua. En la dermis el colágeno puede estar sujeto a una deshidratación parcial, lo que puede afectar su función y apariencia, y esto impulsa un gran componente de la industria cosmética. Comprender cómo la deshidratación del colágeno es evidente en la fibrilla de colágeno y los cambios físicos que tienen lugar en cada etapa de la deshidratación puede ser útil en el contexto biológico, pero también en materiales, tanto industriales como médicos, fabricados a partir de colágeno (Haverkamp RG., et al, 2022).

Debido a su alta biocompatibilidad con el cuerpo humano, el colágeno I es el colágeno más utilizado en la producción cosmética. En los últimos años, los suplementos orales de colágeno se han vuelto muy populares. Según ensayos clínicos de los últimos años, la suplementación oral de colágeno ha mejorado la hidratación, la aspereza, la elasticidad y la densidad de la piel, y ha reducido significativamente la fragmentación de la red de colágeno (Bolke L., et al, 2019; Kim DU, et al, 2018). Un estudio mostró que después de la ingesta continua de péptido de colágeno durante 12 semanas, el grupo de tratamiento había reducido significativamente las arrugas periorbitarias, aumentado la humedad de la piel del rostro y mejorando la elasticidad de la piel (Chen Q., et al, 2017).

Tipo II

El colágeno tipo II es la proteína más abundante en el cartílago (Eyre D., 2002). Es un colágeno fibrilar que actúa como marco estructural de la MEC del cartílago. El colágeno llama la atención porque su rotación está directamente asociada con la homeostasis del cartílago y la salud de las articulaciones. Se han desarrollado varios marcadores dirigidos a diferentes metabolitos solubles y modificaciones post-traduccionales del colágeno tipo II. Compuesto por tres cadenas $\alpha 1(\text{II})$, que es una estructura típica de triple hélice. El colágeno II forma fibras de pequeño diámetro en una matriz de cartílago. Estas pequeñas fibras forman una estructura de red finamente espaciada en el tejido del cartílago, lo que hace que el colágeno se distribuya en proteoglicanos al máximo. Esta estructura puede proporcionar estabilidad mecánica para la carga del cartílago y es una de las principales matrices extracelulares del cartílago articular (Darvish DM., 2022; Nishimoto M., et al, 2005).

A pesar de todos los datos disponibles hasta la fecha que han demostrado de manera exhaustiva la importancia del colágeno tipo II en la inducción o mantenimiento condrogénico y en la reparación y regeneración del cartílago, numerosos estudios todavía utilizan el colágeno tipo I en la ingeniería del cartílago (Szychlinska MA., et al, 2020; Calabrese G., et al, 2017; Yang J., et al, 2017; Cao C., et al, 2020). El colágeno tipo II, a diferencia del colágeno tipo I, se ha demostrado que los andamios mantienen la morfología de los condrocitos redondos y aumentan significativamente la síntesis de ADN y colágeno tipo II (Veilleux NH., et al, 2004; Nehrer S., et al, 1997). También se ha demostrado que los andamios de colágeno tipo II, a diferencia del colágeno tipo I, inducen más eficazmente la inducción condrogénica de células madre derivadas del tejido adiposo (Lu Z., et al, 2010) y células madre de la médula ósea (Tamaddon M., et al, 2017; Bosnakovski D., et al, 2006).

En el proceso de formación de colágeno, el propéptido carboxi-terminal del colágeno tipo II (PIICP) se elimina del procolágeno extracelularmente y esto refleja directamente la tasa de síntesis de procolágeno tipo II (Hinek A., et al, 1987). En las enfermedades articulares progresivas, la degradación de las proteínas de la matriz extracelular y los proteoglicanos conduce a cambios irreversibles en las propiedades de la red de colágeno. El cartílago articular

adulto sintetiza muy poco colágeno tipo II en comparación con el cartílago joven. La diferencia relacionada con la edad en la síntesis de colágeno II no se comprende bien (Asopa V., et al, 2020).

Es probable que la gran diferencia en la expresión de la proteína colágeno II entre jóvenes y adultos sea un factor importante que subyace a la diferencia en las propiedades curativas del cartílago articular joven y viejo. También es probable que la relativa incapacidad de los condrocitos adultos para producir proteína colágeno II sea un factor en la progresión de la osteoartritis, ya que los condrocitos no pueden reemplazar el colágeno perdido (Hermansson M., et al, 2004).

Se ha informado que el colágeno nativo tipo II provoca una respuesta inmunomediada llamada tolerancia oral, un mecanismo totalmente diferente en comparación con el descrito para los colágenos hidrolizados. Según este mecanismo de acción, el colágeno nativo tipo II reduciría las reacciones autoinmunes contra el colágeno endógeno a nivel del cartílago articular (Martínez-Puig D., et al, 2023).

Fuentes de Colágeno

El colágeno se puede obtener de fuentes animales y vegetales, y los más comunes provienen de organismos bovinos, porcinos, humanos y marinos, como escamas y piel de pescado (Avila Rodriguez MI, et al, 2017), se puede extraer de la mayoría de los tejidos animales. El colágeno del tendón de cola de rata se utiliza ampliamente en la investigación básica debido a su alta pureza y homogeneidad, y a su sencillo proceso de extracción (Sorusanova A., et al, 2019). Para los dispositivos médicos, la piel y los tendones bovinos, así como la piel porcina, son las fuentes de colágeno más comunes, siendo el colágeno tipo I la fracción predominante.

Son altamente homólogos al colágeno humano, casi sin restricción inmune; por lo tanto, se utilizan a menudo para la reparación de hernias y la cicatrización de heridas (Gallo N., et al, 2020). También se encuentran disponibles colágenos aislados de otras fuentes animales, como el cartílago esternal de aves domésticas, pero no tienen un uso clínico amplio (Browne S., et al, 2013). Recientemente, los colágenos marinos (como los de pescados, esponjas marinas y medusas) han atraído interés debido a sus enormes reservas potenciales y su consistencia entre lotes (Felician FF., et al, 2018). Sin embargo, su validación y uso clínicos aún requieren investigación y desarrollo a largo plazo (Fan L., et al, 2023).

El colágeno marino altamente disponible, que tiene una menor amenaza de enfermedades transmisibles y no tiene preocupaciones religiosas, tiene un uso limitado en el sector de la salud debido a su baja temperatura de desnaturalización y resistencia enzimática (Salvatore L., et al, 2020). Por otro lado, aunque la cercanía evolutiva a los vertebrados, la molécula de colágeno de las aves de corral tiene una composición de aminoácidos diferente a la de otros mamíferos (Grønlien KG., et al, 2019). Además, el riesgo de transmisión de la influenza aviar no es un aspecto insignificante (Pantin-Jackwood MJ., et al, 2016). A pesar de varios intentos de extracción de diferentes especies animales, las mejores fuentes de colágeno están representadas por los mamíferos, como los bovinos y los cerdos, por la alta homología de secuencia con el colágeno humano (Stover DA., et al, 2011). La extracción del colágeno puede realizarse mediante un tratamiento ácido o alcalino (Miranda O y Sebastián G., 2019).

El tratamiento ácido generalmente se aplica para la extracción de colágeno tipo I de tejidos de origen porcino o de piel de pescado (Almeida AJ., et al, 2012). Dependiendo del proceso de fabricación se pueden obtener diferentes productos derivados del colágeno con estructura, composición y propiedades totalmente diferentes como son: colágeno nativo no desnaturalizado (insoluble) o colágeno nativo soluble, manteniendo ambos la estructura de triple hélice; gelatina (colágeno desnaturalizado) y colágeno hidrolizado (péptidos/aminoácidos) que a su vez pueden producirse con diferentes grados de hidrólisis (Fu Y., et al, 2019).

Además de los colágenos obtenidos de fuentes animales naturales, se han hecho algunos intentos de producir "colágenos no animales" ya sea por síntesis química o por medios biotecnológicos. Los péptidos sintéticos relacionados con el colágeno (PCR) se diseñaron y ensamblaron por primera vez a finales de la década de 1960 (Fields GB. y Prockop DJ., 1996). A pesar de los últimos avances para imitar la estructura de la triple hélice del colágeno, así como la formación de fibrillas (Hombros MD., 2009), los colágenos sintéticos siguen siendo estructuras extremadamente simplificadas en comparación con los colágenos naturales (Xu R., et al, 2021). Actualmente sólo se implementan unas pocas células de levadura y plantas transgénicas para producir colágenos recombinantes para aplicaciones biomédicas específicas (Fertala A., et al, 2020).

El término “colágeno vegano” o “constructor de colágeno vegano” en el mercado de alimentos funcionales para referirse a ciertos productos que se componen básicamente de una mezcla de ingredientes que incluyen extractos de plantas, aminoácidos, vitaminas y minerales. Aunque algunos estudios han demostrado que la biosíntesis de colágeno está mediada por ciertos micronutrientes contenidos en estos ingredientes, como la vitamina C (DePhillipo NN, et al, 2018), el cobre o el zinc (Harris ED, et al, 1980; Yue C., et al, 2020), cabe señalar que, hasta donde sabemos, no El producto etiquetado como “colágeno vegano” contiene colágeno real en su lista de ingredientes.

Deficiencias y deterioro

Como se ha documentado la principal función fisiológica del colágeno es brindar soporte en el tejido conectivo como proteína estructural, especialmente para el colágeno I, que tiene el mayor contenido en el cuerpo humano. El colágeno también tiene muchas otras funciones biológicas, como la unión a integrinas y otros factores para mediar en la transducción de señales, para conectar células y señales biológicas de la matriz extracelular. Existe una relación entre la falta de todo tipo de colágeno y enfermedades óseas, enfermedades de la piel, enfermedades gastrointestinales, enfermedades vasculares, enfermedades renales, enfermedades neurológicas e incluso cáncer, por lo que es posible que el potencial del colágeno en el tratamiento clínico aún no esté completamente desarrollado (Zhou N., et al, 2023).

Tanto el envejecimiento como una dieta deficiente pueden afectar el nivel de colágeno en el cuerpo. Estos cambios no se notan en las primeras etapas de la vida, pero se hacen evidentes en la fase madura, en la que la ingesta de alimentos no cumple con los requisitos recomendados con la misma eficacia, en términos de energía y macro y micronutrientes. (Porfírio E. y Fanaro GB., 2016).

Una de las causas de la deficiencia en colágeno puede ser una alimentación pobre en vit C. El escorbuto se produce por un fallo en la síntesis de colágeno por falta de ácido ascórbico. Por eso muchos de los suplementos para la regeneración y mantenimiento de la salud articular contienen vit C. El ejercicio extenuante puede ser una causa importante en el deterioro articular y por tanto en las fibras de colágeno (Abad Expósito C., 2015).

Capítulo 2: Beneficios del colágeno

Salud Dérmica

La piel es un órgano multifuncional, el más grande del cuerpo, y su apariencia generalmente refleja la salud y eficacia de sus estructuras subyacentes. Tiene muchas funciones, pero su función fundamental es proporcionar una interfaz protectora entre el entorno externo y los tejidos de un individuo, brindando protección contra amenazas mecánicas y químicas, patógenos, radiación ultravioleta e incluso deshidratación (Weller RH., et al, 2008). Al estar en constante contacto con el entorno externo, la piel está sujeta a más agresiones que la mayoría de nuestros otros órganos, y es donde se producen los primeros signos visibles del envejecimiento (Pullar J.M., et al, 2017).

La piel se compone de dos capas principales con estructuras subyacentes bastante diferentes: la epidermis más externa y la dermis más profunda. La epidermis no vascular depende de la dermis para recibir nutrientes. Este proceso se ralentiza con la edad, comprometiendo la calidad de las fibras de colágeno (Bonta M., et al, 2013).

La epidermis cumple la mayoría de las funciones de barrera de la piel y está formada predominantemente por células, principalmente queratinocitos. En la piel, la formación de colágeno se lleva a cabo principalmente por los fibroblastos de la dermis, lo que da como resultado la generación de la membrana basal y la matriz de colágeno dérmico (Miller RL., et al, 1979; Duarte TL., et al, 2009). La dependencia de las enzimas colágeno hidroxilasa de la vitamina C se ha demostrado en varios estudios con células de fibroblastos in vitro (Hinek A., et al, 2014; Kishimoto Y., et al, 2013; Takahashi Y., et al, 2000).

La apariencia de la piel está influenciada por la nutrición, así como por factores endógenos y ambientales, incluida la exposición a sustancias químicas, el tabaquismo o la radiación ultravioleta. El envejecimiento de la piel se debe a cambios en la capa más profunda de la piel.

Los suplementos orales, a diferencia de las aplicaciones tópicas, representan un enfoque práctico para la prevención del envejecimiento de la piel porque pueden llegar a la dermis a través de la circulación (Calleja-Agius J., et al, 2013). La capacidad de los suplementos nutricionales para mejorar las características de la piel ha recibido cada vez más atención a medida que la población sigue envejeciendo (Skovgaard, GR, et al, 2006).

En un estudio de revisión (Vollmer, et al, 2018) informaron que la administración oral de péptidos de colágeno generalmente mejora las características de la piel envejecida. Además, (Schwartz SR. y Park J., 2012; Genovese L., et al, 2017; Zmitek K., et al, 2020) informaron una mejora en los parámetros de la piel relacionados con el microrrelieve de la piel y una reducción de signos de envejecimiento facial asociados con un aumento de la hidratación de la piel después de la suplementación oral con colágeno hidrolizado. (Maia Campos PM, et al, 2021).

Envejecimiento

El colágeno constituye el 95% de la piel humana (Gelse K., et al, 2003) junto con la elastina son los componentes principales de la dermis. Estas dos fibras trabajan sinérgicamente para formar la estructura de la piel. El envejecimiento se caracteriza por una disminución en la capacidad elástica de la piel y, por tanto, la piel envejecida se caracteriza por falta de elasticidad, fragmentación y fragilidad del haz de colágeno. Estos cambios se deben a la disminución de la actividad de los fibroblastos y a una disminución del número de vasos sanguíneos en la piel (Baumann L., 2007).

Varios factores contribuyen al envejecimiento de la piel humana como el fotoenvejecimiento de la piel es inducido por la exposición crónica a la luz solar y es una forma de envejecimiento extrínseco, mientras que el envejecimiento intrínseco surge principalmente de la disminución de la función biológica y la acción de especies reactivas de oxígeno derivadas del metabolismo celular (Ichihashi M., et al, 2009).

Es decir, con la edad las fibras de colágeno se vuelven más gruesas y más cortas; en consecuencia, se pierde colágeno tipo I. Además, con el avance de la edad también se produce una pérdida de ácido hialurónico. Estos factores contribuyen a la aparición del envejecimiento de la piel, con una reducción de su elasticidad y tono, dando paso al aumento de la aparición de arrugas, párpados caídos, engrosamiento de la piel y bolsas debajo de los ojos (Naylor EC., et al, 2011; Sibilla, S., et al, 2015). Se ve afectada negativamente la estructura y la función mecánica de los tejidos ricos en colágeno (Bailey AJ., et al, 1998; Avery NC. y Bailey AJ., 2006). Por lo que, la piel pierde elasticidad, los vasos sanguíneos se vuelven más rígidos y los tendones pueden volverse menos flexibles (Kubo K., et al, 2003).

La posible disminución de la rigidez del tendón relacionada con la edad puede, a su vez, reducir el rendimiento máximo del músculo esquelético (Bojsen-Møller J., et al, 2005) y el equilibrio postural (Onambele GL., et al, 2006), lo que afecta negativamente la movilidad en la vejez. La carga regular de los tendones parece proteger el tejido de los efectos negativos del envejecimiento (Smith RK., et al, 2002; Couppé C., et al, 2014) al aumentar la rigidez a la tracción (Reeves ND., et al, 2003; Grosset JF., et al, 2014).

El estado nutricional es vital para mantener el funcionamiento normal de la piel durante la síntesis de colágeno y la diferenciación de queratinocitos (Parque K., 2015). El envejecimiento de la piel ha atraído considerable atención debido a los estándares de belleza cada vez más altos (Honigman R. y Castle DJ., 2006). Por tanto, la suplementación con colágeno oral se ha utilizado para reducir los efectos del envejecimiento de la piel y mejorar las condiciones de la piel (Maia Campos PM, et al, 2021).

Se utilizan diversos nutrientes y suplementos para mejorar la salud de la piel y mantener una apariencia juvenil (Svensson RB., et al, 2016). Estas estrategias incluyen cremas tópicas, rellenos inyectables y suplementos de colágeno. Las cremas tópicas contienen colágeno como uno de los ingredientes y están diseñadas para mejorar la hidratación y firmeza de la piel. Sin embargo, las cremas tópicas tienen una capacidad limitada para penetrar la piel, lo que puede reducir su eficacia (Maia Campos PM, et al, 2021).

Los rellenos inyectables, como los de ácido hialurónico, estimulan la producción de colágeno y proporcionan resultados inmediatos al rellenar la piel.

Sin embargo, pueden ser costosos y conllevar el riesgo de eventos adversos como hematomas, hinchazón e infección (Cockerham K., et al, 2009). Por otro lado, se ha demostrado que los suplementos de colágeno, en particular los que contienen péptidos de colágeno hidrolizados, son seguros y rentables en comparación con otras estrategias basadas en colágeno.

Además, los suplementos de colágeno tienen la ventaja de tomarse por vía oral, lo que los hace fáciles de incorporar a las rutinas diarias (León-López A., et al, 2019).

Salud Articular

El envejecimiento es un proceso irreversible e inevitable que provoca el deterioro progresivo de varias estructuras del cuerpo humano. Uno de los tejidos más afectados durante el envejecimiento es el cartílago; A menudo es el sitio inicial de procesos degenerativos, un fenómeno probablemente debido a su reducido potencial de autocuración, particularmente después de repetidas lesiones (Jørgensen AEM, et al, 2017). El envejecimiento afecta el recambio celular del tejido cartilaginoso, lo que provoca una pérdida continua de condrocitos, una funcionalidad alterada (Mobasheri A., et al, 2015), una respuesta metabólica reducida, cambios funcionales en la matriz y cambios en la composición del tejido sinovial (Luria A., et al, 2014). Los cartílagos representan los componentes fundamentales de las articulaciones articulares y son unidades funcionales esenciales para el movimiento humano, permitiendo la transmisión de la carga mecánica entre diferentes partes móviles del cuerpo con una mínima fricción (Jørgensen AEM, et al, 2017; Arokoski JP, et al, 2000).

La degeneración del cartílago se asocia con la senescencia de los condrocitos, el estrés oxidativo celular y la producción de citocinas, todo esto conlleva un efecto perjudicial compuesto que, en última instancia, puede conducir al desarrollo de osteoartritis (OA) (Musumeci G., et al, 2015). Una de las intervenciones clave para ayudar a prevenir la degeneración del cartílago es reducir la carga constante sobre las articulaciones y promover su lubricación, dos condiciones que normalmente no se cumplen en personas que siguen un estilo de vida sedentario (Lin W., et al, 2013).

De hecho, se necesitan fuerzas mecánicas moderadas, constantes y compresivas para aumentar la síntesis y las concentraciones de proteoglicanos, glucosaminoglucanos y otros componentes de la matriz del cartílago (Luria A., et al, 2014), y también para regular la tasa de recambio de las moléculas de cartílago dentro de la articulación. Por lo tanto, el movimiento físico se considera una actividad no dañina y fundamental para mantener la salud del cartílago y la homeostasis celular, al tiempo que proporciona protección contra el desarrollo de OA (Bricca A., et al, 2019; Musumeci G., et al, 2015).

La OA se está convirtiendo en una de las afecciones articulares más comunes debido al aumento de la esperanza de vida (Hunter DJ., et al, 2019), representando hoy en día un importante problema socioeconómico y de salud pública (Peat G., et al, 2020). Es una enfermedad articular crónica que afecta a cualquier articulación como la cadera, columna y las articulaciones interfalángicas, provocando dolor, limitaciones funcionales y reducción de la calidad de vida (Neogi T., 2013; Honvo G., et al, 2020), pero la rodilla es una de las articulaciones más frecuentemente afectadas y con mayor deterioro. En otras palabras, la OA de rodilla causa sustancialmente discapacidad y reduce la calidad de vida. Para prevenir la OA de rodilla, se ha recomendado constantemente el ejercicio. El entrenamiento físico para adultos mayores idealmente incluye una combinación de ejercicios aeróbicos, de fortalecimiento muscular y de flexibilidad (American College of Sports Medicine, et al, 2009)

Al ser una enfermedad degenerativa de carácter progresivo que lesiona el cartílago hialino, compuesto en su mayoría de colágeno tipo II, y al hueso subcondral, donde predomina el colágeno tipo I y que evoluciona comprometiendo finalmente a la totalidad de la articulación (Sánchez Y., et al, 2023). Causada por el envejecimiento o una disfunción de factores biológicos inducida mecánicamente, lo que resulta en un desequilibrio en la homeostasis del cartílago. Este desequilibrio provoca la degradación de la MEC, el ácido hialurónico y los proteoglicanos en el tejido cartilaginoso. .

También conduce a fibrilación y erosión de la superficie articular, muerte de condrocitos, calcificación de la matriz e invasión vascular (He Y., et al, 2020). Excluyendo el contenido de agua, la MEC del cartílago articular comprende colágeno (60%), proteoglicanos (25 a 35%) y otras proteínas no colagenosas (15 a 20%). El colágeno tipo II (C-II) representa el 80% del colágeno total y proporciona estabilidad mecánica al cartílago (Gentili C., et al 2009). Sin una suplementación oportuna con nutracéuticos, la degradación excesiva del colágeno por las metaloproteinasas de la matriz puede dañar el tejido del cartílago (Bella J., et al, 2017; Troeberg L., et al, 2012).

El colágeno contiene, además del 16% de AA esenciales, un 60% de AA esenciales condicionales, lo que hace que, en determinadas situaciones y grupos de riesgo sea imprescindible suplementar la dieta con esta proteína, en su forma asimilable. A partir de los 25-30 años, las células humanas empiezan a ver reducida gradualmente su capacidad de sintetizar colágeno, de manera que anualmente perdemos un 1,5% de colágeno tisular. A los

45-50 años, los efectos de la pérdida de colágeno tisular ya son visibles: molestias y dolor articular (artrosis), pérdida de masa ósea (osteoporosis), arrugas y envejecimiento dérmico, entre muchos otros. (Figueres Juher T. y Basés Pérez E, 2015).

El tratamiento primario actual para la OA implica reducir la inflamación, aliviar el dolor y el malestar y mejorar la estructura del colágeno o retrasar temporalmente la progresión de la enfermedad (Watt FE., et al, 2017). Se ha demostrado que el colágeno tipo II (la proteína principal del cartílago articular) es una fuente potencial de autoantígenos en la OA (Charrière G., 1988; Bari AS, et al, 1989 Cook AD, et al, 2004). En consecuencia, la tolerancia oral al colágeno tipo II podría teóricamente tener un impacto positivo en el control de la inflamación en la OA. De hecho, la eficacia de la administración oral de dosis bajas de colágeno nativo tipo II se ha demostrado en modelos animales de OA, como el modelo de rata de OA inducida por monoyodoacetato (MIA) (Mannelli L., et al, 2015).

A pesar de las enormes diferencias metodológicas, todos los estudios informaron, al menos, resultados parcialmente positivos en los resultados evaluados. Los parámetros que muestran resultados más positivos en estos ensayos están relacionados con la mejora autoinformada de la sintomatología de la OA, incluida la función, la calidad de vida y el dolor. Aunque la mayoría de los estudios informan mejoras en el dolor y la función, la dosis diaria es muy variable (Martínez-Puig D., et al, 2023). Además de mejoras en el dolor y la función, también se han detectado cambios en la degradación del cartílago. En un estudio, informaron un aumento en el contenido de proteoglicanos en el cartílago de la rodilla después de 24 semanas de tratamiento con 10 g/día de una formulación específica de colágeno hidrolizado (McAlindon TE., 2011).

En resumen, la evidencia científica disponible muestra que la mayoría de los ingredientes probados parecen ofrecer resultados positivos, aunque existe una enorme variabilidad en términos de diseños de estudios, dosis efectivas y períodos mínimos de tratamiento para cada ingrediente de colágeno. Al comparar el colágeno nativo con el colágeno hidrolizado, existe una clara diferencia en la dosis terapéutica, que es menor en el colágeno nativo (40 mg/día) respecto al colágeno hidrolizado (entre 5 y 10 g/día). Esto podría tener implicaciones prácticas en términos de desarrollo galénico ya que altas dosis diarias podrían limitar la factibilidad de desarrollar determinadas presentaciones como comprimidos y cápsulas (Martínez-Puig D., et al, 2023).

Osteoporosis

El hueso sufre ciclos continuos de formación y resorción a través del modelado y remodelación ósea (Silva RF., et al, 2015). El modelado óseo ocurre principalmente durante la infancia y la adolescencia y es responsable del crecimiento esquelético y la configuración de los huesos en respuesta a la carga mecánica y otros factores (por ejemplo, endocrinos) (Langdahl B., et al, 2016). Una vez que se alcanza la masa ósea máxima en la edad adulta temprana, la masa ósea permanece estable en la mediana edad y comienza a disminuir a partir de entonces; Esta disminución es particularmente rápida en las mujeres durante algunos años después de la menopausia (Farr JN., et al, 2015). La remodelación ósea, por otro lado, se refiere a la renovación continua del tejido óseo mediante la actividad acoplada de los tres linajes de células óseas: los osteoblastos, los osteoclastos y los osteocitos (Hadjidakis DJ., y Androulakis II., 2006). La matriz extracelular ósea, que está compuesta principalmente por colágeno tipo I y proteínas no colágenas, desempeña un papel fundamental en la remodelación ósea al conferir soporte mecánico y proporcionar factores de crecimiento a las células óseas. El deterioro de cualquiera de estos procesos puede provocar una acumulación y un mantenimiento inadecuados de la masa ósea, predisponiendo a la osteoporosis (Langdahl B., et al, 2016).

La osteoporosis es un trastorno esquelético que afecta principalmente a personas de edad avanzada y se caracteriza por una baja masa ósea y una microarquitectura ósea anormal, lo que resulta en una mayor fragilidad esquelética y un mayor riesgo de fracturas (Kanis JA. y Gluer CC., et al, 2000). Las fracturas con la consiguiente morbilidad y mortalidad tienen importantes implicaciones personales y económicas en todo el mundo. Anteriormente, la osteoporosis se consideraba una enfermedad que afectaba principalmente a mujeres posmenopáusicas, pero más recientemente la osteoporosis primaria y secundaria ha surgido también como importantes trastornos pediátricos (Mäkitie RE., et al, 2019; Mäkitie O., et al, 2013).

Múltiples estudios se han enfocado en el gen que codifica colágeno tipo I, la proteína más abundante en la estructura ósea, en un estudio demostraron que el polimorfismo en este gen incrementa el riesgo de osteoporosis (Pluijm SM., et al, 2004). El colágeno hidrolizado es reconocido como un nutracéutico seguro, cuya combinación de aminoácidos estimula la síntesis de colágeno en el cartílago y la matriz extracelular de otros tejidos (Porfírio E. y Fanaro GB., 2016).

En un estudio, se vio que la ingesta de péptidos específicos de colágeno (PEC), es decir, una mezcla de péptidos de colágeno bioactivos específicos con un peso molecular medio de aproximadamente 5 kDa, derivados de una hidrólisis compleja de múltiples etapas del colágeno, aumentan la densidad mineral ósea (DMO) en mujeres posmenopáusicas con reducción primaria de la DMO relacionada con la edad. Además, la suplementación con PEC se asoció con un cambio favorable en los marcadores óseos, lo que indica una mayor formación ósea y una menor degradación ósea (Sánchez Y., et al, 2023).

Impacto del ejercicio en las articulaciones

Las lesiones del cartílago articular son lesiones debilitantes que se observan con una alta prevalencia tanto en la población general como en deportistas de alto exigencia (Curl WW, et al, 1997). Sobre todo el impacto del ejercicio extenuante en las articulaciones de la rodilla puede causar dolor y rigidez localizados, que son características distintivas de la enfermedad inflamatoria patológica (Shek PN., et al, 1998). El estrés mecánico repetido que se produce en esta patología sobre la articulación dañada perpetúa el proceso inflamatorio; se ha observado in vitro una producción excesiva de óxido nítrico que se asocia a la disminución de la síntesis de agreganos, del colágeno tipo II y de los antagonistas de receptores de Interleukina-1 (IL-1), así como a un aumento en la actividad de las metaloproteinasas (MMPs). Éstas últimas son las enzimas encargadas de degradar la MEC reconociéndose a la MMP-13 como específica para el colágeno (Sánchez Y., et al, 2023).

El sistema articular tiene la función de permitir la movilidad de las estructuras del aparato locomotor, a la vez que responde a un objetivo de estabilidad para mantener la congruencia de las superficies articulares. Las articulaciones pueden ser fibrosas, cartilagosas o sinoviales. Estas últimas, las más móviles, son las que están implicadas con más frecuencia en la patología del deportista. (bartholet DF., et al, 2022).

El malestar articular es un problema común en la vida diaria de las personas activas (DAR QA, et al, 2017). Su desarrollo a menudo se asocia con la intensidad de la actividad deportiva, el nivel de rendimiento (élite versus recreativo), lesiones previas u otras condiciones de salud que aumentan la probabilidad de lesión articular (Micheli LJ y Oneill B, 2023).

Las lesiones por sobreuso son bastantes frecuentes en deportistas de cualquier edad o nivel de competición. El cartílago articular, es particularmente susceptible a las fuerzas de tensión. Las lesiones por sobreuso en las superficies articulares debidas al ejercicio son de tres tipos: (1) fractura/lesión del hueso subcondral; (2) uso excesivo de las superficies articulares; y (3) subluxaciones/dislocaciones.

El primer tipo de lesión articular es la fractura o lesión del hueso subcondral, como en el caso de la osteocondritis disecante del codo. En segundo lugar, puede haber un sobreuso de las superficies cartilagosas de la articulación, que se pueden presentar como condromalacia, una de las características de las patologías no tratadas de la articulación patelo-femoral. En tercer término, los desbalances individuales de las unidades músculo-tendinosas que rodean a una articulación pueden comprometer su funcionamiento. El uso excesivo puede resultar en subluxaciones o dislocaciones crónicas del hombro, en aquellos atletas que practican deportes en los cuales se utilizan movimientos del brazo por encima de la cabeza. (Lyne D y Oneill B, 2023).

Por otro lado, al aumentar la edad ocurren alteraciones en los patrones de activación y potencia muscular al mismo tiempo que se produce un aumento en la rigidez ligamentaria, lo que afecta negativamente la movilidad articular. La eficacia del ejercicio en reducir el dolor y mejorar la capacidad funcional en pacientes con artrosis de rodilla está muy bien documentada. Existe evidencia considerable de que el ejercicio físico constituye una intervención eficaz en el estilo de vida de los pacientes y se le considera una terapia conservadora efectiva para el dolor y déficit funcional causada por la artrosis de rodilla, por lo que se recomienda como "tratamiento conservador de primera elección" en múltiples guías clínicas (Negrín V, et al, 2014).

Capítulo 3: Suplementos de colágeno

Como macromolécula proteica hidrófila, el colágeno se puede administrar directamente en solución mediante aplicación oral o tópica. El péptido producido por la hidrólisis del colágeno se puede utilizar como complemento dietético para combatir el envejecimiento. Cabe destacar que el colágeno es lo suficientemente estable como para persistir o actuar en el organismo durante un período prolongado de tiempo, y ya se ha confirmado que la triple hélice del colágeno es resistente a la pepsina, asegurando así que llegue suficiente colágeno al tracto intestinal. Posteriormente, el colágeno puede ser absorbido por el tracto intestinal principalmente a través del metabolismo de la microbiota intestinal a un pH alcalino débil adecuado (Gu LS, et al, 2019).

Por lo tanto, el colágeno hidrolizado se digiere, absorbe y distribuye fácilmente en el cuerpo humano. La calidad del colágeno hidrolizado final depende de su tamaño molecular promedio, que puede variar según el método utilizado para extraerlo (Figueres Juher T., et al, 2015). Administrado por vía oral se absorbe en el intestino delgado y en el torrente sanguíneo en forma de péptidos y aminoácidos libres y se distribuye en la dermis hasta por 14 días (Watanabe-Kamiyama, M., et al, 2010). En la dermis, el colágeno hidrolizado ejerce un doble mecanismo de acción: 1) los aminoácidos libres contribuyen a la formación de fibras de colágeno y elastina; y 2) los oligopéptidos de colágeno estimulan la producción de nuevo colágeno, elastina y ácido hialurónico. Los investigadores han dedicado cierta atención a los hidrolizados de proteínas como suplementos dietéticos con potencial para mejorar los signos del envejecimiento de la piel.

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) ha clasificado la gelatina, a partir de la cual se preparan los péptidos de colágeno, como una sustancia segura. Además, basándose en los resultados de investigaciones internacionales (Figueres Juher T., et al, 2015; Yamamoto K., et al, 2014), tanto la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la Comisión Europea para la Salud y la Protección del Consumidor han afirmado que el colágeno hidrolizado es seguro. Sin embargo, algunas personas que ingieren péptidos de colágeno pueden sufrir efectos secundarios menores, como náuseas, flatulencia o dispepsia (Bianchi, F. M., et al, 2022).

Ya se han realizado muchos estudios para evaluar el efecto del colágeno hidrolizado en la mejora de la apariencia y las propiedades de la piel (Tanaka M., et al, 2009; Proksch E., et al, 2014). Administrado por vía oral determina su mecanismo de acción para la salud de las articulaciones. Inicialmente, se postuló que la suplementación con colágeno podría promover la síntesis de tejido conectivo, especialmente el cartílago ECM (Walrand S., et al, 2008), principalmente porque el colágeno representa su componente principal (Aigner T., et al, 2003). De hecho, se ha demostrado que ciertos péptidos del colágeno hidrolizado se absorben y acumulan en el cartílago (Bello AE, et al, 2006).

Tomar 10 gramos diarios de colágeno hidrolizado estimula y facilita la síntesis de colágeno tisular y, por lo tanto, ayuda a potenciar la regeneración de los tejidos colaginosos, previniendo y tratando las enfermedades degenerativas que afectan a los mismos (artrosis y osteoporosis) y también el deterioro dérmico. (Figueres Juher T., et al, 2015). En los últimos años, la suplementación oral con colágeno se ha vuelto popular ya que se ha comercializado cada vez más entre los consumidores como un producto anti-envejecimiento, porque la suplementación oral con HC llega a las capas más profundas de la piel y mejora la fisiología y apariencia de la piel, aumentando la hidratación, elasticidad, firmeza, arrugas, reducción y rejuvenecimiento de la piel (Jhawar N., et al, 2019; Bolke L., et al, 2019).

Conclusión

La combinación de una población que envejece y el creciente interés en la nutrición preventiva ha aumentado la demanda de suplementos que puedan reducir las molestias articulares en adultos activos. Por ejemplo, se ha demostrado que los suplementos a base de colágeno hidrolizado tienen un impacto positivo en la salud de las articulaciones (Jiang JX, et al, 2014; Dar QA, et al, 2017). y se han vuelto cada vez más populares a lo largo de los años. La reutilización de estos subproductos animales de calidad alimentaria para convertirlos en productos de alto valor que promuevan la salud contribuye al desarrollo de una industria alimentaria más sostenible con un menor impacto ambiental (Fu Y, et al, 2019; Cao C, et al, 2022). El colágeno hidrolizado es una fuente de péptidos bioactivos con un impacto positivo en la salud (Dar QA., et al, 2017, Khatri M., et al, 2021; Clifford T., et al, 2019).

Entre los beneficios fundamentales del uso oral de colágeno hidrolizado comprobados se encuentran la reparación de la firmeza de la piel, la recepción del daño articular, el tratamiento de la osteoporosis y la prevención del envejecimiento. Para obtener estos beneficios, los suplementos de colágeno son importantes. Además de la salud de la piel, el colágeno hidrolizado juega un papel importante en la salud de las uñas y el cabello. Es natural que a medida que envejecemos el colágeno naturalmente presente en la piel comience a degradarse, lo que se nota a través de la aparición de arrugas y sequedad de la piel, especialmente en la región de la cara y el cuello, donde la piel es más delgada (Martins FI, et al, 2019).

Se puede concluir que la ingesta de suplementos nutricionales a base de colágeno hidrolizado y otros ingredientes como ácido hialurónico, vit C o condroitín sulfato, pueden ser muy útiles a la hora de tratar o retrasar los síntomas que produce su déficit a nivel osteoarticular y dérmico. Se puede afirmar que la suplementación oral de estas moléculas consigue mejorar tanto la capacidad funcional, el dolor y la rigidez de sujetos con alguna patología articular y que logra una reducción de las líneas finas y arrugas de la piel y mejora otras propiedades de esta como la hidratación, la elasticidad o la firmeza (Gu LS, et al, 2019).

Productos



INFORMACIÓN NUTRICIONAL

Porción: aprox. 12 g (1 aceptor bien colado) - Porciones por envase: 30

Valor energético	Cantidad por porción 20 kcal (84 kJ)	% VD (*)
Carbohidratos, de los cuales:	0g	0
Almidón total	0g	-
Almidón añadido	0g	-
Proteínas (Colágeno)	12g	18
Grasas Totales	0g	0
Grasas Saturadas	0g	0
Grasas Trans	0g	-
Fibra Alimentaria	0g	0
Sodio	21 mg	3
Vitamina C	500 mg	1.000
Concentina B12	3 mg	-
Resveratrol	3 mg	-

* % Valores Diarios con base a una dieta de 2.000 kcal o 8.400 kJ. Sus valores diarios pueden ser mayores o menores dependiendo de sus necesidades energéticas.

Ingredientes: Colágeno hidrolizado bovino, vitamina C, concentrado B12, resveratrol, MIDOXIMIL, ACIDULOS, ácido ascórbico, B12, Inulina 425 mg/100 g, succinato K 47 mg/100 g, CCL, Carboxina, amoníaco, ácido. **CONTIENE TIRAMINA. PUEDE CONTENER DERIVADOS DE LECHE Y OVA.**



INFORMACIÓN NUTRICIONAL

Porción: aprox. 23,50 g (3 aceptores enteros) - Porciones por envase: 30

Valor energético	Cantidad por porción 40 kcal (167 kJ)	% VD (*)
Carbohidratos, de los cuales:	0 g	0
Almidón total	0 g	-
Almidón añadido	0 g	-
Proteínas	20 g	30
Grasas Totales	0 g	0
Grasas Saturadas	0 g	0
Grasas Trans	0 g	-
Fibra Alimentaria	0 g	0
Sodio	50 mg	8
Vitamina C	500 mg	1000
Magnesio	200 mg	50.00 - 60.000
Calcio	200 mg	50.00 - 50.000
Ac. Hialurónico	20 mg	-

* % Valores Diarios con base a una dieta de 2.000 kcal o 8.400 kJ. Sus valores diarios pueden ser mayores o menores dependiendo de sus necesidades energéticas.

INGREDIENTES: Colágeno hidrolizado bovino, ácido B12, resveratrol, vitamina C, capsaicina extracto, ácido ascórbico, ácido, hidróxido de sodio, ácido ascórbico, K2, ácido ascórbico, succinato, CCL, Inulina 425 mg/100 g, succinato K 47 mg/100 g, resveratrol 3 mg/100g, CCL, Carboxina, amoníaco, ácido. **CONTIENE TIRAMINA. PUEDE CONTENER DERIVADOS DE LECHE Y OVA.**



INFORMACIÓN NUTRICIONAL

Porción: 12 g (1 aceptor) - Porciones por envase: 11

Valor energético	Cantidad por porción 20 kcal (84 kJ)	% VD (*)
Carbohidratos, de los cuales:	0g	0
Almidón total	0g	-
Almidón añadido	0g	-
Proteínas (Colágeno)	12g	18
Grasas Totales	0g	0
Grasas Saturadas	0g	0
Grasas Trans	0g	-
Fibra Alimentaria	0g	0
Sodio	21 mg	3
Vitamina C	500 mg	1.000
Concentina B12	3 mg	-
Resveratrol	3 mg	-

* % Valores Diarios con base a una dieta de 2.000 kcal o 8.400 kJ. Sus valores diarios pueden ser mayores o menores dependiendo de sus necesidades energéticas.

Ingredientes: Colágeno hidrolizado bovino, vitamina C, concentrado B12, resveratrol, MIDOXIMIL, ACIDULOS, ácido ascórbico, B12, Inulina 425 mg/100 g, succinato K 47 mg/100 g, CCL, Carboxina, amoníaco, ácido. **CONTIENE TIRAMINA. PUEDE CONTENER DERIVADOS DE LECHE Y OVA.**

Bibliografías

- Martínez-Puig D, Costa-Larrión E, Rubio-Rodríguez N, Gálvez-Martín P. Collagen supplementation for joint health: The link between composition and scientific knowledge. *Nutrients* [Internet]. 2023;15(6):1332. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu15061332>
- Gelse, K., Pöschl, E., & Aigner, T. (2003). Collagens—structure, function, and biosynthesis. *Advanced drug delivery reviews*, 55(12), 1531-1546.
- Hays NP, Kim H, Wells AM, Kajkenova O, Evans WJ. Effects of whey and fortified collagen hydrolysate protein supplements on nitrogen balance and body composition in older women. *J Am Diet Assoc* [Internet]. 2009;109(6):1082-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jada.2009.03.003>
- Gómez-Guillén MC, Giménez B, López-Caballero ME, Montero MP. Propiedades funcionales y bioactivas del colágeno y la gelatina de fuentes alternativas: una revisión. *Hidrocoll alimentario* [Internet]. 2011;25(8):1813-27. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodhyd.2011.02.007>
- Xu R, Zheng L, Su G, Luo D, Lai C, Zhao M. Protein solubility, secondary structure and microstructure changes in two types of un-denatured type II collagen under different gastrointestinal digestion conditions. *Food Chem* [Internet]. 2021;343(128555):128555. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.128555>
- Zhang X, Zhang H, Toriumi S, Ura K, Takagi Y. Feasibility of collagens obtained from bester sturgeon *Huso huso* *Acipenser ruthenus* for industrial use. *Aquaculture* [Internet]. 2020;529(735641):735641. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.aquaculture.2020.735641>
- Ricard-Blum S. The collagen family. *Cold Spring Harb Perspect Biol* [Internet]. 2011;3(1):a004978-a004978. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a004978>
- Frantz C, Stewart KM, Weaver VM. The extracellular matrix at a glance. *J Cell Sci* [Internet]. 2010;123(24):4195-200. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1242/jcs.023820>
- Kannus P. Structure of the tendon connective tissue: Tendon connective tissue structure. *Scand J Med Sci Sports* [Internet]. 2000;10(6):312-20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-0838.2000.010006312.x>
- Goes RA, Lopes LR, Cossich VRA, de Miranda VAR, Coelho ON, do Carmo Bastos R, et al. Musculoskeletal injuries in athletes from five modalities: a cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. 2020;21(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12891-020-3141-8>
- León-López A, Morales-Peñaloza A, Martínez-Juárez VM, Vargas-Torres A, Zeugolis DI, Aguirre-Álvarez G. Hydrolyzed collagen—sources and applications. *Molecules* [Internet]. 2019;24(22):4031. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules24224031>
- Iwai K, Hasegawa T, Taguchi Y, Morimatsu F, Sato K, Nakamura Y, et al. Identification of food-derived collagen peptides in human blood after oral ingestion of gelatin hydrolysates. *J Agric Food Chem* [Internet]. 2005;53(16):6531-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1021/jf050206p>
- Viguet-Carrin, S., Garnero, P., & Delmas, P. D. (2006). The role of collagen in bone strength. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 17(3), 319-336. <https://doi.org/10.1007/s00198-005-2035-9>
- Ferreira AM, Gentile P, Chiono V, Ciardelli G. Collagen for bone tissue regeneration. *Acta Biomater* [Internet]. 2012;8(9):3191-200. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.actbio.2012.06.014>
- García-Coronado JM, Martínez-Olvera L, Elizondo-Omaña RE, Acosta-Olivo CA, Vilchez-Cavazos F, Simental-Mendía LE, et al. Effect of collagen supplementation on osteoarthritis symptoms: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Int Orthop* [Internet]. 2019;43(3):531-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00264-018-4211-5>

Moskowitz RW. Role of collagen hydrolysate in bone and joint disease. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2000;30(2):87–99. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/sarh.2000.9622>

Bello AE, Oesser S. Collagen hydrolysate for the treatment of osteoarthritis and other joint disorders: a review of the literature. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2006;22(11):2221–32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1185/030079906x148373>

Bennell K, Hunter DJ, Vicenzino B. Long-term effects of sport: preventing and managing OA in the athlete. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2012;8(12):747–52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2012.119>

Maia Campos P, Franco R, Kakuda L, Cadioli GF, Costa G, Bouvret E. Oral Supplementation with Hydrolyzed Fish Cartilage Improves the Morphological and Structural Characteristics of the Skin: A Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Study. *Molecules* [Internet]. 2021;26(16). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/molecules26164880>

Honigman R, Castle DJ. Aging and cosmetic enhancement. *Clinical interventions in aging*, 2006;1(2):115–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/ciia.2006.1.2.115>

Lordan R. Dietary supplements and nutraceuticals market growth during the coronavirus pandemic – Implications for consumers and regulatory oversight. *PharmaNutrition* [Internet]. 2021;18(100282):100282. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phanu.2021.100282>

Megías M, Molist P, Pombal MÁ. La célula. 2. Matriz extracelular. Proteínas estructurales. *Atlas de Histología Vegetal y Animal* [Internet]. Uvigo.es. [citado el 19 de septiembre de 2023]. Disponible en: https://mmegias.webs.uvigo.es/5-celulas/2-componentes_proteinas.php

Blum -. Ricard-, Ruggiero S, Van Der Rest F, La M, En Brinckmann J, Notbohm H, et al. *Imprimación en Estructura, Procesamiento y Ensamblaje*. Vol. 247. Berlín/Heidelberg, Alemania: Springer; 2005.

Hulmes D. Diversidad, síntesis y ensamblaje del colágeno. *Fratzl P, editor*. 2008;15–47.

Wu J-J, Weis MA, Kim LS, Eyre DR. Type III collagen, a fibril network modifier in articular cartilage. *J Biol Chem* [Internet]. 2010;285(24):18537–44. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.m110.112904>

Leitinger B. Transmembrane collagen receptors. *Annu Rev Cell Dev Biol* [Internet]. 2011;27(1):265–90. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-cellbio-092910-154013>

Bruckner P. Suprastructures of extracellular matrices: paradigms of functions controlled by aggregates rather than molecules. *Cell Tissue Res* [Internet]. 2010;339(1):7–18. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00441-009-0864-0>

Wenstrup RJ, Florer JB, Brunskill EW, Bell SM, Chervoneva I, Birk DE. Type V collagen controls the initiation of collagen fibril assembly. *J Biol Chem* [Internet]. 2004;279(51):53331–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.m409622200>

Ansorge HL, Meng X, Zhang G, Veit G, Sun M, Klement JF, et al. Type XIV collagen regulates fibrillogenesis. *J Biol Chem* [Internet]. 2009;284(13):8427–38. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.m805582200>

Kalamajski S, Oldberg Å. The role of small leucine-rich proteoglycans in collagen fibrillogenesis. *Matrix Biol* [Internet]. 2010;29(4):248–53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.matbio.2010.01.001>

Badylak SF. The extracellular matrix as a scaffold for tissue reconstruction. *Semin Cell Dev Biol* [Internet]. 2002;13(5):377–83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/s1084952102000940>

Myllyharju J, Kivirikko KI. Collagens and collagen-related diseases. *Ann Med* [Internet]. 2001;33(1):7–21. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3109/07853890109002055>

Rath M, Pauling L. Hypothesis: lipoprotein(a) is a surrogate for ascorbate. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1990;87(16):6204–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.87.16.6204>

Kishimoto Y, Saito N, Kurita K, Shimokado K, Maruyama N, Ishigami A. Ascorbic acid enhances the expression of type 1 and type 4 collagen and SVCT2 in cultured human skin fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2013;430(2):579–84. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.11.110>

Ivanov V, Ivanova S, Kalinovskiy T, Niedzwiecki A, Rath M. Inhibition of collagen synthesis by select calcium and sodium channel blockers can be mitigated by ascorbic acid and ascorbyl palmitate. *American journal of cardiovascular disease*. 2016;6(2):26–35.

May JM, Harrison FE. Role of vitamin C in the function of the vascular endothelium. *Antioxid Redox Signal* [Internet]. 2013;19(17):2068–83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1089/ars.2013.5205>

Darr D, Combs S, Dunston S, Manning T, Pinnell S. Topical vitamin C protects porcine skin from ultraviolet radiation-induced damage. *Br J Dermatol* [Internet]. 1992;127(3):247–53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.1992.tb00122.x>

Wang K, Jiang H, Li W, Qiang M, Dong T, Li H. Role of vitamin C in skin diseases. *Front Physiol* [Internet]. 2018;9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2018.00819>

Ponec M, Weerheim A, Kempenaar J, Mulder A, Gooris GS, Bouwstra J, et al. The formation of competent barrier lipids in re-constructed human epidermis requires the presence of vitamin C. *J Invest Dermatol* [Internet]. 1997;109(3):348–55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/1523-1747.ep12336024>

Duarte T, Cooke M, Jones G. Gene expression profiling reveals new protective roles for vitamin C in human skin cells. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2009;46(1):78–87. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2008.09.028>

Tajima S, Pinnell SR. Ascorbic acid preferentially enhances type I and III collagen gene transcription in human skin fibroblasts. *J Dermatol Sci* [Internet]. 1996;11(3):250–3. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/0923-1811\(95\)00640-0](http://dx.doi.org/10.1016/0923-1811(95)00640-0)

Jane Higdon P. Vitamina C [Internet]. Linus Pauling Institute. 2014 [citado el 19 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://lpi.oregonstate.edu/es/mic/vitaminas/vitamina-C>

Levine M, Conry-Cantilena C, Wang Y, Welch RW, Washko PW, Dhariwal KR, et al. Farmacocinética de la vitamina C en voluntarios sanos: evidencia de una cantidad dietética recomendada. *Proc Natl Acad Sci EEUU A*. 1996;93:3704–9.

Paxton JZ, Grover LM, Baar K. Engineering an in vitro model of a functional ligament from bone to bone. *Tissue Eng Part A* [Internet]. 2010;16(11):3515–25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1089/ten.tea.2010.0039>

Abad Expósito C. Suplementos de colágeno y efecto en el tratamiento de lesiones articulares. *dspace.umh.es* [Internet]. 2015 Jun 24 [cited 2023 Sep 11]; Available from: <http://dspace.umh.es/handle/11000/1993>

Kadler K. Extracellular matrix 1: Fibril-forming collagens. *Protein Profile* [Internet]. 1995 [citado el 19 de septiembre de 2023];2(5). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7584473/>

Blum -. Ricard-, Dublet S, Van Der Rest B. Unconventional collagens. USA: Oxford University Press; 2000. DOI: 10.1242/jcs.113.23.4141

Knight, David. (2001). Unconventional collagens. *Journal of cell science*. 113 (Pt 23). 4141-2. 10.1242/jcs.113.23.4141.

Minor RR. Collagen metabolism: a comparison of diseases of collagen and diseases affecting collagen. *The American journal of pathology*. 1980;98:225–80.

Asamura K, Abe S, Imamura Y, Aszodi A, Suzuki N, Hashimoto S, et al. Type IX collagen is crucial for normal hearing. *Neuroscience* [Internet]. 2005;132(2):493–500.

Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.01.013>

Bruckner-Tuderman L, Schnyder UW, Winterhalter KH, Bruckner P. Tissue form of type VII collagen from human skin and dermal fibroblasts in culture. *Eur J Biochem* [Internet]. 1987;165(3):607–11.

Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1432-1033.1987.tb11483.x>

Martel-Pelletier J, Boileau C, Pelletier J-P, Roughley PJ. Cartilage in normal and osteoarthritis conditions. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2008;22(2):351–84.

Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2008.02.001>

Sweeney E, Roberts D, Corbo T, Jacenko O. Congenic mice confirm that collagen X is required for proper hematopoietic development. *PLoS One* [Internet]. 2010;5(3):e9518.

Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0009518>

Koch M, Schulze J, Hansen U, Ashwodt T, Keene DR, Brunken WJ, et al. A novel marker of tissue junctions, collagen XXII. *J Biol Chem* [Internet]. 2004;279(21):22514–21.

Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.m400536200>

Pattaro C, the EUROSPAN consortium, De Grandi A, Vitart V, Hayward C, Franke A, et al. A meta-analysis of genome-wide data from five European isolates reveals an association of COL22A1, SYT1, and GABRR2 with serum creatinine level. *BMC Med Genet* [Internet]. 2010;11(1).

Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2350-11-41>

Hjorten R, Hansen U, Underwood RA, Telfer HE, Fernandes RJ, Krakow D, et al. Type XXVII collagen at the transition of cartilage to bone during skeletogenesis. *Bone* [Internet]. 2007;41(4):535–42.

Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2007.06.024>

Christiansen HE, Lang MR, Pace JM, Parichy DM. Critical early roles for col27a1a and col27a1b in zebrafish notochord morphogenesis, vertebral mineralization and post-embryonic axial growth. *PLoS One* [Internet]. 2009;4(12):e8481. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0008481>

Söderhäll C, Marenholz I, Kerscher T, Rüschenhoff F, Esparza-Gordillo J, Worm M, et al. Variants in a novel epidermal collagen gene (COL29A1) are associated with atopic dermatitis. *PLoS Biol* [Internet]. 2007;5(9):e242. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pbio.0050242>

Ylönen R, Kyrölahti T, Sund M, Ilves M, Lehenkari P, Tuukkanen J, et al. Type XIII collagen strongly affects bone formation in transgenic mice: Transgenic mice overexpressing type xiii collagen. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2005;20(8):1381–93. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.050319>

Has C, Kern JS. Collagen XVII. *Dermatol Clin* [Internet]. 2010;28(1):61–6.

Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.det.2009.10.007>

Banyard J, Bao L, Hofer MD, Zurakowski D, Spivey KA, Feldman AS, et al. Collagen XXIII expression is associated with prostate cancer recurrence and distant metastases. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2007;13(9):2634–42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-06-2163>

Seppänen A, Autio-Harmainen H, Alafuzoff I, Särkioja T, Veijola J, Hurskainen T, et al. Collagen XVII is expressed in human CNS neurons. *Matrix Biol* [Internet]. 2006;25(3):185–8.

Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.matbio.2005.11.004>

Hashimoto T. CLAC: a novel Alzheimer amyloid plaque component derived from a transmembrane precursor, CLAC-P/collagen type XXV. *EMBO J* [Internet]. 2002;21(7):1524–34.

Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/emboj/21.7.1524>

Purcel G, Meli D, Andronescu E, Grumezescu AM. Nanobiomateriales a base de colágeno: desafíos en la ingeniería de tejidos blandos. En: Grumezescu AM, editor. Nanobiomateriales en ingeniería de tejidos blandos Aplicaciones de Nanobiomateriales Volumen 5 Publicación de William Andrew. Oxford, Reino Unido; 2016. p. 173–200.

Fang M, Yuan J, Peng C, Li Y. Collagen as a double-edged sword in tumor progression. *Tumour Biol* [Internet]. 2014;35(4):2871–82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s13277-013-1511-7>

Fox MA, Sanes JR, Borza D-B, Eswarakumar VP, Fässler R, Hudson BG, et al. Distinct target-derived signals organize formation, maturation, and maintenance of motor nerve terminals. *Cell* [Internet]. 2007;129(1):179–93. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2007.02.035>

Fox MA. Novel roles for collagens in wiring the vertebrate nervous system. *Curr Opin Cell Biol* [Internet]. 2008;20(5):508–13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ceb.2008.05.003>

Su J, Gorse K, Ramirez F, Fox MA. Collagen XIX is expressed by interneurons and contributes to the formation of hippocampal synapses. *J Comp Neurol* [Internet]. 2010;518(2):229–53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/cne.22228>

Forsell C, Björk BF, Lilius L, Axelman K, Fabre SF, Fratiglioni L, et al. Genetic association to the amyloid plaque associated protein gene COL25A1 in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* [Internet]. 2010;31(3):409–15. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.04.009>

Cheng JS, Dubal DB, Kim DH, Legleiter J, Cheng IH, Yu GQ, Tesseur I, Wyss-Coray T, Bonaldo P, Mucke L. Collagen VI protects neurons against Aβ toxicity. *Nat Neurosci*. 2009 Feb;12(2):119–21. doi: 10.1038/nn.2240. Epub 2009 Jan 4. PMID: 19122666; PMCID: PMC2812922.

Cheng W, Fang-Gang Y-HR, Guo-An N. El contenido y la proporción de colágeno tipo I y III en la piel difieren con la edad y las lesiones. *África J Biotecnología*. 2011;10:2524–9.

Rong YH, Zhang GA, Wang C, Ning FG. Zhonghua shao shang za zhi = Zhonghua shaoshang zazhi = Chinese journal of burns. 2008;24:51–3.

Liu X, Wu H, Byrne M, Krane S, Jaenisch R. Type III collagen is crucial for collagen I fibrillogenesis and for normal cardiovascular development. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 1997;94(5):1852–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.94.5.1852>

Vollmer D, West V, Lephart E. Enhancing skin health: By oral administration of natural compounds and minerals with implications to the dermal microbiome. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2018;19(10):3059. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms19103059>

Chattopadhyay S, Raines RT. Collagen-based biomaterials for wound healing. *Biopolymers* [Internet]. 2014;101(8):821–33. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/bip.22486>

Aszódi A, Legate KR, Nakchbandi I, Fässler R. What mouse mutants teach us about extracellular matrix function. *Annu Rev Cell Dev Biol* [Internet]. 2006;22(1):591–621. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.cellbio.22.010305.104258>

Van Der Rest M, Garrón R. Familia de proteínas del colágeno. *Revista FASEB: publicación oficial de la Federación de Sociedades Estadounidenses de Biología Experimental*. 1991;5:2814–23.

Yamauchi M, Sricholpech M. Lysine post-translational modifications of collagen. *Essays Biochem* [Internet]. 2012;52:113–33. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1042/bse0520113>

Turunen, Khayyeri H, Guizar-Sicairos M, Isaksson H. Efectos de la fijación y deshidratación del tejido sobre la nanoestructura del colágeno del tendón. *Revista de biología estructural*. 2017;199(3):209–15.

Orgel JPRO, Miller A, Irving TC, Fischetti RF, Hammersley AP, Wess TJ. The in situ supermolecular structure of type I collagen. *Structure* [Internet]. 2001;9(11):1061–9.

Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0969-2126\(01\)00669-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0969-2126(01)00669-4)

Bigi A, Fichera AM, Roveri N. Modificaciones estructurales del colágeno tendinoso secado al aire mediante calentamiento. *Revista Internacional de Macromoléculas Biológicas*. 1987;9(3):176–80.

Haverkamp RG, Sizeland KH, Wells HC, Kamma-Lorger C. Collagen dehydration. *Int J Biol Macromol* [Internet]. 2022;216:140–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2022.06.180>

Bolke L, Schlippe G, Gerß J, Voss W. A collagen supplement improves skin hydration, elasticity, roughness, and density: Results of a randomized, placebo-controlled, blind study. *Nutrients* [Internet]. 2019;11(10):2494. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu11102494>

Kim D-U, Chung H-C, Choi J, Sakai Y, Lee B-Y. Oral intake of low-molecular-weight collagen peptide improves hydration, elasticity, and wrinkling in human skin: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutrients* [Internet]. 2018;10(7):826. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu10070826>

Chen Q, Hou H, Wang S, Zhao X, Li B. Effects of early enteral nutrition supplemented with collagen peptides on post-burn inflammatory responses in a mouse model. *Food Funct* [Internet]. 2017;8(5):1933–41. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1039/c7fo00181a>

Eyre D. Articular cartilage and changes in arthritis: collagen of articular cartilage. *Arthritis Research & Therapy*. 2001;4:1–6. <https://doi.org/10.1186/ar380>

Darvish DM. Collagen fibril formation in vitro: From origin to opportunities. *Mater Today Bio* [Internet]. 2022;15(100322):100322. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mtbio.2022.100322>

Nishimoto M, Sakamoto R, Mizuta S, Yoshinaka R. Identification and characterization of molecular species of collagen in ordinary muscle and skin of the Japanese flounder *Paralichthys olivaceus*. *Food Chem* [Internet]. 2005;90(1–2):151–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2004.03.034>

Szychlińska MA, Calabrese G, Ravalli S, Dolcimascolo A, Castrogiovanni P, Fabbi C, et al. Evaluation of a cell-free collagen type I-based scaffold for articular cartilage regeneration in an orthotopic rat model. *Materials (Basel)* [Internet]. 2020;13(10):2369. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ma13102369>

Calabrese G, Gulino R, Giuffrida R, Forte S, Figallo E, Fabbi C, et al. In vivo evaluation of biocompatibility and chondrogenic potential of a cell-free collagen-based scaffold. *Front Physiol* [Internet]. 2017;8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2017.00984>

Yang J, Chen X, Yuan T, Yang X, Fan Y, Zhang X. Regulation of the secretion of immunoregulatory factors of mesenchymal stem cells (MSCs) by collagen-based scaffolds during chondrogenesis. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* [Internet]. 2017;70:983–91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2016.04.096>

Cao C, Zhang Y, Ye Y, Sun T. Effects of cell phenotype and seeding density on the chondrogenic capacity of human osteoarthritic chondrocytes in type I collagen scaffolds. *J Orthop Surg Res* [Internet]. 2020;15(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13018-020-01617-6>

Veilleux NH, Yannas IV, Spector M. Effect of passage number and collagen type on the proliferative, biosynthetic, and contractile activity of adult canine articular chondrocytes in type I and II collagen-glycosaminoglycan matrices in vitro. *Tissue Eng* [Internet]. 2004;10(1–2):119–27.

Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1089/107632704322791763>

Nehrer S, Breinan HA, Ramappa A, Shortkroff S, Young G, Minas T, et al. Canine chondrocytes seeded in type I and type II collagen implants investigated In Vitro. *J Biomed Mater Res* [Internet]. 1997;38(2):95–104. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4636\(199722\)38:2<95::aid-jbm3>3.0.co;2-b](http://dx.doi.org/10.1002/(sici)1097-4636(199722)38:2<95::aid-jbm3>3.0.co;2-b)

- Lu Z, Doulabi BZ, Huang C, Bank RA, Helder MN. Collagen type II enhances chondrogenesis in adipose tissue-derived stem cells by affecting cell shape. *Tissue Eng Part A* [Internet]. 2010;16(1):81–90. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1089/ten.tea.2009.0222>
- Tamaddon M, Burrows M, Ferreira SA, Dazzi F, Apperley JF, Bradshaw A, et al. Monomeric, porous type II collagen scaffolds promote chondrogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells in vitro. *Sci Rep* [Internet]. 2017;7(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/srep43519>
- Bosnakovski D, Mizuno M, Kim G, Takagi S, Okumura M, Fujinaga T. Diferenciación condrogénica de células madre mesenquimales (MSC) de médula ósea bovina en diferentes hidrogeles: influencia de la matriz extracelular de colágeno tipo II en MSC condrogénica. *Biotecnología Bioeng*. 2006;93:1152–63.
- Hinek A, Reiner A, Poole AR. La calcificación de la matriz del cartílago en cultivo de condrocitos: estudios del propéptido C del colágeno tipo II (condrocalcina). *Biol celular J*. 1987;104:1435–41.
- Asopa V, Vincent T, Saklatvala J. The effects of age and cell isolation on collagen II synthesis by articular chondrocytes: Evidence for transcriptional and posttranscriptional regulation. *Biomed Res Int* [Internet]. 2020;2020:1–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2020/4060135>
- Hermansson M, Sawaji Y, Bolton M, Alexander S, Wallace A, Begum S, et al. Proteomic analysis of articular cartilage shows increased type II collagen synthesis in osteoarthritis and expression of inhibin A (activin A), a regulatory molecule for chondrocytes. *J Biol Chem* [Internet]. 2004;279(42):43514–21. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.m407041200>
- Avila Rodríguez MI, Rodríguez Barroso LG, Sánchez ML. Collagen: A review on its sources and potential cosmetic applications. *J Cosmet Dermatol* [Internet]. 2018;17(1):20–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jocd.12450>
- Sorushanova A, Delgado LM, Wu Z, Shologu N, Kshirsagar A, Raghunath R, et al. The collagen suprafamily: From biosynthesis to advanced biomaterial development. *Adv Mater* [Internet]. 2019;31(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/adma.201801651>
- Gallo N, Natali ML, Sannino A, Salvatore L. An overview of the use of equine collagen as emerging material for biomedical applications. *J Funct Biomater* [Internet]. 2020;11(4):79. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/jfb11040079>
- Browne S, Zeugolis DI, Pandit A. Collagen: Finding a solution for the source. *Tissue Eng Part A* [Internet]. 2013;19(13–14):1491–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1089/ten.tea.2012.0721>
- Felician FF, Xia C, Qi W, Xu H. Collagen from marine biological sources and medical applications. *Chem Biodivers* [Internet]. 2018;15(5):e1700557. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/cbdv.201700557>
- Fan L, Ren Y, Emmert S, Vukovi I, Stojanovic S, Najman S, et al. The use of collagen-based materials in bone tissue engineering. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023;24(4):3744. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms24043744>
- Salvatore L, Gallo N, Natali ML, Campa L, Lunetti P, Madaghiale M, et al. Marine collagen and its derivatives: Versatile and sustainable bio-resources for healthcare. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* [Internet]. 2020;113(110963):110963. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.msec.2020.110963>
- Grønlien KG, Pedersen ME, Sanden KW, Høst V, Karlsen J, Tønnesen HH. Collagen from Turkey (Meleagris gallopavo) tendon: A promising sustainable biomaterial for pharmaceutical use. *Sustain Chem Pharm* [Internet]. 2019;13(100166):100166. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scp.2019.100166>
- Pantin-Jackwood MJ, Stephens CB, Bertran K, Swayne DE, Spackman E. The pathogenesis of H7N8 low and highly pathogenic avian influenza viruses from the United States 2016 outbreak in chickens, turkeys and mallards. *PLoS One* [Internet]. 2017;12(5):e0177265. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0177265>

- Stover DA, Verrelli BC. Comparative vertebrate evolutionary analyses of type I collagen: Potential of COL1a1 gene structure and intron variation for common bone-related diseases. *Mol Biol Evol* [Internet]. 2011;28(1):533–42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/molbev/msq221>
- Miranda O, Sebastián G. Solubilización, recuperación y propiedades funcionales de proteínas de calamar (*Illex argentinus*). 2019. Tesis Doctoral. UNLP; http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/78919/Documento_completo.pdf-PDFA.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Almeida AJ, Fernandes AI. Explorando un nuevo colágeno de medusa en la producción de micropartículas para el suministro de proteínas AU - Calejo, M. Teresa. *J Microencapsula*. 2012;29:520–31.
- Fu Y, Therkildsen M, Aluko RE, Lametsch R. Exploration of collagen recovered from animal by-products as a precursor of bioactive peptides: Successes and challenges. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2019;59(13):2011–27. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/10408398.2018.1436038>
- Fields GB, Prockop DJ. Perspectives on the synthesis and application of triple-helical, collagen-model peptides. *Biopolymers* [Internet]. 1996;40(4):345–57. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0282\(1996\)40:4<345::aid-bip1>3.0.co;2-w](http://dx.doi.org/10.1002/(sici)1097-0282(1996)40:4<345::aid-bip1>3.0.co;2-w)
- Shoulders MD, Raines RT. Collagen structure and stability. *Annu Rev Biochem* [Internet]. 2009;78(1):929–58. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.biochem.77.032207.120833>
- Fertala A. Tres décadas de investigación sobre colágenos recombinantes: ¿reinventar la rueda o desarrollar nuevos productos biomédicos? *Bioingeniería*. *Bioingeniería* [Internet]. 2020;7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/bioingeniería7040155>
- Xu R, Zheng L, Su G, Luo D, Lai C, Zhao M. Protein solubility, secondary structure and microstructure changes in two types of undenatured type II collagen under different gastrointestinal digestion conditions. *Food Chem* [Internet]. 2021;343(128555):128555. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.128555>
- DePhillipo NN, Aman ZS, Kennedy MI, Begley JP, Moatshe G, LaPrade RF. Efficacy of vitamin C supplementation on collagen synthesis and oxidative stress after musculoskeletal injuries: A systematic review. *Orthop J Sports Med* [Internet]. 2018;6(10):232596711880454. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/2325967118804544>
- Harris ED, Rayton JK, Balthrop JE, Di Silvestro RA, Garcia-de-Quevedo M. Copper and the synthesis of elastin and collagen [Internet]. *Novartis Foundation Symposia*. Wiley; 1980. p. 163–82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/9780470720622.ch9>
- Yue C, Ding C, Su J, Cheng B. Effect of copper and zinc ions on type I collagen self-assembly. *Int J Polym Anal Charact* [Internet]. 2022;27(6):394–408. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/1023666x.2022.2093569>
- Zhou N, Liu Y-D, Zhang Y, Gu T-W, Peng L-H. Pharmacological functions, synthesis, and delivery progress for collagen as bio-drug and biomaterial. *Pharmaceutics* [Internet]. 2023;15(5):1443. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics15051443>
- Porfírio E, Fanaro GB. Collagen supplementation as a complementary therapy for the prevention and treatment of osteoporosis and osteoarthritis: a systematic review. *Rev Bras Geriatr Gerontol* [Internet]. 2016 [citado el 19 de septiembre de 2023];19(1):153–64. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1809-98232016000100153
- Weller RH, Savin JA, Dahl J, Massachusetts M, Uu EE. *La función y estructura de la piel*. Wiley-Blackwell; 2008.
- Pullar J, Carr A, Vissers M. The roles of vitamin C in skin health. *Nutrients* [Internet]. 2017;9(8):866. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu9080866>
- Bonta M, Daina L, Muşiu G. The process of ageing reflected by histological changes in the skin. *Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie*. 2013;54:797–804.

Miller RL, Elsas LJ II, Priest RE. Ascorbate action on normal and mutant human lysyl hydroxylases from cultured dermal fibroblasts. *J Invest Dermatol* [Internet]. 1979;72(5):241–7.
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/1523-1747.ep12531702>

Hinek A, Kim HJ, Wang Y, Wang A, Mitts TF. Sodium l-ascorbate enhances elastic fibers deposition by fibroblasts from normal and pathologic human skin. *J Dermatol Sci* [Internet]. 2014;75(3):173–82.
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdermsci.2014.05.011>

Takahashi Y, Takahashi S, Shiga Y, Yoshimi T, Miura T. Hypoxic induction of prolyl 4-hydroxylase (I) in cultured cells. *J Biol Chem* [Internet]. 2000;275(19):14139–46.
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.275.19.14139>

Calleja-Agius J, Brincat M, Borg M. Skin connective tissue and ageing. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2013;27(5):727–40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2013.06.004>

Skovgaard GRL, Jensen AS, Sigler ML. Effect of a novel dietary supplement on skin aging in post-menopausal women. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2006;60(10):1201–6.
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602438>

Schwartz SR, Park J. Ingestión de BioCell Collagen®, un nuevo extracto hidrolizado de cartílago esternal de pollo; mejora de la microcirculación sanguínea y reducción de los signos de envejecimiento facial. *Clínico Interv Envejecimiento*. 2012;7:267–73.

Genovese L, Corbo A, Sibilla S. An insight into the changes in skin texture and properties following dietary intervention with a nutricosmeceutical containing a blend of collagen bioactive peptides and antioxidants. *Skin Pharmacol Physiol* [Internet]. 2017;30(3):146–58.
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000464470>

mitek K, mitek J, Rogl Butina M, Poganik T. Effects of a combination of water-soluble coenzyme Q10 and collagen on skin parameters and condition: Results of a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Nutrients* [Internet]. 2020;12(3):618.
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu12030618>

Baumann L. Skin ageing and its treatment. *J Pathol* [Internet]. 2007;211(2):241–51.
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/path.2098>

Ichihashi M, Ando H, Yoshida M, Niki Y, Matsui M. Photoaging of the skin. *Anti-aging Med* [Internet]. 2009;6(6):46–59. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3793/jaam.6.46>

Kubo K, Kanehisa H, Miyatani M, Tachi M, Fukunaga T. Effect of low-load resistance training on the tendon properties in middle-aged and elderly women: Effect of training on tendon properties in middle-aged and elderly. *Acta Physiol Scand* [Internet]. 2003;178(1):25–32.
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-201x.2003.01097.x>

Bojsen-Møller J, Magnusson SP, Rasmussen LR, Kjaer M, Aagaard P. Muscle performance during maximal isometric and dynamic contractions is influenced by the stiffness of the tendinous structures. *J Appl Physiol* [Internet]. 2005;99(3):986–94.
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1152/jappphysiol.01305.2004>

Onambele GL, Narici MV, Maganaris CN. Calf muscle-tendon properties and postural balance in old age. *J Appl Physiol* [Internet]. 2006;100(6):2048–56.
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1152/jappphysiol.01442.2005>

Smith RKW, Birch HL, Goodman S, Heinegård D, Goodship AE. The influence of ageing and exercise on tendon growth and degeneration—hypotheses for the initiation and prevention of strain-induced tendinopathies. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* [Internet]. 2002;133(4):1039–50.
Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s1095-6433\(02\)00148-4](http://dx.doi.org/10.1016/s1095-6433(02)00148-4)

Couppé C, Svensson RB, Grosset J-F, Kovanen V, Nielsen RH, Olsen MR, et al. Life-long endurance running is associated with reduced glycation and mechanical stress in connective tissue. *Age (Dordr)* [Internet]. 2014;36(4). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11357-014-9665-9>

Reeves ND, Maganaris CN, Narici MV. Effect of strength training on human patella tendon mechanical properties of older individuals. *J Physiol* [Internet]. 2003;548(3):971–81.
Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1113/jphysiol.2002.035576>

Grosset J-F, Breen L, Stewart CE, Burgess KE, Onambélé GL. Influence of exercise intensity on training-induced tendon mechanical properties changes in older individuals. *Age (Dordr)* [Internet]. 2014;36(3). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11357-014-9657-9>

Park K. Role of micronutrients in skin health and function. *Biomol Ther (Seoul)* [Internet]. 2015;23(3):207–17. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4062/biomolther.2015.003>

Svensson RB, Heinemeier KM, Couppé C, Kjaer M, Magnusson SP. Effect of aging and exercise on the tendon. *J Appl Physiol* [Internet]. 2016;121(6):1353–62.
Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1152/jappphysiol.00328.2016>

Cockerham K, Hsu V. Collagen-based dermal fillers: Past, present, future. *Facial Plast Surg* [Internet]. 2009;25(02):106–13.
Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1220650>

Luria A, Chu CR. Articular cartilage changes in maturing athletes: New targets for joint rejuvenation. *Sports Health* [Internet]. 2014;6(1):18–30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/1941738113514369>

Jørgensen AEM, Kjær M, Heinemeier KM. The effect of aging and mechanical loading on the metabolism of articular cartilage. *J Rheumatol* [Internet]. 2017;44(4):410–7.
Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.160226>

Mobasheri A, Matta C, Zákány R, Musumeci G. Chondrosenescence: Definition, hallmarks and potential role in the pathogenesis of osteoarthritis. *Maturitas* [Internet]. 2015;80(3):237–44.
Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.12.003>

Arokoski JPA, Jurvelin JS, Väättäin U, Helminen HJ. Normal and pathological adaptations of articular cartilage to joint loading: Articular cartilage and joint loading. *Scand J Med Sci Sports* [Internet]. 2000;10(4):186–98. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-0838.2000.010004186.x>

Musumeci G, Castrogiovanni P, Trovato FM, Imbesi R, Giunta S, Szychlinska MA, et al. Physical activity ameliorates cartilage degeneration in a rat model of aging: A study on lubricin expression: Cartilage degeneration in aging rat model. *Scand J Med Sci Sports* [Internet]. 2015;25(2):e222–30.
Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1111/sms.12290>

Lin W, Alizai H, Joseph GB, Srikkum W, Nevitt MC, Lynch JA, et al. Physical activity in relation to knee cartilage T2 progression measured with 3 T MRI over a period of 4 years: data from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis Cartilage* [Internet]. 2013;21(10):1558–66.
Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2013.06.022>

Bricca A, Juhl CB, Steultjens M, Wirth W, Roos EM. Impact of exercise on articular cartilage in people at risk of, or with established, knee osteoarthritis: a systematic review of randomised controlled trials. *Br J Sports Med* [Internet]. 2019;53(15):940–7.
Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1136/bjsports-2017-098661>

Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet* [Internet]. 2019;393(10182):1745–59.
Disponibile en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)30417-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(19)30417-9)

Peat G, Thomas MJ. Osteoarthritis year in review 2020: epidemiology & therapy. *Osteoarthritis Cartilage* [Internet]. 2021;29(2):180–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2020.10.007>

Neogi T. The epidemiology and impact of pain in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* [Internet]. 2013;21(9):1145–53. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2013.03.018>

Honvo G, Lengelé L, Charles A, Reginster J-Y, Bruyère O. Role of collagen derivatives in osteoarthritis and cartilage repair: A systematic scoping review with evidence mapping. *Rheumatol Ther* [Internet]. 2020;7(4):703–40.
Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40744-020-00240-5>

Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN, Fiatarone Singh MA, Minson CT, Nigg CR, Salem GJ, et al. Exercise and physical activity for older adults. *Med Sci Sports Exerc* [Internet]. 2009;41(7):1510–30.
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1249/mss.0b013e3181a0c95c>

Sánchez Y, Cuevas C, Zeppelin M. Colágeno: Nuevas Aplicaciones Clínicas en Reumatología [Internet]. *Medfinis.cl*. [citado el 19 de septiembre de 2023].
Disponible en: <http://medfinis.cl/img/libros/Colageno%202018%20Yunchoy%20Sanchez.pdf>

Bella J, Hulmes DJS. Fibrillar Collagens. En: *Subcellular Biochemistry*. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 457–90.

Troeberg L, Nagase H. Proteases involved in cartilage matrix degradation in osteoarthritis. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom* [Internet]. 2012;1824(1):133–45.
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbapap.2011.06.020>

Figueres Juher T, Pérez B. Una visión general de los efectos beneficiosos de la ingesta de colágeno hidrolizado sobre la salud articular y ósea y sobre el envejecimiento de la piel. *Hosp Nutr*. 2015;32(1):62–6.

Watt FE, Gulati M. New drug treatments for osteoarthritis: What is on the horizon? *Eur Med J (Chelmsf)* [Internet]. 2017;50–8.
Disponible en: <http://dx.doi.org/10.33590/emj/10314447>

Charríre G, Hartmann DJ, Vignon E, Ronzire M-C, Herbage D, Ville G. Antibodies to types i, ii, ix, and xi collagen in the serum of patients with rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1988;31(3):325–32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780310303>

Bari AS, Carter SD, Bell SC, Morgan K, Bennett D. Anticuerpo anticolágeno tipo II en enfermedades articulares caninas naturales. *Hno J Reumatol* [Internet]. 1989;28:480–6.
Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1093/reumatología/28.6.480>

Cook AD, Gray R, Ramshaw J, Mackay IR, Rowley MJ. *Arthritis Res* [Internet]. 2004;6(5):R477. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/ar1213>

Mannelli. Di Cesare L, Maresca L, Micheli M, Puig L, Ghelardini DM. El colágeno nativo de pollo tipo II en dosis bajas está activo en un modelo de osteoartritis en ratas. *Osteoporos En t*. 2015;26.

McAlindon TE, Nuite M, Krishnan N, Ruthazer R, Price LL, Burstein D, et al. Change in knee osteoarthritis cartilage detected by delayed gadolinium enhanced magnetic resonance imaging following treatment with collagen hydrolysate: a pilot randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage* [Internet]. 2011;19(4):399–405. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2011.01.001>

Silva. Florencio R., Sasso R, Sasso-Cerri G, Simoes E, Cerri MJ. Biología del tejido óseo: estructura, función y factores que influyen en las células óseas. *Biomed Res Int*. 2015;

Langdahl B, Ferrari S, Dempster DW. Modelado y remodelación ósea: potencial como dianas terapéuticas para el tratamiento de la osteoporosis. *Ther Adv Musculoskeletal Dis*. 2016;8(6):225–35.

Farr JN, Khosla S. Cambios esqueléticos a lo largo de la vida, desde el crecimiento hasta la senescencia. *Nat Rev Endocrinol*. 2015; 11 (9): 513521.

Kanis JA, Glüer C-C. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporos Int* [Internet]. 2000;11(3):192–202. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s001980050281>

Mäkitie RE, Costantini A, Kämpe A, Alm JJ, Mäkitie O. New insights into monogenic causes of osteoporosis. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2019;10.
Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2019.00070>

Mäkitie O. Causes, mechanisms and management of paediatric osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2013;9(8):465–75.
Disponibile en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2013.45>

Pluijm SMF. Collagen type I 1 Sp1 polymorphism, osteoporosis, and intervertebral disc degeneration in older men and women. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2004;63(1):71–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2002.002287>

Curl WW, Krome J, Gordon ES, Rushing J, Smith BP, Poehling GG. Cartilage injuries: A review of 31,516 knee arthroscopies. *Arthroscopy* [Internet]. 1997;13(4):456–60. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0749-8063\(97\)90124-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0749-8063(97)90124-9)

Shek PN, Shephard RJ. Physical exercise as a human model of limited inflammatory response. *Can J Physiol Pharmacol* [Internet]. 1998;76(5):589–97. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1139/y98-040>

Bartholet. Droz F, Deswarte F, Schmitt G, Michel E. Lesiones crónicas del aparato locomotor en el deportista. *EMC - Aparato Locomotor*. 2022;55:1–14.

Dar Q-A, Schott EM, Catheline SE, Maynard RD, Liu Z, Kamal F, et al. Daily oral consumption of hydrolyzed type 1 collagen is chondroprotective and anti-inflammatory in murine posttraumatic osteoarthritis. *PLoS One* [Internet]. 2017;12(4):e0174705. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0174705>

Micheli LJ, Oneill DB. Lesiones por Sobreuso en Atletas Jóvenes [Internet]. *Onlineeducation.center*. [citado el 19 de septiembre de 2023]. Disponible en: https://journal.onlineeducation.center/api-oas/v1/articles/sa-o57cfb27175822/export-pdf/lesiones-por-sobreuso-en-atletas-jovenes-688?_gl=1

Negrín RV, Fernando Olavarría M. Artrosis y ejercicio físico. *Rev médica Clín Las Condes* [Internet]. 2014;25(5):805–11. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864014701117>

Gu L, Shan T, Ma Y-X, Tay FR, Niu L. Novel biomedical applications of crosslinked collagen. *Trends Biotechnol* [Internet]. 2019;37(5):464–91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tibtech.2018.10.007>

-Watanabe-Kamiyama M, Shimizu M, Kamiyama S, Taguchi Y, Sone H, Morimatsu F, et al. Absorption and effectiveness of orally administered low molecular weight collagen hydrolysate in rats. *Journal*. 2010;

Yamamoto K, Igawa K, Sugimoto K, Yoshizawa Y, Yanagiguchi K, Ikeda T, et al. Biological safety of fish (*Tilapia*) collagen. *Biomed Res Int* [Internet]. 2014;2014:1–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/630757>

Bianchi FM, Angelinetta C, Rizzi G, Praticò A, Villa R. Evaluation of the efficacy of a hydrolyzed collagen supplement for improving skin moisturization, smoothness, and wrinkles. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2022;15(3):48–52.

Tanaka M, Koyama Y-I, Nomura Y. Effects of collagen peptide ingestion on UV-B-induced skin damage. *Biosci Biotechnol Biochem* [Internet]. 2009;73(4):930–2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1271/bbb.80649>

Proksch E, Segger D, Degwert J, Schunck M, Zague V, Oesser S. Oral supplementation of specific collagen peptides has beneficial effects on human skin physiology: A double-blind, placebo-controlled study. *Skin Pharmacol Physiol* [Internet]. 2014;27(1):47–55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000351376>

Walrand S, Chiotelli E, Noirt F, Mwewa S, Lassel T. Consumption of a functional fermented milk containing collagen hydrolysate improves the concentration of collagen-specific amino acids in plasma. *J Agric Food Chem* [Internet]. 2008;56(17):7790–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1021/jf800691f>

Aigner T. Collagens—major component of the physiological cartilage matrix, major target of cartilage degeneration, major tool in cartilage repair. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 2003;55(12):1569–93. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.addr.2003.08.009>

Jhawar N, Wang JV, Saedi N. Oral collagen supplementation for skin aging: A fad or the future? *J Cosmet Dermatol* [Internet]. 2020;19(4):910–2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jocd.13096>

Jhawar N., Wang JV, Saedi N. Suplementos orales de colágeno para el envejecimiento de la piel: ¿una moda pasajera o el futuro? *J. Cosmet. Dermatol*. 2019 doi: 10.1111/jocd.13096.

Jiang JX, Yu S, Huang QR, Zhang XL, Zhang CQ, Zhou JL, et al. Collagen peptides improve knee osteoarthritis in elderly women: a 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Agro Food Ind Hi Tech*. 2014;25(2):19–23.

Clifford T, Ventress M, Allerton DM, Stansfield S, Tang J, Fraser WD, et al. The effects of collagen peptides on muscle damage, inflammation and bone turnover following exercise: a randomized, controlled trial. *Amino Acids* [Internet]. 2019;51(4):691–704. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00726-019-02706-5>.

Martins FI, de Menezes TN, de Araújo Magalhães M, de Araújo MB, Pessoa CV. COLÁGENO HIDROLISADO: BENEFÍCIOS DO USO ORAL. *Mostra Científica da Farmácia* [Internet]. 2019 [citado el 19 de septiembre de 2023];5(0). Disponible en: <https://reservas.fcrcs.edu.br/index.php/mostracientificafarmacia/article/view/2960>



Laboratorio ENA

