

# APLICACIÓN DE LA INGENIERÍA TISULAR EN CIRUGÍA PEDIÁTRICA

## APPLICATION OF TISSUE ENGINEERING IN PAEDIATRIC SURGERY

**Botía Martínez, Carmen<sup>1</sup>; Fernández Valadés, Ricardo<sup>1</sup>; Alaminos Mingorance, Miguel<sup>2</sup>.**

1. Servicio de Cirugía Pediátrica, HU Virgen de las Nieves; Granada, España
2. Departamento de Histología, Universidad de Granada, Granada, España

Recibido: 06/09/2022 | Revisado: 15/11/2022 | Aceptado: 02/03/2022

DOI:10.15568/am.2023.817.rev01

Actual Med.2023;108(817):157-164

### Revisión

#### RESUMEN

El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión del estado actual de la utilización de la ingeniería tisular en el ámbito de la cirugía pediátrica.

Se realiza búsqueda de artículos en PubMed con los términos "Pediatric Surgery AND Tissue Engineering". Se seleccionan todos aquellos artículos que incluyan en el nombre de la revista y/o del artículo alguno de los siguientes términos: "bioengineered", "engineering", "pediatric", "children" "pediatric surgery". Además de aquellos artículos resultado de esta misma búsqueda que, a nuestro criterio, deberían ser incluidos en nuestra revisión por tratar igualmente temas relacionados con la ingeniería tisular aplicada a disciplinas que forman parte de la tarea asistencial diaria de un cirujano pediátrico. Se obtuvieron 178 artículos. Tras realizar una primera revisión, eliminamos aquellos referentes a las aplicaciones de la ingeniería tisular en cirugía cardiovascular, traumatología, odontología y otorrinolaringología, por tratarse de especialidades no comprendidas dentro de la cirugía pediátrica en nuestro ámbito. Finalmente se revisaron 117 artículos distribuidos de la siguiente manera: 36 sobre el área de cirugía general (6 revisiones bibliográficas, 30 experimentales), 26 cirugía plástica (3 ensayos clínicos, 15 experimentales, 8 revisiones bibliográficas), 33 urología (26 experimentales, 7 revisiones bibliográficas), 22 fisura labiopalatina (1 ensayo clínico, 13 experimentales, 8 revisiones bibliográficas).

Son múltiples los trabajos relacionados con la ingeniería tisular y su aplicación a la cirugía pediátrica y, aunque en el panorama teórico, la ingeniería tisular promete ser una alternativa terapéutica esperanzadora en muchas patologías comprendidas dentro de esta especialidad, y siendo múltiples los estudios experimentales que sugieren una esperanzadora aplicación en la clínica, son pocos los trabajos que tratan de su aplicación real en pacientes pediátricos.

#### ABSTRACT

The aim of this work is to review the current state of the use of tissue engineering in the field of pediatric surgery.

We conducted a search of articles in PubMed under the terms of "Pediatric Surgery AND Tissue Engineering". All those articles that included in the name of the journal and / or of the article any of the following terms were selected: "bioengineered", "engineering", "pediatric", "children" "pediatric surgery"; In addition to those articles resulting from this same search, which, in our opinion, should be included in our review because they also deal with issues related to tissue engineering applied to disciplines that are part of the daily healthcare task of a pediatric surgeon. 178 articles were obtained. After carrying out a first review, we eliminated those referring to the applications of tissue engineering in cardiovascular surgery, traumatology, dentistry, and otorhinolaryngology, as they are specialties not included within pediatric surgery in our setting. Finally, 117 articles distributed as follows were reviewed: 36 on the area of general surgery (6 bibliographic reviews, 30 experimental), 26 plastic surgery (3 clinical trials, 15 experimental, 8 bibliographic reviews), 33 urology (26 experimental, 7 bibliographic reviews), 22 cleft palate (1 clinical trial, 13 experimental, 8 bibliographic reviews). There are many works related to tissue engineering and its application to pediatric surgery and, although in the theoretical panorama tissue engineering promises to be a hopeful therapeutic alternative in many pathologies included within this specialty, and although there are multiple experimental studies that suggest a hopeful application in the clinic, there are few works that deal with its real application in pediatric patients.

#### Palabras clave:

Ingeniería tisular;  
Cirugía pediátrica;  
Urología;  
Fisura palatina;  
piel.

#### Keywords:

Tissue engineering;  
Pediatric surgery;  
Urology;  
Cleft palate;  
Skin.

#### Correspondencia

**Carmen Botía Martínez**

Servicio de Cirugía Pediátrica.

Hospital Universitario Virgen de las Nieves

E-mail: carmenbmar@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

El tratamiento de la pérdida total o parcial de tejidos o la disfunción de órganos dañados suponen un desafío para la medicina actual en los que la cirugía reconstructiva y los trasplantes siguen siendo, a día de hoy, el tratamiento de elección en muchos pacientes. Sin embargo, la utilización de órganos para trasplantes está limitada por el número de donantes, la posibilidad de rechazo frente al injerto y la posible transmisión de enfermedades desde el injerto al huésped, entre otros. Por otro lado, el empleo de tejido del propio paciente se ve limitado en ocasiones por la escasa cantidad del mismo o su mala calidad, además de los problemas estéticos y funcionales derivados de la lesión de la región donante. Es por ello que el desarrollo de terapias alternativas se convierte en imperativo para afrontar esta necesidad de tejidos y órganos para uso terapéutico (1). A esta necesidad responde la ingeniería tisular, un campo interdisciplinar que aplica los principios de ingeniería y ciencias de la salud hacia la comprensión fundamental de las relaciones estructura-función en el tejido normal y patológico y el desarrollo de sustitutos biológicos que restauran, mantienen o mejoran la función de un tejido u órgano completo (2).

La ingeniería tisular se basa en la utilización de biomateriales o *scaffolds* en los que hacer proliferar las poblaciones celulares. Estos *scaffolds* deben ser biocompatibles, proporcionando un ambiente ideal para la interacción celular, proliferación, migración celular, diferenciación y al mismo tiempo, tener la capacidad de degradarse una vez lograda su función sin generar productos de desecho que se puedan acumular e interferir en el proceso regenerativo (3,4). Podemos encontrar *scaffolds* sintéticos, constituidos por polímeros biodegradables (policaprolactona, polietilén-glicol, ácido poliglicólico...), y naturales derivados de matrices extracelulares, hechos a base de proteínas como el colágeno, fibrina, agarosa o la laminina, o a partir de tejidos animales descelularizados. Por supuesto, cada uno de ellos presenta sus ventajas e inconvenientes, siendo la principal ventaja de los *scaffolds* sintéticos la posibilidad de grandes producciones, pero con la desventaja de que tienen capacidad para inducir respuestas inflamatorias en el receptor. Los *scaffolds* naturales, por su parte, mantienen ciertas propiedades del tejido del que han sido obtenidos, incluyendo determinados factores del crecimiento o microestructuras histológicas que pueden facilitar su repoblación por otras poblaciones celulares. Sin embargo, esto a su vez incurre en la desventaja de la variabilidad del producto obtenido en función de la región anatómica de la que lo obtenemos.

Una herramienta cada vez más importante en terapia celular son las células madre, células no diferenciadas, no especializadas que, bajo la influencia de una señal definida, pueden dividirse y convertirse en una célula

especializada con una función determinada. Las células madre ideales deben ser accesibles mediante procedimientos mínimamente invasivos, tener la capacidad de expandirse en un período de tiempo corto y mantener un fenotipo estable, sin cambiar durante el cultivo in vitro, a la vez que conservan un alto potencial de diferenciación (5). Las células madre mesenquimales han protagonizado gran parte de los estudios sobre terapia celular (6), sin embargo, su potencialidad no es completa, y la diferenciación a determinados tipos celulares (por ejemplo, los cardiomiocitos) es muy compleja. Para suplir esto, las células madre embrionarias supusieron otro gran descubrimiento pero, debido a las consideraciones éticas intrínsecas a su utilización y a los problemas generados cuando se implantan en un huésped (rechazo inmunológico, tumorigénesis, etc.), ha sido necesario investigar otras fuentes celulares pluripotentes. Es éste el caso de las células madre pluripotentes inducidas (iPSC) (7), poblaciones celulares que, aunque aún se debe profundizar en su estudio, constituyen una fuente prometedora de células pluripotentes para su empleo en terapias celulares.

Los niños presentan las características a priori ideales para las terapias de ingeniería tisular con el empleo de células autólogas para la generación de los implantes dada su gran capacidad regenerativa. Sin embargo, se trata a su vez de una población mucho más exigente en cuanto a la calidad y durabilidad de los injertos, que deben tener una duración de por vida, con buen potencial de crecimiento y que no requiera sustituciones (5).

## SÍNTESIS DE LA REVISIÓN

### Aplicaciones en Cirugía Pediátrica

En el presente trabajo, realizamos una breve revisión sobre las aplicaciones clínicas actuales de la ingeniería tisular en cirugía pediátrica, y aquellas vías de trabajo en desarrollo a día de hoy.

#### Cirugía Plástica

La piel fue uno de los primeros tejidos generados mediante ingeniería tisular y, a día de hoy, ya se han logrado equivalentes dérmicos disponibles para la práctica clínica. Son numerosas las técnicas que se han estudiado para lograr suplir la pérdida de tejido cutáneo, siendo en la actualidad el homoinjerto cutáneo de espesor parcial –incluyendo epidermis y parte de la dermis– el tratamiento de elección para las pérdidas cutáneas extensas.

Son numerosos los sustitutos cutáneos desarrollados mediante bioingeniería empleando *scaffolds* de ácido

poliláctico o poliglicólico, enriquecidos con células (Dermagraft®, Transcyte®) o sin ellas, pero aun así biológicamente activos. Un ejemplo de estos últimos es el Biobrane®, un sustituto cutáneo constituido por una película de silicona semipermeable funcionalizada con colágeno porcino, con buena adaptación al lecho, reduciendo la posibilidad de que queden “espacios muertos” y la consecuente proliferación bacteriana, y que posibilita un buen control de la hidratación local (8,9).

A pesar de los buenos resultados que en general presentan estos sustitutos cutáneos, la biocompatibilidad sigue siendo un problema a la hora de su aplicación. Para intentar solventarlo, algunos equipos como el de Abdel-Sayed et al., han desarrollado vendajes biológicos desarrollados a partir de fibroblastos cutáneos de origen fetal dispuestos en un *scaffold* de colágeno, observando, en un estudio realizado en ocho pacientes en edad pediátrica, mejoría del proceso de curación de las zonas quemadas con mínima reacción inflamatoria local (9). Se están realizando estudios aún en fase preclínica, como el publicado por Loretelli C. et al, dirigidos a estudiar el papel de extractos acelulares de células madre embrionarias (EXTs) en la inmunomodulación y mejora del proceso curativo de diversas heridas, con resultados hasta el momento prometedores (10).

En grandes defectos cutáneos, los apósitos no bastan, y los sustitutos cutáneos autólogos desarrollados mediante ingeniería tisular se presentan como una alternativa terapéutica prometedora frente al homoinjerto cutáneo; de especial interés aquellos obtenidos a partir de células madre mesenquimales y células madre derivadas del tejido adiposo (11,12). También mediante la utilización de biomateriales de fibrina y agarosa se ha logrado generar piel humana artificial estructural y ultraestructuralmente análoga a la piel humana nativa (13). La vascularización de estos injertos supone el tema principal de numerosos estudios aún en fase experimental. Células endoteliales y estromales obtenidas a partir de tejido adiposo han demostrado poseer potencial vasculogénico *in vitro*, lo que permite injertar un sustituto ya vascularizado previamente (14). También se ha visto que el co-cultivo de células endoteliales microvasculares dérmicas humanas (HDMECs) con fibroblastos humanos logra una rápida formación capilar y la conexión de estos capilares a la vascularización subyacente del huésped con el establecimiento, poco después del trasplante, de una perfusión sanguínea adecuada (15).

Se plantea también en el área de la cirugía plástica el problema de los defectos cutáneos en la edad fetal y neonatal, principalmente en patologías como el mielomeningocele con importante defecto cutáneo. Se han realizado estudios con resultados exitosos en los que se ha realizado trasplante *in utero* de sustitutos cutáneos autólogos desarrollados mediante ingeniería tisular, logrando alcanzar una arquitectura histológica muy cercana a la natural (16). Sin

embargo, al trasplante de sustitutos cutáneos *in utero* se le reconocen numerosas limitaciones relacionadas principalmente con el difícil control de la presión ejercida sobre la zona injertada, las condiciones de bajo oxígeno presentes en el líquido amniótico o el difícil manejo de la zona donante. Por otro lado, hay trabajos que estudian la posibilidad de obtener el tejido donante *in utero* para expandirlo *in vitro* mientras el embrión finaliza su desarrollo aprovechando la rápida proliferación *in vitro* que presentan las células fetales. Finalmente, el implante se realiza durante los primeros días post-parto con las células cultivadas embebidas en un *scaffold* biodegradable de ácido poliglicólico, observando mejores tasas de cicatrización y una curación acelerada con respecto a aquella que se lograría si todo el proceso se iniciara postparto (17).

También en el campo de la cirugía plástica pediátrica han surgido avances en la ingeniería de tejidos para el tratamiento de la microtia, la malformación auricular congénita mayor más frecuente (18). Durante las últimas décadas, el abordaje terapéutico más aceptado ha sido la reconstrucción auricular a partir de injertos de cartílago costal del mismo paciente (19), con las ventajas y desventajas inherentes a la utilización de tejidos autólogos, además de que este procedimiento quirúrgico se desarrolla en varias etapas a lo largo del tiempo (18). Hasta el momento, un implante de polietileno poroso de alta densidad, conocido como MedPor®, constituye una alternativa terapéutica menos invasiva en el tratamiento de estos pacientes. Se trata de una técnica que reduce las intervenciones quirúrgicas necesarias a una o dos, y evita los problemas derivados de la obtención del cartílago costal. Sin embargo, se trata de un implante sintético que, aunque con buenos resultados, no está exento de complicaciones como la infección postquirúrgica, fracturas en la zona del implante o incluso isquemia por compresión (19,20). Es por ello que los investigadores continúan trabajando para encontrar una solución mediante ingeniería tisular para dar respuesta al problema de la microtia. Se han desarrollado polímeros sintéticos y naturales a base de hidrogel, que incluyen ácido poliglicólico, ácido poliláctico, geles de fibrina, colágenos fibrosos y otros materiales y han sido testados en modelos animales con diversas tasas de éxito y cuyas principales complicaciones derivan del rechazo del material, contracción o deformación del implante o incluso exposición del mismo a través de la piel local (21). Se han propuesto también alternativas mediante bioimpresión para la confección de un implante hecho mediante un *scaffold* suplementado con condrocitos, con aparentemente buenos resultados iniciales a nivel histológico en ensayos de laboratorio, pero sin haber sido posible aún testar a nivel clínico (22). En definitiva, la reconstrucción auricular es una intervención relativamente frecuente en la edad pediátrica para la que aún no hay una respuesta mediante terapias avanzadas que sustituya totalmente al homoinjerto de cartílago como tratamiento de elección.

## Urología

La búsqueda de sustitutos tisulares es especialmente notable en la urología pediátrica. Son varias las patologías, tanto congénitas como adquiridas, que en la edad pediátrica afectan al tracto urinario como hipospadias, epispadias, extrofia vesical, estenosis, fistulas o traumatismos.

Uno de los principales problemas a los que se enfrenta la ingeniería tisular aplicada a la sustitución o reparación uretral es la fibrosis y estenosis secundaria del segmento implantado, así como la vascularización tardía de los tejidos, que deriva a su vez en necrosis de estos, y un estado de inflamación crónica y proliferación tisular incontrolada (23). Por otro lado, la composición de la orina le otorga a este fluido propiedades citotóxicas, (24) que pueden afectar a la supervivencia de las estirpes celulares implantadas en los *scaffolds*, y por ello conseguir un urotelio con sus propiedades fisiológicas mantenidas y la comprensión en profundidad de su funcionamiento e interacción con el estroma vesical y la orina supone un requisito indispensable para el desarrollo del sustituto tisular ideal en este campo.

*Niu et al.* (23) estudiaron en 32 perros de raza Beagle los resultados del implante de un *scaffold* tubular de nanofibras de poliuretano anfílico como sustituto uretral, que demostró poseer compatibilidad celular y propiedades hidrofílicas y mecánicas compatibles con las de una uretra nativa. Este *scaffold*, además, demostró inducir la formación de neovasos bajo las condiciones de una respuesta inmune controlada, sin reacción de cuerpo extraño secundaria. Asimismo, son varios los estudios que han destacado la capacidad de los injertos compuestos por células madre mesenquimales derivadas de la médula ósea (MSC) combinadas con células madre hematopoyéticas CD34+, reduciendo la inflamación, y mejorando el tiempo de transición a la remodelación y maduración de la herida, aumentando asimismo la neovascularización en el tejido periuretral (25). También se han obtenido buenos resultados con el empleo de *scaffolds* tubulares de ácido polilactoglicólico sembrado con células musculares y epiteliales del propio paciente, mostrando una buena respuesta histológica y funcional a largo plazo (26).

Recientemente, se está profundizando en el estudio de las células madre derivadas de la orina (UDSCs) para su utilización en este ámbito. Una de las principales ventajas que presentan estas células es su facilidad de recolección, por métodos inocuos y en cantidades generosas gracias a su gran capacidad de proliferación. *Abbas T et al* hablan de la posibilidad de obtener, a partir de 200mL de orina, células suficientes como para fabricar un constructo celular de hasta  $0.5 \times 2 \times 10 \text{ cm}^3$  (24).

Algunos pacientes con patologías que engloban altas presiones vesicales o vejigas con baja capacidad pueden requerir cirugías de ampliación vesical. La

enterocistoplastia es el *gold standard* empleado hasta el momento en pacientes en los que el tratamiento médico fracasa (5). Sin embargo, esta intervención quirúrgica conlleva numerosas complicaciones a largo plazo como la incontinencia urinaria, la formación de litiasis vesicales o las infecciones crónicas debido a las características histológicas mantenidas por las células intestinales empleadas. En aras de encontrar el sustituto ideal para lograr una vejiga con propiedades morfofuncionales lo más similares a una vejiga natural, son muchas las vías de trabajo abiertas actualmente. El propio intestino sigue estudiándose como posible *scaffold* para la reparación vesical, ahora con el objetivo de emplearlo como *scaffold* natural de colágeno descelularizado, hasta el momento obteniendo resultados aún muy preliminares aunque satisfactorios a nivel histológico (27). El grupo de *Estrada et al.*, por ejemplo, ha realizado un estudio en roedores utilizando como material de sustitución para la cistoplastia un *scaffold* acelular de esófago porcino que a nivel histológico ha demostrado buenos índices de regeneración urotelial y de fibras de músculo liso a partir de la migración de células adyacentes (28). Sin embargo, y como pasa en gran parte de los trabajos publicados hasta el momento, es necesario ampliar estos estudios en modelos animales de mayor tamaño que permitan estudiar la eficacia del implante a nivel funcional, sin duda uno de los principales problemas de estos pacientes.

Hay constancia de un primer estudio clínico realizado en niños con patología vesical avanzada, en el que se aisló tejido celular muscular liso así como urotelial autólogo, se expandió *in vitro* y se embebió en un *scaffold* de colágeno y ácido poliglicólico para su posterior implantación. Sin embargo, gran parte de los pacientes desarrollaron tejido fibroso en la pared vesical, lo que impidió que lograran alcanzar una buena capacidad y distensibilidad vesical (29).

A día de hoy, el tratamiento de los grandes defectos uretrales sigue precisando como fuente de tejido la propia piel genital y mucosa oral del paciente (30,31), y la enterocistoplastia se mantiene como *gold estándar* para el tratamiento quirúrgico de las vejigas con baja capacidad. Sin embargo, y a pesar de los intentos de traslado a la clínica poco exitosos hasta el momento, continuar trabajando en este campo nos permitirá, con el tiempo, lograr tratamientos de ingeniería tisular aptos para la patología urológica en niños.

## Cirugía General

En el campo de la cirugía general en cirugía pediátrica, las principales necesidades son la regeneración del tejido intestinal en pacientes con síndrome de intestino corto y la reparación de componentes de la pared abdominal.

A la hora de desarrollar tejido intestinal mediante ingeniería tisular aplicable a la clínica, es esencial

lograr las cuatro funciones base de este órgano: absorbiva, inmunológica, barrera y de motilidad (32). Son muchos los estudios realizados para proporcionar a las células progenitoras intestinales una buena plataforma física en la que integrarse (33). Kitano K. et al, demostraron que la descelularización mediante perfusión con detergentes de segmentos intestinales completos permitía obtener un *scaffold* acelular que preserva la ultraestructura vascular y vellosa (34). Sin embargo, con ello no se ha logrado obtener resultados satisfactorios desde el punto de vista absorbivo en el reemplazo de grandes segmentos intestinales, y parecer ser esencial emplear *scaffolds* celularizados para lograr un buen tejido intestinal (35). Es importante también para el desarrollo de una correcta vascularización del tejido intestinal desarrollado mediante ingeniería tisular (TEI) identificar el mejor lugar de incubación *in vivo* para su maduración. Hasta ahora, la cavidad peritoneal parece ser el entorno *in vivo* ideal para la incubación de TEI, y se ha objetivado la obtención de buenos pedículos vasculares al implantar el TEI en zonas como la membrana del cuerno uterino, el mesenterio intestinal y el omento (36). Con este mismo fin, se están desarrollando trabajos enfocados al estudio de los mesangioblastos como posible fuente de derivados vasculares (37), así como el factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF) que, a través de una liberación mantenida, ha demostrado en trabajos experimentales favorecer la angiogénesis así como estimular la proliferación de muchos componentes del tejido intestinal esenciales en su funcionamiento, como lo son las células del músculo liso (38). Asimismo los mesangioblastos contribuyen a la regeneración de la pared neuromuscular que, junto con las células de músculo liso intestinal constituyen un componente esencial para la restauración funcional de la contractilidad de cualquier órgano desarrollado mediante ingeniería tisular (37). Además de los miocitos, es necesario un plexo nervioso plenamente funcional que favorezca una motilidad efectiva, para lo cual las células madre pluripotentes inducidas (iPSC) y las células derivadas de la cresta neural están mostrando resultados prometedores (39).

### Fisura labiopalatina

La fisura labiopalatina es la malformación congénita craneofacial más frecuente, con una incidencia aproximada de uno por cada 700 recién nacidos vivos (4,40,41). Actualmente, el manejo estándar es el cierre quirúrgico del defecto, tratándose de intervenciones complejas en las que no solo se persigue el cierre del paladar sino la corrección y/o prevención de problemas a menudo asociados de dicción, oclusión dentaria, otitis crónicas y déficits óseos maxilares (4).

Los pacientes con fisura palatina a menudo presentan defectos óseos a nivel alveolar que ponen en peligro la erupción de piezas dentarias, el cierre de fistulas oronasales, y la simetría nasal debido a un soporte alar deficiente, además dificultan el tratamiento de

ortodoncia adecuado para la alineación del arco dentario (41,42). El objetivo principal del tratamiento en estos casos es proporcionar una cresta ósea intacta en el lugar de la hendidura para lo cual sería ideal poder realizar una reparación temprana del defecto alveolar (injerto primario de hueso alveolar). Sin embargo, esto se ve dificultado por tejido donante insuficiente para el injerto en edades tempranas así como por la hipoplasia maxilar como consecuencia frecuente de esta pronta reparación (43). Por ello, hasta el momento el injerto óseo alveolar secundario una vez erupcionada la dentición permanente es el procedimiento de rutina empleado en estos pacientes (40,43). Debido a sus propiedades osteoinductivas y osteoconductoras (40) el *gold standard* en la reconstrucción de estos defectos continúa siendo el injerto de hueso autólogo (42,44), siendo la cresta ilíaca el utilizado con más frecuencia (43).

A este respecto, se han desarrollado *scaffolds* de biocerámica impresos en 3D con carga de dipiridamol (DIPY-3DPBC) compuestos de fosfato beta-tricálcico ( $\beta$ -TCP) que, en ensayos con conejos, han dado como resultado un proceso de osteogénesis con adecuada vascularización y características histológicas y mecánicas comparables al hueso nativo, al mismo tiempo que muestran una degradación favorable del componente cerámico, lo que permitiría en última instancia un crecimiento craneofacial normal (45).

Merecen especial interés en esta área de estudio las células madre obtenidas a partir de médula ósea y tejido adiposo (42,44), que han demostrado poseer un magnífico potencial regenerador óseo, tanto en defectos membranosos como endocondrales (40,42). Desde la descripción del tejido adiposo como potencial fuente de células multipotentes, muchos equipos trabajan en el estudio de las células estromales derivadas del tejido adiposo (ASC), así como en el desarrollo de protocolos para su obtención más óptima y su empleo en la regeneración ósea (46).

Por otro lado, la estructura ósea palatina se ve afectada tras la reparación quirúrgica, modificando su composición de colágeno, proteoglicanos y glicoproteínas, y con ello favoreciendo la formación de zonas de fibrosis y cicatrices retráctiles. Hay estudios que señalan la importancia de proteger este hueso con sustitutos de mucosa oral para disminuir la formación de estas zonas fibrosas y favorecer con ello un correcto desarrollo palatino (47). En esta dirección se han realizado trabajos estudiando también la posible influencia en este proceso reparativo de la Integra® que, integrada en las zonas de hueso expuesto, favorece una mejor conformación ósea frente a aquella lograda en la cicatrización por segunda intención (48).

En lo concerniente al tratamiento de las fistulas secundarias a la reparación quirúrgica, Sharif et al. publicaron recientemente un trabajo en el que se estudian las propiedades de una membrana de poliuretano y ácido poli-L-láctico (PLLA) funcionalizada con plasma

que demuestra ser flexible, con buena capacidad angiogénica y libre de citotoxicidad, lo que supondría un posible material adecuado para el tratamiento de las fístulas oronasales (4).

Queda claro que son grandes los avances logrados en el tratamiento de patologías que comprometen estructuras craneofaciales, como es el caso de la fisura palatina, pero también es un campo en el que aún queda mucho por recorrer. Además, puesto que la fisura palatina es una patología con afectación de numerosas estructuras y tejidos, un claro objetivo de la ingeniería tisular en este campo es lograr generar estructuras palatinas combinadas, multicapa, con buena integración y capacidad de regeneración histológica completa (49).

## CONCLUSIONES

Son múltiples los trabajos relacionados con la ingeniería tisular y su aplicación a la cirugía pediátrica. En el panorama teórico, la ingeniería tisular promete ser una alternativa terapéutica esperanzadora en muchas patologías comprendidas dentro de esta especialidad, aunque es grande la discrepancia entre las pretensiones iniciales y los resultados clínicos obtenidos hasta el momento. Por un lado, la gran mayoría de los estudios preclínicos de ingeniería tisular se realizan en animales sanos, por lo que es difícil extrapolar los resultados obtenidos al niño enfermo, ya que estos tejidos no patológicos presentan mejores procesos regenerativos que los esperables en nuestros pacientes. Por otro lado, es necesario llevar a cabo estudios en animales de mayor tamaño que nos permitan analizar la capacidad de aplicación en población pediátrica de los modelos desarrollados en laboratorio para obtener certeza de su eficacia y que sea posible su aprobación en el marco regulatorio de las terapias celulares. Queda claro que sólo la integración de las diversas vías estudiadas en la ingeniería tisular permitirá que ésta llegue a cumplir los criterios necesarios para que sea plenamente aplicable a la clínica. Es indispensable comprender en profundidad las interacciones mantenidas entre diversos compartimentos tisulares, así como las interacciones celulares y célula-estroma, y las vías de señalización molecular que determinan los procesos regenerativos para desarrollar estrategias alternativas que nos permitirán, en un futuro esperemos que no muy lejano, lograr que la ingeniería tisular se incorpore como alternativa terapéutica al día a día de la práctica clínica.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Falke G., Atala A. Reconstrucción de tejidos y órganos utilizando ingeniería tisular. *Arch. argent. pediatr.* 2000;98(2):103-1.
2. Langer R, Vacanti JP. Tissue engineering. *Science.* 1993;260:920-6.
3. Sack BS, Mauney JR, Estrada CR. Silk Fibroin Scaffolds for Urologic Tissue Engineering. *Regen Med.* 2016;17:16
4. Sharif F, Roman S, Asif A, Gigliobianco G, Ghafoor S, Tariq M, et al. Developing a synthetic composite membrane for cleft palate repair. *J Tissue Eng Regen Med.* 2019;13(7):1178-89.
5. Horst M, Eberli D, Gobet R, Salemi S. Tissue Engineering in Pediatric Bladder Reconstruction—The Road to Success. *Front Pediatr.* 2019;7:91. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fped.2019.00091/full>
6. Garzon I, Chato-Astrain J, Campos F, Fernandez-Valades R, Sanchez-Montesinos I, Campos A, et al. Expanded Differentiation Capability of Human Wharton's Jelly Stem Cells Toward Pluripotency: A Systematic Review. *Tissue Eng Part B Rev.* 2020;0(0). <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ten.teb.2019.0257>
7. Loskill P, Huebsch N. Engineering Tissues from Induced Pluripotent Stem Cells. *Tissue Eng.* 2019;25(9-10):707-10.
8. Fan C, Pek CH, Por YC, Lim GJS. Biobrane dressing for paediatric burns in singapore: A retrospective review. Vol. 59, *Singapore Medical Journal.* Singapore Medical Association; 2018;59(7):360-65
9. Abdel-Sayed P, Hirt-Burri N, De Buys Roessingh A, Raffoul W, Applegate LA. Evolution of biological bandages as first cover for burn patients. *Adv wound care.* 2019;8(11):555-64.
10. Loretelli C, Ben Nasr M, Giatsidis G, Bassi R, Lancerotto L, D'Addio F, et al. Embryonic stem cell extracts improve wound healing in diabetic mice. *Acta Diabetol.* 2020;57(7):883-90. <http://link.springer.com/10.1007/s00592-020-01500-0>
11. Jackson WM, Nesti LJ, Tuan RS. Concise Review: Clinical Translation of Wound Healing Therapies Based on Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cells Transl Med.* 2012;1(1):44-50.
12. Alaminos M, Martin-Piedra MA, Alfonso-Rodriguez CA, Zapater A, Durand-Herrera D, Chato-Astrain J, et al. Effective use of mesenchymal stem cells in human skin substitutes generated by tissue engineering. *Eur Cells Mater.* 2019;37:233-49.
13. Carriel V, Garzón I, Jiménez JM, Oliveira ACX, Arias-Santiago S, Campos A, et al. Epithelial and stromal developmental patterns in a novel substitute of the human skin generated with fibrin-agarose biomaterials. *Cells Tissues Organs.* 2012;196(1):1-12.

14. Klar AS, Güven S, Zimoch J, Zapiórkowska NA, Biedermann T, Böttcher-Haberzeth S, et al. Characterization of vasculogenic potential of human adipose-derived endothelial cells in a three-dimensional vascularized skin substitute. *Pediatr Surg Int*. 2016;32(1):17–27. <http://link.springer.com/10.1007/s00383-015-3808-7>
15. Marino D, Luginbühl J, Scola S, Meuli M, Reichmann E. Bioengineering: Bioengineering dermo-epidermal skin grafts with blood and lymphatic capillaries. *Sci Transl Med*. 2014;6(221):221ra14–221ra14. <https://stm.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/scitranslmed.3006894>
16. Mazzone L, Moehrlen U, Ochsenbein Köble N, Pontiggia L, Biedermann T, Reichmann E, et al. Bioengineering and in utero transplantation of fetal skin in the sheep model: A crucial step towards clinical application in human fetal spina bifida repair. *J Tissue Eng Regen Med*. 2020;14(1):58–65. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/term.2963>
17. Fauza DO, Fishman SJ, Mehegan K, Atala A. Videofoscopically assisted fetal tissue engineering: bladder augmentation. *J Pediatr Surg*. 1998;33(1):7–12.
18. Bonilla A. Pediatric Microtia Reconstruction with Autologous Rib. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2018;26(1):57–68. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1064740617301177>
19. Reighard CL, Hollister SJ, Zopf DA. Auricular reconstruction from rib to 3D printing. *J 3D Print Med*. 2018;2(1):35–41.
20. Wellisz T. Reconstruction of the burned external ear using a medpor porous polyethylene pivoting helix framework. *Plast Reconstr Surg*. 1993;91(5):811–8.
21. Bichara DA, O'Sullivan N-A, Pomerantseva I, Zhao X, Sundback CA, Vacanti JP, et al. The Tissue-Engineered Auricle: Past, Present, and Future. *Tissue Eng Part B Rev*. 2012;18(1):51–61. <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ten.teb.2011.0326>
22. Kang HW, Lee SJ, Ko IK, Kengla C, Yoo JJ, Atala A. A 3D bioprinting system to produce human-scale tissue constructs with structural integrity. *Nat Biotechnol*. 2016;34(3):312–9.
23. Niu Y, Liu G, Chen C, Fu M, Fu W, Zhao Z, et al. Urethral reconstruction using an amphiphilic tissue-engineered autologous polyurethane nanofiber scaffold with rapid vascularization function. *Biomater Sci*. 2020;8(8):2164–74. <http://xlink.rsc.org/?DOI=C9BM01911A>
24. Abbas TO, Ali TA, Uddin S. Urine as a Main Effector in Urological Tissue Engineering—A Double-Edged Sword. *Cells*. 2020;9(3):538. <https://www.mdpi.com/2073-4409/9/3/538>
25. Liu JS, Bury MI, Fuller NJ, Sturm RM, Ahmad N, Sharma AK. Bone Marrow Stem/Progenitor Cells Attenuate the Inflammatory Milieu Following Substitution Urethroplasty. *Sci Rep*. 2016;6(1):35638. <http://www.nature.com/articles/srep35638>
26. Raya-Rivera A, Esquiliano DR, Yoo JJ, Lopez-Bayghen E, Soker S, Atala A. Tissue-engineered autologous urethras for patients who need reconstruction: An observational study. *Lancet*. 2011;377(9772):1175–82.
27. Sabetkish S, Sabetkish N, Kajbafzadeh A-M. In-vivo regeneration of bladder muscular wall with whole decellularized bladder matrix: A novel hourglass technique for duplication of bladder volume in rabbit model. *J Pediatr Surg*. 2019;S0022-3468(19):30883–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31959427>
28. Estrada Mira S, Morales Castro CA, Chams Anturi A, Arango Rave M, Restrepo Munera LM. Use of the extracellular matrix from the porcine esophagus as a graft for bladder enlargement. *J Pediatr Urol*. 2019;15(5):531–45.
29. Atala A, Bauer SB, Soker S, Yoo JJ, Retik AB. Tissue-engineered autologous bladders for patients needing cystoplasty. *Lancet*. 2006;367(9518):1241–6.
30. Schäfer F-M, Stehr M. Tissue engineering in pediatric urology—a critical appraisal. *Innov Surg Sci*. 2018;3(2):107–18.
31. Barbagli G, Heidenreich A, Zugor V, Karapanos L, Lazzeri M. Urothelial or oral mucosa cells for tissue-engineered urethroplasty: A critical revision of the clinical outcome. *Asian J Urol*. 2020;7(1):18–23. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2214388219300505>
32. Martin LY, Ladd MR, Werts A, Sodhi CP, March JC, Hackam DJ. Tissue engineering for the treatment of short bowel syndrome in children. *Pediatr Res*. 2018;83(1–2):249–57. <http://www.nature.com/articles/pr2017234>
33. Díaz-Moreno E, Durand-Herrera D, Carriel V, Martín-Piedra M-Á, Sánchez-Quevedo M-C, Garzón I, et al. Evaluation of freeze-drying and cryopreservation protocols for long-term storage of biomaterials based on decellularized intestine. *J Biomed Mater Res Part B Appl Biomater*. 2018;106(2):488–500. <http://doi.wiley.com/10.1002/jb-m.b.33861>
34. Kitano K, Schwartz DM, Zhou H, Gilpin SE, Wojtkiewicz GR, Ren X, et al. Bioengineering of functional human induced pluripotent stem cell-derived intestinal grafts. *Nat Commun*. 2017;8(1):765–77. <http://www.nature.com/articles/s41467-017-00779-y>
35. Liu Y, Nelson T, Chakroff J, Cromeens B, Johnson J, Lannutti J, et al. Comparison of polyglycolic acid, polycaprolactone, and collagen as scaffolds for the production of tissue engineered intestine. *J Biomed Mater Res*. 2019;107(3):750–60.
36. Liu Y, Cromeens BP, Wang Y, Fisher K, Johnson J, Chakroff J, et al. Comparison of different in vivo incubation sites to produce tissue-engineered small intestine. *Tissue Eng - Part A*. 2018;24(13–14):1138–47.
37. Perin S, McCann CJ, De Coppi P, Thapar N. Isolation and characterisation of mouse intestinal mesoangioblasts. *Pediatr Surg Int*. 2019;35(1):29–34.

38. Rouch JD, Scott A, Jabaji ZB, Chiang E, Wu BM, Lee SL, et al. Basic fibroblast growth factor eluting microspheres enhance distraction enterogenesis. *J Pediatr Surg.* 2016;51(6):960–5.
39. Workman MJ, Mahe MM, Trisno S, Poling HM, Watson CL, Sundaram N, et al. Engineered human pluripotent-stem-cell-derived intestinal tissues with a functional enteric nervous system. *Nat Med.* 2017;23(1):49–59.
40. Jahanbin A, Rashed R, Alamdari DH, Koohestanian N, Ezzati A, Kazemian M, et al. Success of Maxillary Alveolar Defect Repair in Rats Using Osteoblast-Differentiated Human Deciduous Dental Pulp Stem Cells. *J Oral Maxillofac Surg.* 2016;74(4):829.e1–829.e9. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278239115016560>
41. Mossaad A, El Badry T, Abdelrahman M, Abd Elazeem A, Ghanem W, Hassan S, et al. Alveolar Cleft Reconstruction Using Different Grafting Techniques. *Maced J Med Sci.* 2019;7(8):1369–73. <https://spiroski.migration.publicknowledgeproject.org/index.php/mjms/article/view/oam-jms.2019.236>
42. Panetta NJ, Gupta DM, Slater BJ, Kwan MD, Liu KJ, Longaker MT. Tissue Engineering in Cleft Palate and Other Congenital Malformations. *Pediatr Res.* 2008 May;63(5):545–51. <http://www.nature.com/doi/10.1203/PDR.0b013e31816a743e>
43. Sahai S, Wilkerson M, Xue H, Moreno N, Carrillo L, Flores R, et al. Wharton's Jelly for Augmented Cleft Palate Repair in a Rat Critical-Size Alveolar Bone Defect Model. *Tissue Eng Part A.* 2020;26(11–12):591–601. <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ten.tea.2019.0254>
44. Martín-del-Campo M, Rosales-Ibañez R, Rojo L. Biomaterials for Cleft Lip and Palate Regeneration. *Int J Mol Sci.* 2019;20(9):2176. <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/9/2176>
45. Wang MM, Flores RL, Witek L, Torroni A, Ibrahim A, Wang Z, et al. Dipyridamole-loaded 3D-printed bioceramic scaffolds stimulate pediatric bone regeneration in vivo without disruption of craniofacial growth through facial maturity. *Sci Rep.* 2019;9(1)
46. Brett E, Tevlin R, McArdle A, Seo EY, Chan CKF, Wan DC, et al. Human Adipose Derived Stromal Cell Isolation Methods and Use in Osteogenic and Adipogenic In Vivo Applications. *Curr Protoc Stem Cell Biol.* 2017;43(1):2H.1.1–2H.1.15. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cpsc.41>
47. Licerias-Licerias E, Garzón I, España-López A, Oliveira ACX, García-Gómez M, Martín-Piedra MÁ, et al. Generation of a bioengineered autologous bone substitute for palate repair: an in vivo study in laboratory animals. *J Tissue Eng Regen Med.* 2017;11(6):1907–14.
48. Ophof R, Maltha JC, Kuijpers-Jagtman AM, Von Den Hoff JW. Evaluation of a collagen-glycosaminoglycan dermal substitute in the dog palate. *Tissue Eng.* 2007;13(11):2689–98.
49. Martín-Piedra MA, Alaminos M, Fernández-Valadés-Gámez R, España-López A, Licerias-Licerias E, Sánchez-Montesinos I, et al. Development of a multilayered palate substitute in rabbits: a histochemical ex vivo and in vivo analysis. *Histochem Cell Biol.* 2017;147:377–88.

**Si desea citar nuestro artículo:**

Botía Martínez C, Fernández Valadés R, Alaminos Mingorance M. Aplicación de la ingeniería tisular en cirugía pediátrica. *Actual Med.* 2023;108(817):157–164. DOI:10.15568/am.2023.817.rev01