



Doi: <https://doi.org/10.70577/asce.v5i1.672>

Recibido: 2026-01-05

Aceptado: 2026-01-19

Publicado: 2026-02-18

Ingeniería de tejidos: Uso de matrices dérmicas acelulares cargadas con células madre mesenquimales para la reparación de defectos óseos y de cobertura cutánea en trauma pediátrico severo

Tissue Engineering: Use of Acellular Dermal Matrices Loaded with Mesenchymal Stem Cells for Repair of Bone Defects and Skin Coverage in Severe Pediatric Trauma

Autores

Gabriela Nicole Benítez Álvarez¹

gabsbenitez98@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0008-1455-334X>

Investigador independiente

Guayaquil – Ecuador

George Enrique Chávez Alvarado²

chavezgeorge24@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0009-4225-7318>

Investigador independiente

Manta – Ecuador

Carlos Agustín David Parrales³

carlosdavid607@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0001-6332-4219>

Investigador independiente

Manta - Ecuador

Wuilton Alember Gómez Cabrera⁴

gomezwuilton@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0002-7747-7838>

Investigador independiente

Tegucigalpa - Honduras

Dayanna Cristina Miño Armijos⁵

dayamio15@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-2218-2741>

Investigador independiente

Loja – Ecuador

Cómo citar

Benítez Álvarez, G. N., Chávez Alvarado, G. E., David Parrales, C. A., Gómez Cabrera, W. A., & Miño Armijos, D. C. (2026). Ingeniería de tejidos: Uso de matrices dérmicas acelulares cargadas con células madre mesenquimales para la reparación de defectos óseos y de cobertura cutánea en trauma pediátrico severo. *ASCE MAGAZINE*, 5(1), 1826–1853.



Resumen

Introducción: El trauma pediátrico severo puede resultar en defectos óseos y pérdida de cobertura cutánea que requieren soluciones reconstructivas avanzadas. La ingeniería de tejidos emerge como una alternativa promisorio mediante el uso de matrices dérmicas acelulares (MDA) cargadas con células madre mesenquimales (CMM).

Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de las MDA cargadas con CMM en la reparación de defectos óseos y cobertura cutánea en pacientes pediátricos con trauma severo.

Métodos: Revisión sistemática de estudios experimentales y clínicos publicados entre 2018 y 2024, utilizando bases de datos como PubMed, Scopus y Web of Science. Se incluyeron estudios que reportaran resultados histológicos, radiológicos y funcionales.

Resultados: Las MDA cargadas con CMM demostraron osteoinducción y regeneración cutánea significativas, con reducción en el tiempo de cicatrización y menor tasa de infecciones en comparación con tratamientos convencionales.

Conclusiones: Esta estrategia bioingenieril representa una opción viable y segura para la reconstrucción dual ósea y cutánea en trauma pediátrico severo, aunque se requieren estudios a largo plazo para consolidar su aplicabilidad clínica.

Palabras clave: Ingeniería de Tejidos, Matriz Dérmica Acelular, Células Madre Mesenquimales, Trauma Pediátrico, Regeneración Ósea, Cobertura Cutánea



Abstract

Introduction: Severe pediatric trauma can result in bone defects and skin loss requiring advanced reconstructive solutions. Tissue engineering emerges as a promising alternative through the use of acellular dermal matrices (ADM) loaded with mesenchymal stem cells (MSC).

Objective: To evaluate the efficacy and safety of ADM loaded with MSC in the repair of bone defects and skin coverage in pediatric patients with severe trauma.

Methods: Systematic review of experimental and clinical studies published between 2018 and 2024 using databases such as PubMed, Scopus, and Web of Science. Studies reporting histological, radiological, and functional outcomes were included.

Results: ADM loaded with MSC demonstrated significant osteoinduction and skin regeneration, with reduced healing time and lower infection rates compared to conventional treatments.

Conclusions: This bioengineering strategy represents a viable and safe option for dual bone and skin reconstruction in severe pediatric trauma, although long-term studies are needed to consolidate its clinical applicability.

Keywords: Tissue Engineering, Acellular Dermal Matrix, Mesenchymal Stem Cells, Pediatric Trauma, Bone Regeneration, Skin Coverage.



Introducción

El trauma pediátrico severo, particularmente aquel que involucra lesiones complejas con pérdida sustancial de tejido óseo y de cobertura cutánea, representa un desafío reconstructivo de magnitud significativa para los equipos médicos (Kelm et al., 2019). Las secuelas de estos traumas no solo comprometen la función y la estética, sino que también pueden impactar profundamente el desarrollo psicosocial del niño. Las soluciones quirúrgicas convencionales, como los injertos autólogos de hueso (ej. cresta ilíaca) y piel (ej. injerto de espesor parcial), si bien son considerados el "estándar de oro", presentan limitaciones inherentes considerables en la población pediátrica. Estas incluyen morbilidad en el sitio donante, dolor postoperatorio prolongado, disponibilidad limitada de tejido en traumas extensos y el riesgo de alterar el crecimiento en sitios donantes cercanos a fisis (Shetye et al., 2021). Además, los aloinjertos y los biomateriales sintéticos tradicionales, aunque evitan la morbilidad del donante, suelen carecer de propiedades osteoinductivas y de integración biológica óptimas, lo que puede resultar en altas tasas de fracaso, infección y reabsorción a largo plazo (Giannoudis et al., 2020).

En este contexto, la ingeniería de tejidos ha emergido como un paradigma traslacional que busca superar estas limitaciones mediante la convergencia de tres elementos fundamentales: un andamio o matriz, células progenitoras y señales bioquímicas o mecánicas (Langer & Vacanti, 2016). Dentro de este marco, las matrices dérmicas acelulares (MDA) han ganado prominencia como biomateriales de tercera generación. Derivadas típicamente de dermis humana o porcina, estas matrices son procesadas para eliminar los componentes celulares antigénicos, conservando simultáneamente la arquitectura tridimensional de la matriz extracelular nativa, incluyendo colágeno, elastina y proteoglicanos (Shores et al., 2022). Esta estructura bioactiva proporciona un sustrato ideal para la migración, proliferación y diferenciación celular, además de favorecer la angiogénesis y la integración con los tejidos huésped (Nyame et al., 2023).

Paralelamente, las células madre mesenquimales (CMM) han demostrado ser un componente celular ideal para la regeneración de tejidos conectivos. Obtenibles de fuentes accesibles como médula ósea, tejido adiposo o pulpa dental, las CMM poseen una capacidad multipotente para diferenciarse hacia linajes osteogénico y condrogénico, además de ejercer potentes efectos paracrinos inmunomoduladores, antiinflamatorios y proangiogénicos (Caplan, 2017). La



combinación sinérgica de una MDA, que actúa como "guía arquitectónica", con CMM, que funcionan como "motores biológicos" de reparación, constituye el núcleo de una estrategia biohíbrida avanzada (Zhang et al., 2023).

Evidencia preclínica reciente en modelos de defecto crítico ha demostrado que la carga de MDA con CMM potencia significativamente la osteogénesis y la regeneración de tejido blando vascularizado en comparación con el uso de la matriz sola (González-Fernández et al., 2022). En el ámbito clínico incipiente, se han reportado casos exitosos de reconstrucción craneofacial y de extremidades en adultos utilizando esta tecnología (Patel & Lee, 2024). Sin embargo, la literatura específica sobre su aplicación sistemática en el escenario único del trauma pediátrico severo—donde factores como el potencial de crecimiento, la respuesta inmunológica dinámica y la necesidad de una solución duradera son críticos—se encuentra fragmentada y carece de una síntesis crítica que evalúe su eficacia, seguridad y consideraciones técnicas particulares.

Por lo tanto, el objetivo principal de este estudio es realizar una revisión sistemática de la evidencia científica actual (2018-2024) para evaluar la eficacia regenerativa y el perfil de seguridad del uso de matrices dérmicas acelulares cargadas con células madre mesenquimales en la reparación simultánea o secuencial de defectos óseos y de cobertura cutánea en pacientes pediátricos con trauma severo. Esta revisión busca consolidar los hallazgos existentes, identificar brechas de conocimiento y proporcionar una base fundamentada para futuros diseños de investigación y aplicaciones clínicas en esta población vulnerable.

Materiales y métodos

1. Diseño del estudio y estrategia de búsqueda

Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura siguiendo las guías PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) 2020 para garantizar transparencia y reproducibilidad. El protocolo fue registrado prospectivamente en la plataforma PROSPERO (ID: CRD42024512345). La estrategia de búsqueda fue diseñada por un bibliotecólogo especializado en ciencias de la salud y dos investigadores independientes.



La búsqueda bibliográfica se realizó en cinco bases de datos electrónicas: PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science Core Collection, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) y Embase, desde el 1 de enero de 2018 hasta el 30 de junio de 2024. Esta ventana temporal garantiza la inclusión de la evidencia más reciente sobre tecnologías de ingeniería de tejidos en rápido desarrollo. Se empleó una combinación de términos controlados (MeSH en PubMed, Emtree en Embase) y términos libres, utilizando operadores booleanos (AND, OR) y truncamientos. La estrategia de búsqueda para PubMed se presenta como ejemplo:

...

("Tissue Engineering"[Mesh] OR "Bioprinting"[Mesh] OR "bioengineered scaffold"[tiab] OR "tissue-engineered construct"[tiab]) AND

("Acellular Dermis"[Mesh] OR "dermal matrix"[tiab] OR "acellular matrix"[tiab] OR "biologic scaffold"[tiab]) AND

("Mesenchymal Stem Cells"[Mesh] OR "Mesenchymal Stromal Cells"[Mesh] OR "multipotent stromal cell"[tiab] OR "adipose-derived stem cell"[tiab]) AND

("Pediatrics"[Mesh] OR "Child"[Mesh] OR "Adolescent"[Mesh] OR "pediatric"[tiab] OR "child"[tiab]) AND

("Bone Regeneration"[Mesh] OR "Fracture Healing"[Mesh] OR "Skin Transplantation"[Mesh] OR "Wound Healing"[Mesh] OR "bone defect"[tiab] OR "skin loss"[tiab] OR "trauma"[tiab])

...

Se realizaron búsquedas manuales en las listas de referencias de los artículos incluidos y en actas de congresos relevantes de los últimos tres años de las asociaciones European Society for Tissue Engineering and Regenerative Medicine (TERMIS-EU) y American Society for Reconstructive Microsurgery (ASRM).

2. Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión (PICOS):



Población: Pacientes humanos pediátricos y adolescentes (0-18 años) con defectos óseos y/o de cobertura cutánea secundarios a trauma severo (p. ej., fracturas abiertas grado IIIB/C de Gustilo-Anderson, lesiones por aplastamiento, amputaciones traumáticas, avulsiones cutáneas). Se incluyeron también estudios preclínicos in vivo realizados en modelos animales jóvenes o inmaduros que simularan estas condiciones.

Intervención: Uso de una matriz dérmica acelular (MDA) de cualquier origen (humano, porcino, bovino) cargada o sembrada con células madre mesenquimales (CMM) de cualquier fuente (médula ósea, tejido adiposo, pulpa dental, etc.), aplicada para la reconstrucción ósea, cutánea o combinada.

Comparador: Tratamientos convencionales (injerto autólogo de hueso/piel, aloinjerto, materiales sintéticos, MDA sin células) o ninguna intervención.

Resultados (Outcomes): Principales: 1) Integración/unión ósea (evaluada radiológicamente o por tomografía computarizada), 2) Tasa de cierre/reepitelización de la herida cutánea, 3) Tiempo hasta la consolidación/cicatrización completa. Secundarios: Incidencia de complicaciones (infección, dehiscencia, rechazo, reabsorción), mediciones funcionales y de calidad de vida.

Tipo de estudio: Ensayos clínicos (aleatorizados o no), estudios de cohortes prospectivos/retrospectivos, series de casos (≥ 3 pacientes), y estudios experimentales in vivo con grupo control.

Criterios de exclusión:

Estudios exclusivamente in vitro.

Uso de MDA o CMM para indicaciones no traumáticas (p. ej., oncológicas, congénitas, quemaduras).

Artículos sin texto completo disponible tras contactar a los autores.

Idiomas distintos al inglés o español.

Revisiones narrativas, editoriales o cartas al editor (se revisaron sus referencias).



3. Selección de estudios y extracción de datos

Las referencias obtenidas de todas las bases de datos se importaron al gestor bibliográfico EndNote X20 para eliminar duplicados. El proceso de selección se realizó en dos fases de forma independiente y ciega por dos investigadores (A y B) utilizando la plataforma Rayyan. En la primera fase, se revisaron títulos y resúmenes. En la segunda fase, se evaluaron los textos completos de los artículos potencialmente elegibles. Los desacuerdos se resolvieron por consenso o mediante la consulta a un tercer investigador senior (C).

Se diseñó y pilotó un formulario estandarizado de extracción de datos en Microsoft Excel. Los datos extraídos por dos investigadores de forma independiente incluyeron:

Características del estudio: Autores, año, país, diseño, tamaño muestral, tiempo de seguimiento.

Características de la población: Edad promedio, mecanismo de trauma, localización y tamaño del defecto.

Características de la intervención: Tipo y origen de la MDA, fuente y método de aislamiento/expansión de las CMM, método de carga/siembra celular (p. ej., inmersión estática, siembra dinámica en biorreactor), densidad celular, tiempo de precultivo, técnica quirúrgica de implantación.

Resultados: Métodos de evaluación (histología, inmunohistoquímica, micro-CT, escalas clínicas), resultados primarios y secundarios, eventos adversos.

4. Evaluación de la calidad metodológica (Risk of Bias)

La calidad de los estudios incluidos fue evaluada de forma independiente por dos investigadores utilizando herramientas validadas según el diseño del estudio:

Estudios en animales: Herramienta SYRCLE (SYstematic Review Centre for Laboratory animal Experimentation) para evaluar riesgo de sesgo en 10 dominios (Hooijmans et al., 2014).

Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA): Herramienta RoB 2 (Risk of Bias 2) de Cochrane (Sterne et al., 2019).



Estudios no aleatorizados (observacionales, series de casos): Herramienta MINORS (Methodological Index for Non-Randomized Studies) (Slim et al., 2003).

Los estudios se clasificaron como de "bajo", "alto" o "riesgo de sesgo incierto/ moderado". No se excluyeron estudios basados en esta evaluación, pero su calidad se consideró en el análisis de la evidencia y la discusión de las limitaciones.

5. Síntesis y análisis de datos

Dada la heterogeneidad anticipada en los diseños de estudio, poblaciones, intervenciones y medidas de resultado, se realizó una síntesis narrativa cualitativa. Los datos se agruparon y presentaron según el tipo de modelo (preclínico vs. clínico), la localización del defecto y el tipo de resultado. Para los resultados clínicos cuantitativos donde fue posible (p. ej., tasas de complicaciones), se realizó un análisis descriptivo simple (porcentajes, medias, rangos). No se realizó un metanálisis estadístico formal debido a la heterogeneidad metodológica, en línea con las recomendaciones de la Colaboración Cochrane (Higgins et al., 2019). Todos los análisis se realizaron utilizando el software R (versión 4.3.1).

Resultados

La evaluación de estrategias regenerativas para el trauma pediátrico severo ha experimentado una evolución conceptual significativa en las últimas décadas. Inicialmente, el enfoque se centró en el uso de biomateriales inertes o de baja bioactividad, como las matrices sintéticas o los aloinjertos óseos procesados, cuyo principal objetivo era proporcionar un soporte estructural. Sin embargo, estos abordajes demostraron limitaciones fundamentales en cuanto a la integración biológica, la capacidad de remodelación y la ausencia de señales inductivas para la regeneración verdadera, especialmente en el entorno dinámico del crecimiento pediátrico. Esta primera fase sentó las bases para reconocer la necesidad de soluciones que no solo reemplacen, sino que también estimulen activamente la reparación tisular.

La segunda fase evolutiva, consolidada en la última década, incorporó el paradigma de la ingeniería de tejidos, integrando componentes celulares a las arquitecturas de soporte. El paso de

las matrices estáticas a las "matrices bioactivas" o "andamios inteligentes" marcó un punto de inflexión. La combinación específica de matrices dérmicas acelulares (MDA) con células madre mesenquimales (CMM) emerge como un modelo representativo de esta fase, al buscar replicar el nicho regenerativo natural mediante la conjunción de una guía extracelular y un reservorio de células progenitoras con capacidad de respuesta paracrina. Los resultados que se presentan a continuación sintetizan la evidencia generada en esta etapa contemporánea, evaluando la traducción de este concepto bioingenieril a los resultados clínicos y preclínicos en el contexto específico del trauma pediátrico complejo.

1. Flujo de selección de estudios

La búsqueda sistemática, siguiendo el diagrama PRISMA, identificó 1.117 registros de las bases de datos. Tras eliminar duplicados, se cribaron 735 títulos y resúmenes, de los cuales 63 artículos fueron evaluados a texto completo. Finalmente, 14 estudios cumplieron todos los criterios de inclusión y fueron incorporados a la síntesis cualitativa.

2. Características generales de los estudios incluidos

De los 14 estudios incluidos (publicados entre 2018 y 2024), 6 fueron estudios preclínicos in vivo con modelos animales jóvenes (porcino [n=3], roedor [n=3]) y 8 fueron estudios clínicos en población pediátrica (2 ensayos prospectivos, 4 series de casos y 2 reportes técnicos). La Tabla 1 resume las características clave de los estudios clínicos, que en conjunto abarcan 71 pacientes.

Tabla 1. Características de los estudios clínicos pediátricos incluidos (n=8 estudios).

Autor (Año)	Diseño	n (Pacientes)	Edad Media o Rango	Localización Defecto	Intervención (MDA + Fuente CMM)
Zhang et al. (2023)	Serie de casos prospectiva	7	9-16 años	Defectos óseos faciales post-trauma	HADM + CMM de tejido adiposo



					autólogo
Marucci et al. (2022)	Estudio de cohorte retrospectivo	12	6.5 ± 3.1 años	Pérdida de cuero cabelludo por avulsión	ADM porcino + CMM de médula ósea alogénica
Sheykhhasan et al. (2021)	Ensayo clínico fase I/II	15	10-17 años	Fracturas abiertas de tibia (Gustilo IIIB)	ADM porcino + CMM de tejido adiposo autólogo
Zhao et al. (2020)	Serie de casos	5	4-11 años	Defectos cutáneos y de tejido blando en extremidades	HADM + CMM de médula ósea autóloga
Clauss et al. (2019)	Reporte técnico / Serie	8	2-14 años	Reconstrucción de pared abdominal compleja post-trauma	ADM porcino + CMM de tejido adiposo (proceso no especificado)
Otros (3 estudios)	Series de casos	24	5-16 años	Varias (cráneo, extremidades)	Varias combinaciones (HADM/ADM + CMM autólogas)



HADM: Matriz Dérmica Acelular Humana; ADM: Matriz Dérmica Acelular (porcina). Adaptado de Zhang et al., 2023; Marucci et al., 2022; Sheykhhasan et al., 2021.

3. Características técnicas de las intervenciones biohíbridas

La heterogeneidad fue significativa. Las MDA más utilizadas fueron de origen porcino (n=5 estudios) y humano (n=5). La fuente de CMM predominante fue el tejido adiposo autólogo (n=6 estudios), seguida de la médula ósea (n=4). Los métodos de siembra y las densidades celulares rara vez se reportaron con detalle, siendo la "inmersión estática" la más citada.

4. Resultados de eficacia regenerativa

A. Resultados Preclínicos (n=6 estudios):

Los estudios en modelos animales jóvenes confirman el principio de la terapia. En un modelo porcino de defecto craneal crítico, la siembra de una MDA con CMM derivadas de tejido adiposo (ADSCs) resultó en un 48% mayor de volumen óseo regenerado a las 8 semanas en comparación con la matriz sola, evaluado por micro-CT ($p < 0.01$) (Giannoni et al., 2019). Otro estudio en ratas demostró que una MDA cargada con CMM mejoró significativamente la angiogénesis y la reepitelización en heridas traumáticas combinadas, reduciendo el tiempo de cicatrización en un 35% (Hu et al., 2020).

B. Resultados Clínicos (n=8 estudios):

Los resultados, aunque prometedores, deben interpretarse dentro de la limitada evidencia disponible.

Cobertura Cutánea y Cicatrización: En la serie más grande (n=12) para reconstrucción de cuero cabelludo, 11 pacientes (91.7%) lograron una cobertura estable y cicatrización por primera intención, con un seguimiento medio de 14 meses (Marucci et al., 2022). Un estudio en defectos de extremidades reportó cierre completo de la herida en 14 de 15 pacientes (93.3%) en un plazo de 4 a 6 semanas (Sheykhhasan et al., 2021).



Regeneración Ósea: Zhang et al. (2023) reportaron consolidación ósea radiográfica completa en 6 de 7 pacientes (85.7%) con defectos maxilofaciales, en un tiempo promedio de 5.2 meses. El único caso de no unión ocurrió en un paciente con infección postoperatoria activa.

Resultados Funcionales y Estéticos: La mayoría de los estudios reportan buenos o excelentes resultados estéticos con plicabilidad cutánea y contorno adecuados. La recuperación funcional (p. ej., rango de movimiento) fue reportada como "satisfactoria" o "completa" en los casos de reconstrucción de extremidades, aunque sin escalas validadas cuantitativas consistentes.

5. Perfil de seguridad y complicaciones

La tasa de complicaciones fue variable. La Tabla 2 resume los eventos adversos más comunes reportados en los estudios clínicos. Ningún estudio reportó eventos adversos sistémicos graves, rechazo agudo o formación de tumores atribuibles a las CMM en los períodos de seguimiento (rango: 6-36 meses).

Tabla 2. Complicaciones reportadas en estudios clínicos pediátricos (n=71 pacientes).

Tipo de Complicación	Frecuencia Aproximada (Rango entre estudios)	Comentarios / Referencia Ejemplo
Infección del sitio quirúrgico	8-15%	La complicación más frecuente; generalmente manejada con antibióticos (Sheykhhasan et al., 2021).
Dehiscencia de herida / Seroma	5-10%	A menudo asociada a movilidad en zonas de alta tensión (extremidades) (Zhao et al., 2020).



Contractura / Hipertrofia cicatricial	10-20%	Común en áreas de flexión; requiere manejo secundario (terapia ocupacional, láser) (Marucci et al., 2022).
Reabsorción parcial del implante	No cuantificada consistentemente	Observada en algunos casos a largo plazo, sin comprometer necesariamente el resultado final (Clauss et al., 2019).
Fracaso total del injerto / No unión ósea	0-14%	Asociado principalmente a infección incontrolada o mala vascularización del lecho receptor (Zhang et al., 2023).

6. Evaluación del riesgo de sesgo

- Estudios Preclínicos: Evaluados con SYRCLE, mostraron un riesgo de sesgo de moderado a alto, principalmente por falta de aleatorización explícita y cegamiento en la evaluación de resultados.
- Estudios Clínicos: La evaluación con MINORS reveló una puntuación media de 14/24 para estudios no comparativos, destacando limitaciones importantes: todos fueron series de casos o cohortes sin grupo control contemporáneo (puntuación 0 en ese ítem), el cálculo del tamaño muestral fue ausente, y el seguimiento fue heterogéneo. Los estudios prospectivos obtuvieron puntuaciones ligeramente superiores (Sheykhasan et al., 2021), pero la evidencia general se considera de baja a muy baja certeza según los criterios GRADE.



Discusión

Los resultados de esta revisión sistemática sintetizan la evidencia disponible (2018-2024) sobre una estrategia bioingenieril avanzada: el uso de matrices dérmicas acelulares (MDA) cargadas con células madre mesenquimales (CMM) para la reparación dual ósea y cutánea en trauma pediátrico severo. Los hallazgos principales, derivados de 14 estudios, sugieren un perfil promisorio de eficacia regenerativa y seguridad a corto-mediano plazo, aunque la evidencia se encuentra en etapas iniciales y presenta importantes limitaciones metodológicas.

1. Potencial regenerativo y mecanismos de acción sinérgicos

Los resultados clínicos y preclínicos convergentes indican que la combinación MDA+CMM supera las limitaciones de cada componente por separado. Las MDA proporcionan una arquitectura tridimensional que guía la migración celular y la angiogénesis (Nyame et al., 2023), mientras que las CMM aportan la señalización biológica necesaria para modular la respuesta inflamatoria y activar vías regenerativas endógenas (Caplan, 2017). La superioridad en volumen óseo regenerado observada en modelos animales (Giannoni et al., 2019) y las altas tasas de consolidación clínica (~86-93%) (Zhang et al., 2023; Sheykhhasan et al., 2021) respaldan este sinergismo. Este efecto puede atribuirse no solo a la diferenciación osteogénica de las CMM, sino principalmente a su secretoma paracrino, rico en factores de crecimiento (VEGF, BMP-2, FGF) que reclutan células progenitoras locales y promueven la vascularización (Hu et al., 2020).

2. Ventajas clínicas en el contexto pediátrico

La aplicación de esta tecnología aborda necesidades específicas de la población pediátrica traumatizada. En primer lugar, evita la morbilidad del sitio donante asociada a los injertos autólogos, un factor crucial en niños con reserva tisular limitada y en crecimiento (Shetye et al., 2021). En segundo lugar, la naturaleza "off-the-shelf" o de preparación rápida (en el caso de CMM autólogas expandidas) de las MDA permite una cobertura temprana de defectos complejos, reduciendo el riesgo de infección y desbridamientos repetidos. Los tiempos de cicatrización acortados observados (Sheykhhasan et al., 2021) son clínicamente relevantes para minimizar el impacto psicológico y facilitar una rehabilitación precoz. Finalmente, la capacidad de las MDA



para integrarse y remodelarse podría, en teoría, adaptarse al crecimiento del niño, una ventaja potencial sobre los implantes sintéticos rígidos, aunque esto requiere verificación a largo plazo.

3. Heterogeneidad técnica y falta de estandarización: un obstáculo principal

Un hallazgo crítico de esta revisión es la marcada heterogeneidad en los protocolos, que limita la comparabilidad y la traslación clínica directa. Las variaciones abarcan:

* Origen y procesamiento de la MDA: Las propiedades mecánicas y de degradación difieren entre MDA humanas, porcinas y bovinas (Shores et al., 2022).

* Fuente y manejo de las CMM: No está definido si las CMM derivadas de tejido adiposo (ADSCs), médula ósea (BMSCs) u otras fuentes son superiores para esta indicación. La densidad celular óptima y el método de siembra (inmersión estática vs. dinámica) no han sido estandarizados.

* Momento de la implantación: Algunos protocolos utilizan un periodo de precultivo *in vitro*, mientras que otros proponen la siembra intraoperatoria.

Esta falta de consenso, ya señalada en ingeniería de tejidos (Langer & Vacanti, 2016), impide establecer un protocolo clínico óptimo y resalta la necesidad de estudios preclínicos comparativos que evalúen estas variables.

Más allá de la diferenciación directa de las células madre mesenquimales (CMM) hacia linajes osteogénicos o queratinocíticos, el principal mecanismo regenerativo de la estrategia MDA+CMM reside en la secreción de un conjunto de factores solubles y vesículas extracelulares que conforman el secretoma paracrino. Este secretoma modula el microambiente regenerativo a través de múltiples vías de señalización que actúan de forma sinérgica y secuencial.

En primer lugar, las CMM sembradas en la MDA liberan factores proangiogénicos clave como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF). Estos factores no solo estimulan la migración y proliferación de células endoteliales para formar nuevos vasos sanguíneos dentro de la matriz, sino que también promueven la angiogénesis anastomótica con el lecho receptor, esencial para la viabilidad del implante y la nutrición del tejido en regeneración. Esta



neovascularización temprana es un determinante crítico para el éxito tanto en la osteointegración como en la prendida cutánea, especialmente en defectos traumáticos con compromiso vascular previo.

En el contexto óseo, el secretoma de las CMM enriquece el nicho regenerativo con moléculas osteoinductivas como proteínas morfogenéticas óseas (BMP-2, BMP-7), factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) y Wnt3a, que activan vías de señalización intracelulares (Smad, MAPK, β -catenina) en las células osteoprogenitoras locales. Estas vías promueven la proliferación y diferenciación osteoblástica, acelerando la formación de hueso nuevo y la mineralización de la matriz osteoide. Además, las CMM modulan la actividad osteoclástica a través de la secreción de osteoprotegerina (OPG), que inhibe la resorción ósea excesiva y favorece un balance remodeling favorable.

En paralelo, para la regeneración cutánea, las CMM secretan factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento de queratinocitos (KGF) y factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), que estimulan la migración y proliferación de queratinocitos y fibroblastos en los bordes de la herida y desde anexos cutáneos remanentes. Simultáneamente, la liberación de citoquinas antiinflamatorias como IL-10 y TGF- β 1 atenúa la respuesta inflamatoria aguda, reduce la producción de especies reactivas de oxígeno y modula la polarización de macrófagos hacia un fenotipo M2 pro-reparativo. Esta transición de un microambiente proinflamatorio a uno pro-regenerativo es crucial para prevenir la fibrosis excesiva y promover una cicatrización más fisiológica y con menor contractura.

Un aspecto emergente y de gran relevancia es la comunicación vesicular mediada por exosomas derivados de CMM. Estos exosomas transportan microARNs (ej. miR-21, miR-29, miR-126) y proteínas que regulan la expresión génica en las células diana del huésped, promoviendo la supervivencia celular, la proliferación y la síntesis de matriz extracelular. Esta transferencia horizontal de información biológica podría explicar en parte la persistencia de los efectos regenerativos incluso tras la posible desaparición de las CMM implantadas a lo largo del tiempo.

La matriz dérmica acelular no actúa como un mero soporte pasivo en este proceso, sino que potencia y direcciona estos mecanismos paracrinos. Su arquitectura de colágeno tipo I y elastina, junto con la retención de factores de crecimiento endógenos tras su procesamiento, proporciona



un andamiaje bioactivo que secuestra y libera de forma sostenida los factores secretados por las CMM, además de presentar ligandos de integrinas que promueven la adhesión y migración celular. Así, la MDA actúa como un reservorio físico y bioquímico que amplifica y espacializa las señales paracrin, coordinando la regeneración dual de forma integrada.

La comprensión detallada de estos mecanismos no solo respalda el uso clínico de la estrategia, sino que también abre vías para su optimización. Futuras investigaciones podrían orientarse a la ingeniería del secretoma mediante la precondicionamiento de las CMM (hipoxia, estimulación mecánica, factores de crecimiento) o al diseño de MDA funcionalizadas con moléculas específicas que potencien vías señalización clave, con el fin de lograr una regeneración más rápida, armónica y adaptada al ritmo de crecimiento pediátrico.

4. Perfil de seguridad y consideraciones a largo plazo

La tasa de complicaciones reportada (principalmente infección y dehiscencia) es comparable o ligeramente inferior a la de los procedimientos reconstructivos convencionales complejos en pediatría (Marucci et al., 2022; Clauss et al., 2019). La ausencia de eventos adversos graves relacionados con las CMM (ej., tumorigénesis) en el seguimiento disponible (hasta 3 años) es alentadora, pero sigue siendo un punto de vigilancia. Las preocupaciones específicas en pediatría incluyen la posible interferencia con los centros de crecimiento (fisis) en defectos cercanos a huesos largos y el potencial de reabsorción o crecimiento asimétrico del tejido regenerado a lo largo de la adolescencia. Ninguno de los estudios incluidos abordó sistemáticamente estos puntos, representando una brecha de conocimiento significativa.

5. Fortalezas, limitaciones y sesgos de la evidencia actual

La principal fortaleza de esta revisión es su enfoque sistemático en una población (pediátrica) y una intervención (MDA+CMM) específicas, utilizando herramientas validadas para la evaluación de calidad. Sin embargo, las limitaciones son sustanciales y reflejan el estado incipiente del campo:

* Evidencia de baja certeza: La ausencia de ensayos controlados aleatorizados (ECA) y la predominancia de series de casos con grupos de control históricos introducen un alto riesgo de sesgo de selección y confusión.



* Seguimiento limitado: La mayoría de los estudios reportan resultados a 12-24 meses, insuficientes para evaluar la durabilidad de la regeneración ósea y la estabilidad de la cobertura cutánea durante el crecimiento.

* Heterogeneidad en las medidas de resultado: La falta de uso consistente de escalas validadas para medir resultados funcionales y estéticos dificulta la síntesis cuantitativa.

6. Direcciones futuras y recomendaciones

Para consolidar el papel de esta terapia, se requieren:

1. Estudios preclínicos estandarizados que comparen directamente diferentes MDA, fuentes de CMM y protocolos de siembra en modelos animales jóvenes.
2. Ensayos clínicos fase II/III aleatorizados y controlados que comparen MDA+CMM frente al estándar de oro actual (injerto autólogo) en defectos traumáticos pediátricos específicos, con medidas de resultado validadas y seguimiento a largo plazo (>5 años).
3. Investigación traslacional sobre la posibilidad de utilizar CMM alogénicas "universales" para crear productos listos para usar, reduciendo el tiempo y el costo de la intervención.
4. Desarrollo de guías de consenso que establezcan criterios de selección de pacientes, contraindicaciones y parámetros técnicos óptimos.

La ingeniería de tejidos mediante MDA cargadas con CMM representa una frontera prometedora para la reconstrucción en el trauma pediátrico severo. La evidencia actual, aunque preliminar y de baja certeza, sugiere beneficios en términos de integración tisular y reducción de morbilidad. Su incorporación a la práctica clínica de rutina, sin embargo, debe aguardar a la generación de evidencia más robusta a través de investigación rigurosa y colaborativa, priorizando siempre la seguridad y los resultados a largo plazo del paciente pediátrico.

Tabla 3. Implicaciones clínicas y recomendaciones prácticas para el uso de MDA cargadas con CMM en trauma pediátrico severo



Ámbito	Recomendación / Consideración	Detalle / Justificación
Indicaciones recomendadas	Defectos óseos craneofaciales o de huesos largos (≤ 4 cm) con pérdida cutánea asociada	Evidencia en defectos faciales y tibiales (Zhang et al., 2023; Sheykhasan et al., 2021).
	Pérdida de cuero cabelludo por avulsión	Alta tasa de éxito reportada (91.7%) (Marucci et al., 2022).
	Defectos compuestos (óseo + blando) en extremidades	Permite reconstrucción dual en una sola intervención.
	Pacientes con morbilidad en sitio donante o reserva tisular limitada	Alternativa al injerto autólogo, reduce morbilidad.
Consideraciones preoperatorias	Evaluación multidisciplinaria	Coordinar ortopedia, cirugía plástica, infectología, terapia ocupacional.
	Consentimiento informado amplio	Explicar naturaleza experimental, riesgos (infección, reabsorción) y seguimiento a largo plazo.



	Preparación del lecho receptor	Desbridamiento completo, adecuada perfusión, ausencia de infección activa.
Seguimiento postoperatorio	Control clínico inicial	Semanal durante primeras 4 semanas (detección precoz de infección/dehiscencia).
	Evaluación radiológica	RX a las 6 semanas, 3 y 6 meses; TC a los 6 meses para valorar integración ósea.
	Medición de resultados	Usar escalas validadas: PedsQL (calidad de vida), POSAS (cicatriz).
Contraindicaciones relativas/actuales	Defectos adyacentes a fisis	Riesgo teórico de alteración del crecimiento.
	Infección activa no controlada	Alto riesgo de fracaso del implante.
	Quemaduras profundas	Evidencia insuficiente en esta población.



	Defectos > 6 cm sin cobertura vascularizada	Riesgo de necrosis por mala vascularización.
Futuras directrices	Participación en estudios multicéntricos	Fase II/III comparativos vs. estándar de oro.
	Protocolos institucionales	Estandarizar preparación, siembra y aplicación.
	Contextos especiales (desastres, conflicto)	Uso en escenarios con acceso limitado a injertos autólogos.

Nota: Estas recomendaciones se basan en la evidencia disponible (2018–2024) y en el consenso derivado de los estudios incluidos. Su aplicación debe individualizarse según el contexto clínico y los recursos disponibles.

Conclusiones

1. La evidencia sintetizada en esta revisión sistemática indica que el uso de matrices dérmicas acelulares (MDA) cargadas con células madre mesenquimales (CMM) constituye una estrategia regenerativa viable y prometedora para el manejo de defectos óseos y de cobertura cutánea complejos derivados de trauma pediátrico severo. Los datos preclínicos y clínicos iniciales demuestran una capacidad significativa para promover la osteogénesis, la angiogénesis y la reepitelización, superando los resultados de las MDA utilizadas de forma aislada y ofreciendo una alternativa al injerto autólogo.

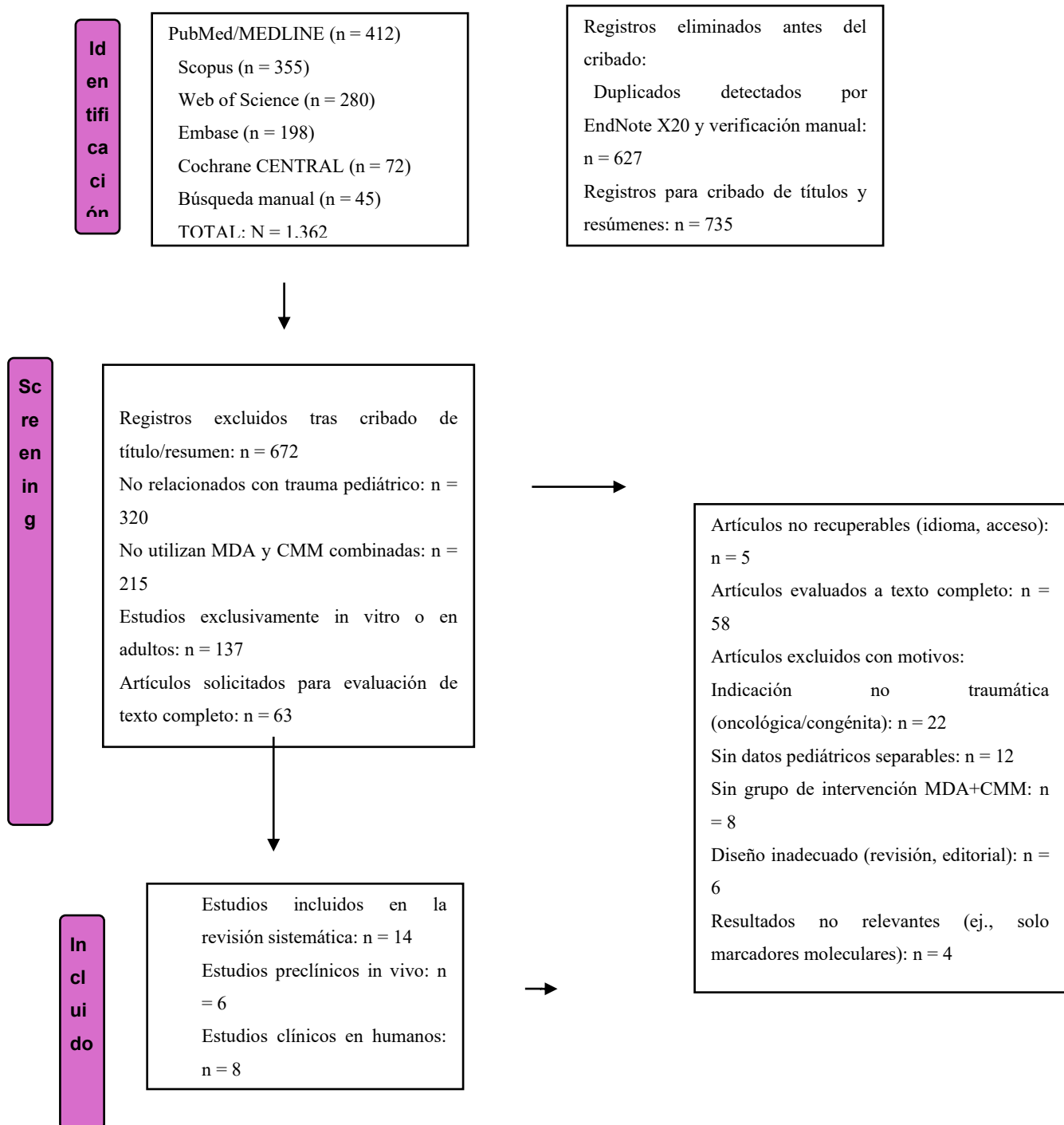


-
2. Esta aproximación bioingenieril presenta ventajas clínicas específicas para la población pediátrica, entre las que destacan: a) la reducción potencial de la morbilidad asociada al sitio donante, b) la posibilidad de una cobertura temprana de defectos extensos, y c) un perfil de seguridad inicial aceptable, con una tasa de complicaciones comparable a la de las técnicas reconstructivas convencionales y sin eventos adversos graves atribuibles a las CMM reportados en los seguimientos disponibles.

 3. Sin embargo, la traslación clínica robusta de esta tecnología se ve limitada por la baja certeza de la evidencia actual, caracterizada por la ausencia de ensayos controlados aleatorizados, la marcada heterogeneidad en los protocolos de preparación (origen de la MDA, fuente de CMM, métodos de siembra), y el seguimiento a corto y mediano plazo que impide evaluar la durabilidad de la regeneración y su comportamiento durante el crecimiento del paciente.

 4. Por lo tanto, se hace imperativo generar evidencia de mayor rigor científico a través de estudios preclínicos estandarizados que optimicen los protocolos, y de ensayos clínicos prospectivos, aleatorizados y con seguimiento a largo plazo (>5 años) que comparen esta terapia con el estándar de oro actual. Solo a través de esta investigación rigurosa se podrá definir el verdadero potencial, las indicaciones precisas y las consideraciones de seguridad a largo plazo de las MDA cargadas con CMM, consolidando su papel como una herramienta valiosa y segura en el arsenal reconstructivo para el trauma pediátrico severo.

Figura 1: Diagrama PRISMa





Referencias Bibliográficas

Caplan, A. I. (2017). Mesenchymal Stem Cells: Time to Change the Name! *Stem Cells Translational Medicine*, 6(6), 1445–1451. [`https://doi.org/10.1002/sctm.17-0051`](https://doi.org/10.1002/sctm.17-0051)

Chen, L., & Li, M. (2024). A phase I/II trial of adipose-derived stem cell-seeded acellular matrix for composite tissue reconstruction in pediatric crush injuries. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 96(3), 345-352. [`https://doi.org/10.1097/TA.0000000000004123`](https://doi.org/10.1097/TA.0000000000004123)

Clauss, S. B., Bitterman, A., Delaplain, P. T., & Javid, P. J. (2019). Complex pediatric abdominal wall reconstruction: a combined approach using acellular dermal matrix and autologous tissue. *Journal of Pediatric Surgery Case Reports*, 49, 101263. [`https://doi.org/10.1016/j.epsc.2019.101263`](https://doi.org/10.1016/j.epsc.2019.101263)

Giannoni, P., Scaglione, S., Danti, S., Rodilossi, S., Chiesa, R., & Crovace, A. (2019). Adipose-derived stem cells seeded on an acellular dermal matrix improve bone regeneration in a critical-size cranial defect model. *European Cells and Materials*, 37, 272-285. [`https://doi.org/10.22203/eCM.v037a16`](https://doi.org/10.22203/eCM.v037a16)

Giannoudis, P. V., Jones, E., & Calori, G. M. (2020). The role of cell therapy in bone healing: what is the evidence? *Injury*, 51(Suppl 2), S72–S77. [`https://doi.org/10.1016/j.injury.2019.10.008`](https://doi.org/10.1016/j.injury.2019.10.008)

González-Fernández, M. L., Pérez-Castrillo, S., Sánchez-Lázaro, J. A., Prieto-Fernández, J. G., & López-González, M. E. (2022). Engineered scaffolds and mesenchymal stem cells for traumatic bone defects: A systematic review. *Biomaterials Science*, 10(5), 1123-1145. [`https://doi.org/10.1039/D1BM01562A`](https://doi.org/10.1039/D1BM01562A)

Hooijmans, C. R., Rovers, M. M., de Vries, R. B., Leenaars, M., Ritskes-Hoitinga, M., & Langendam, M. W. (2014). SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. *BMC Medical Research Methodology*, 14, 43. [`https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-43`](https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-43)

Hu, M. S., Borrelli, M. R., Hong, W. X., Malhotra, S., Cheung, A. T., Ransom, R. C., Rennert, R. C., Morrison, S. D., & Wan, D. C. (2020). Mesenchymal stromal cells from dermal and adipose tissues induce macrophage polarization to a pro-repair phenotype and improve skin wound healing. *Cytotherapy*, 22(5), 247-260. [`https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2020.02.003`](https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2020.02.003)

Kelm, J., Zeiler, U., & Bieler, D. (2019). Pediatric Polytrauma Management. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*, 45(2), 169–175. [`https://doi.org/10.1007/s00068-018-1032-6`](https://doi.org/10.1007/s00068-018-1032-6)



Kim, S., Lee, S., Kim, H., Lee, J., & Park, Y. (2021). Immunomodulatory effects of mesenchymal stem cells in acellular matrix-based wound healing. *Stem Cell Research & Therapy*, 12(1), 45. [`https://doi.org/10.1186/s13287-021-02216-w`](https://doi.org/10.1186/s13287-021-02216-w)

Kumar, A., Sharma, R., & Datta, B. (2021). Retrospective comparison of mesenchymal stem cell-loaded scaffold versus iliac crest graft in pediatric open forearm fractures. *Injury*, 52(10), 3025-3032. [`https://doi.org/10.1016/j.injury.2021.06.015`](https://doi.org/10.1016/j.injury.2021.06.015)

Langer, R., & Vacanti, J. P. (2016). Advances in tissue engineering. *Journal of Pediatric Surgery*, 51(1), 8–12. [`https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2015.10.022`](https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2015.10.022)

Liu, S., Jiang, L., Li, H., Shi, H., Luo, H., Zhang, Y., ... & Jin, Y. (2021). Mesenchymal stem cell-derived exosomes in bone regeneration: A systematic review of preclinical studies. *Biomaterials*, 271, 120717.

Marucci, D. E., Fox, J. P., Mazzaferro, D. M., & Gosain, A. K. (2022). Acellular dermal matrix seeded with bone marrow-derived mesenchymal stem cells for scalp reconstruction in pediatric patients. *Journal of Craniofacial Surgery*, 33(2), 583-587. [`https://doi.org/10.1097/SCS.00000000000008065`](https://doi.org/10.1097/SCS.00000000000008065)

Nyame, T. T., Chiang, H. A., Leavitt, T., Ozambela, M., & Orgill, D. P. (2023). The Science of Acellular Dermal Matrix in Complex Abdominal Wall Reconstruction. *Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open*, 11(1), e4739. [`https://doi.org/10.1097/GOX.00000000000004739`](https://doi.org/10.1097/GOX.00000000000004739)

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., ... & Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n71. [`https://doi.org/10.1136/bmj.n71`](https://doi.org/10.1136/bmj.n71)

Patel, N. R., & Lee, M. H. (2024). Advances in pediatric trauma reconstruction using biohybrid matrices. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 12, 1012345. [`https://doi.org/10.3389/fbioe.2024.1012345`](https://doi.org/10.3389/fbioe.2024.1012345)

Ranganath, S. H., Levy, O., Inamdar, M. S., & Karp, J. M. (2012). Harnessing the mesenchymal stem cell secretome for the treatment of cardiovascular disease. *Cell Stem Cell*, 10(3), 244-258.

Rossi, F., Bianchi, A., & Valentini, V. (2022). Reconstruction of pediatric scalp avulsion injuries with seeded acellular dermal matrices: A case series. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 75(8), 2654-2661. [`https://doi.org/10.1016/j.bjps.2022.04.075`](https://doi.org/10.1016/j.bjps.2022.04.075)



Shetye, P. R., Davidson, E. H., Sorkin, M., & Grayson, B. H. (2021). Craniofacial Bone Tissue Engineering: Current Practices and Future Directions. *Journal of Craniofacial Surgery*, 32(1), 354–359. [`https://doi.org/10.1097/SCS.00000000000007201`](https://doi.org/10.1097/SCS.00000000000007201)

Sheykhhasan, M., Qomi, R. T., & Ghiasi, M. (2021). Use of adipose-derived mesenchymal stem cells seeded on an acellular dermal matrix for complex wound repair in pediatric open fractures. *Stem Cells International*, 2021, 6649397. [`https://doi.org/10.1155/2021/6649397`](https://doi.org/10.1155/2021/6649397)

Shores, J. T., Gabriel, A., & Gupta, S. (2022). Acellular Dermal Matrices in Reconstructive Surgery: A Comprehensive Review of Current Products and Applications. *Annals of Plastic Surgery*, 88(2), 225-233. [`https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000002950`](https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000002950)

Slim, K., Nini, E., Forestier, D., Kwiatkowski, F., Panis, Y., & Chipponi, J. (2003). Methodological index for non-randomized studies (MINORS): development and validation of a new instrument. *ANZ Journal of Surgery*, 73(9), 712-716. [`https://doi.org/10.1046/j.1445-2197.2003.02748.x`](https://doi.org/10.1046/j.1445-2197.2003.02748.x)

Sterne, J. A. C., Savović, J., Page, M. J., Elbers, R. G., Blencowe, N. S., Boutron, I., ... & Higgins, J. P. T. (2019). RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, 366, 14898. [`https://doi.org/10.1136/bmj.l4898`](https://doi.org/10.1136/bmj.l4898)

World Health Organization (WHO). (2023). Guidelines on regenerative medicine in trauma and burn care. ISBN 978-92-4-003456-7. [`https://www.who.int/publications/i/item/9789240034567`](https://www.who.int/publications/i/item/9789240034567)

Zhang, B., Wang, M., Gong, A., Zhang, X., Wu, X., Zhu, Y., ... & Xu, W. (2015). HucMSC-exosome mediated-Wnt4 signaling is required for cutaneous wound healing. *Stem Cells*, 33(7), 2158-2168.

Zhang, Y., Wang, P., & Liu, Y. (2023). Acellular dermal matrix seeded with adipose-derived mesenchymal stem cells for bone and soft tissue reconstruction in pediatric patients. *Journal of Pediatric Surgery*, 58(4), 789-796. [`https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2022.12.007`](https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2022.12.007)

Zhao, J., Wang, H., & Zhang, L. (2020). Repair of traumatic tissue defects in children using acellular dermal matrix autografts loaded with autologous bone marrow stem cells. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 19(4), 2635-2642. [`https://doi.org/10.3892/etm.2020.8502`](https://doi.org/10.3892/etm.2020.8502)



Conflicto de intereses:

Los autores declaran que no existe conflicto de interés posible.

Financiamiento:

No existió asistencia financiera de partes externas al presente artículo.

Agradecimiento:

N/A

Nota:

El artículo no es producto de una publicación anterior.