

## Alcance de las células madre derivadas de tejido adiposo

### Scope of stem cells derived from adipose tissue

Alicia María Tamayo Carbón<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5006-266x>

Heizel Escobar Vega<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-2179-7410>

Diana Katherine Cuastumal Figueroa<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5277-281X>

<sup>1</sup>Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [aliciatamayo67@gmail.com](mailto:aliciatamayo67@gmail.com)

#### RESUMEN

**Introducción:** En el tejido adiposo se han identificado células madre mesenquimales con capacidad autorrenovadora y multipotencial. Mediante digestión enzimática y centrifugado del lipoaspirado se libera una población heterogénea de células denominada fracción vascular estromal, con innumerables potencialidades terapéuticas en el campo de la medicina regenerativa.

**Objetivo:** Actualizar el alcance de las células madre derivadas de tejido adiposo en la terapia regenerativa.

**Método:** Se revisaron 38 artículos entre los años 2000 y 2019 en las bases de datos Scielo, ScienceDirect, Medline y Pubmed.

**Desarrollo:** Las células de la fracción vascular estromal se caracterizan por su capacidad de generar tejido adiposo y vasos sanguíneos, y por la producción de factores de crecimiento que ayudan en la supervivencia de los adipocitos y la formación de una red vascular. El principal mecanismo de acción de las células madre derivadas de tejido adiposo parece deberse a su acción paracrina y a la sinergia con células endoteliales. En el campo de la medicina regenerativa se han utilizado en el tratamiento de cicatrices patológicas y de fibrosis deformantes con impotencia funcional, en las reconstrucciones de secuelas por cáncer y en el cierre precoz de zonas cruentas.

**Conclusiones:** La lipotransferencia es un procedimiento con un mínimo de complicaciones que constituye una de las opciones terapéuticas más empleadas para corregir defectos en los tejidos, debido a que no solo es un medio de relleno, sino que también permite la regeneración y restauración tisular. La presencia de células madre en el tejido adiposo, unido a su accesibilidad, disponibilidad e histocompatibilidad, ha motivado su aplicación cada vez más expandida en la medicina estética, reconstructiva y regenerativa.

**Palabras clave:** lipotransferencia; células madre mesenquimales; fracción vascular estromal; terapia regenerativa.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Mesenchymal stem cells with self-renewing and multipotential capacity have been identified in adipose tissue. By means of enzymatic digestion and centrifugation of the lipoaspirate a heterogeneous population of cells called vascular stromal fraction is released. It has innumerable therapeutic potentialities in the field of regenerative medicine.

**Objective:** To update the scope of stem cells derived from adipose tissue in regenerative therapy.

**Method:** 38 articles published between 2000 and 2019 in the Scielo, ScienceDirect, Medline and Pubmed databases were reviewed.

**Development:** The cells of the vascular stromal fraction are characterized by generating adipose tissue and blood vessels and by the production of growth factors that help in the survival of adipocytes and the formation of a vascular network. The main mechanism of action of stem cells derived from adipose tissue appears to be due to their paracrine action and synergy with endothelial cells. Stem cells derived from adipose tissue have been used in regenerative medicine for the treatment of pathological scars and deforming fibrosis with functional impotence, in the reconstruction of cancer sequelae and in the early closure of bloody areas.

**Conclusions:** Lipotransfer is a procedure with a minimum of complications that constitutes one of the most widely used therapeutic options to correct tissue defects, since it is not only a filling medium, but also allows tissue regeneration and restoration. The presence of stem cells in adipose tissue, together with their

accessibility, availability and histocompatibility, has motivated their increasingly widespread application in aesthetic, reconstructive and regenerative medicine.

**Keywords:** lipotransfer; mesenchymal stem cells; stromal vascular fraction; regenerative therapy.

Recibido: 26/5/2020

Aceptado: 05/02/2021

## Introducción

El tejido adiposo, más que un soporte de órganos, es un tejido complejo y dinámico que involucra diversos procesos fisiológicos y patológicos. En los lipoaspirados existen células madre, con capacidad autorrenovadora y multipotencial, especialmente células madre mesenquimales (CMM), que mediante digestión enzimática y centrifugado liberan una población heterogénea de células que constituyen la fracción vascular estromal (VSF, del inglés *stromal vascular fraction*). La VSF puede usarse directamente con fines terapéuticos o seleccionar de ella las células madre derivadas del tejido adiposo (ASC, del inglés *Adipose-Derived Stem Cells*), para cultivarlas y potenciarlas.<sup>(1)</sup>

En 1893, *Gustav Neuber* reportó el primer injerto de tejido adiposo desde el brazo a la región periorbitaria para corregir una secuela de osteomielitis. En 1895, *Viktor Czerny*, luego de una mastectomía parcial, realizó transferencia de un lipoma a la mama para restablecer la simetría del órgano femenino. *Erich Lexer*, en igual período, describió el injerto graso en bloque con dermis y enunció sus aplicaciones clínicas en la corrección de deformidades de contorno facial, la microsomía hemifacial, la microgenia, la asimetría mamaria, la rigidez postraumática de la mano y la enfermedad de *Dupuytren*.<sup>(1,2)</sup>

En los años 50 del siglo XX, *Lyndon Peer* investigó el comportamiento al año del injerto graso; y demostró que cerca del 50 % de las células adiposas se rompen, mueren y se reemplazan por tejido fibroso. Además, evidenció que la nueva circulación sanguínea se establece al cuarto día y que, de no ocurrir, el injerto muere. En la década del

ochenta, *Pierre Founier* e *Yves-Gerard Illouz*, introdujeron la liposucción, un nuevo procedimiento para remover grasa del abdomen y muslos, técnica que tuvo gran éxito y que permitió explorar nuevamente la reintroducción de la grasa aspirada.<sup>(1,2)</sup>

En década del noventa, *Sydney Coleman* sistematizó la lipoinyección e hizo énfasis en cómo cosechar la grasa a baja presión negativa para disminuir el trauma con cánula roma conectada a una jeringa. *Coleman* purificó la grasa mediante la centrifugación para separar la capa oleosa de los componentes adiposos y la introdujo en túneles con contacto estrecho de un tejido receptor bien vascularizado.<sup>(1,2)</sup>

En el año 2001, investigadores de Pittsburgh coordinados por *Bill Futrell*, demostraron que el tejido adiposo es una fuente importante de CMM adultas que se denominan ASC, con capacidad de diferenciarse en múltiples tejidos, y las identificaron en la VSF. En 2007, *Gino Rigotti* y otros publicaron casos de tejidos irradiados tratados con injerto graso y atribuyeron la propiedad regenerativa a las ASC.<sup>(1,2)</sup>

La medicina regenerativa es un campo interdisciplinario que comprende estrategias que contribuyen a potenciar los procesos mediante los cuales los tejidos y órganos, después de sufrir un daño, son capaces de renovarse y restituir su integridad. Su objetivo principal es lograr la reposición, protección o regeneración para restaurar la pérdida de función. El término regeneración se refiere en este caso a la capacidad que tiene el organismo de tratarse y curarse a sí mismo.<sup>(3)</sup>

Dentro de las investigaciones en medicina regenerativa se han involucrado tres grandes componentes: las células madre, los factores de crecimiento encargados de estimular a las células madre y la matriz extracelular que sirve de soporte para la proliferación de las células madre y generación del tejido.<sup>(3)</sup>

La medicina regenerativa ofrece mayor probabilidad de curar aquellas enfermedades que implican órganos de estructura sencilla y en los cuales ocurra el proceso endógeno de reparación. Según *Prósper* es posible regenerar los huesos, parcialmente el cartílago, la córnea y la piel, porque tienen capacidad autorregeneradora.<sup>(4,5)</sup>

El éxito de la investigación biomédica y su potencial para el tratamiento de una gran variedad de enfermedades como las neurodegenerativas, hepáticas, cardíacas, las quemaduras de la piel y otros traumas, requiere un análisis continuo sobre el estado de las investigaciones actuales y lo que se espera en los próximos años. El mayor reto es crear técnicas y métodos que tengan en cuenta la terapia celular de una manera sencilla, fácil y precoz, para tratar enfermedades donde la reparación endógena sea deficiente.

Por tales motivos se decidió llevar a cabo este trabajo con el objetivo de actualizar el alcance de las ASC en terapia regenerativa.

## Método

La búsqueda de la información se realizó mediante consulta de las bases de datos Scielo, ScienceDirect, Medline y Pubmed, con diferentes combinaciones de los descriptores en inglés: *stem cells*, *adipose tissue*, *regenerative medicine*, *adipocytes*, *lipoinjection*, *mesenchymal stem cells*, *tissue engineering*. Se revisaron todos los artículos que se pudieron recuperar, a texto completo, publicados entre 2000 y 2019, y se seleccionaron los 38 de mayor relevancia.

## Análisis y síntesis de la información

### Características generales del tejido adiposo

El tejido adiposo es de origen mesenquimal especializado y se encuentra ampliamente distribuido en el organismo. Está constituido por tejido adiposo blanco, también llamado unilocular por contener solo una gota central de lípidos, y por tejido adiposo pardo, denominado multilocular, ya que contiene múltiples gotas de lípidos. Ambos presentan una distribución, morfología y funciones diferentes.<sup>(6)</sup>

La célula en mayor concentración es el adipocito y el resto del tejido está compuesto por diferentes tipos celulares que constituyen la VSF, una porción de tejido adiposo donde reside una enorme población de células pluripotenciales mesenquimales, con

células del tejido conectivo localizadas alrededor del árbol vascular, entre ellas, células madre adultas.<sup>(7)</sup>

En el desarrollo del tejido adiposo prima el adipoblasto, célula pluripotencial que da lugar al preadipocito, que se diferencia y madura cumpliendo funciones enzimáticas para la acumulación y movilización de triglicéridos. Tras el nacimiento solo se forman nuevas células adiposas a partir de las mesenquimales indiferenciadas debido a que las células diferenciadas no sufren mitosis en condiciones fisiológicas.<sup>(6)</sup>

El tejido adiposo además de ser un almacén de energía, es un órgano endocrino que regula la homeostasis al liberar múltiples hormonas como la leptina y la adiponectina. Las ASC, que se localizan alrededor de los capilares, responden ante la isquemia liberando factor de crecimiento vascular y se diferencian en adipocitos y células endoteliales.<sup>(8)</sup>

### **Tipos de células madre**

Las células madre están definidas como poblaciones celulares que tienen la capacidad de autorrenovarse y diferenciarse en uno o más tipos de linajes especializados.<sup>(9)</sup> La Sociedad Latinoamericana de Células Madre (SOLCEMA) define que estas se diferencian en cuanto a su origen en embrionarias, fetales y adultas; y según la potencialidad en totipotentes, pluripotentes, multipotentes o unipotentes.<sup>(10)</sup>

Las células madre totipotentes pueden ser embrionarias y extraembrionarias y son capaces de construir un organismo completo y viable. Las células madre pluripotentes son descendientes de células totipotentes y llegan a diferenciarse en casi todas las células, es decir, células derivadas de cualquiera de las tres capas germinales. Las células madre multipotentes tienen la capacidad de diferenciarse, pero solo en una familia de células estrechamente relacionadas. Por su parte las células madre unipotentes producen solo un tipo de célula, el suyo propio, pero tienen la propiedad de la autorenovación.<sup>(10)</sup>

Atendiendo a la capacidad de las células de originar tejidos del organismo, las células madres embrionarias se clasifican como pluripotentes y las células madre adultas, que

poseen un potencial de diferenciación más restringido, como multipotentes. Aunque las ASC son adultas, tienen la capacidad de diferenciarse en células derivadas de cualquiera de las tres capas embrionarias, por lo que son consideradas pluripotenciales.<sup>(11,12)</sup>

### **Obtención y procesamiento de ASC derivadas del tejido adiposo**

La obtención de células madre se realiza mediante lipoaspiración principalmente del área abdominal en la región infraumbilical, flancos, cara interna de brazos y muslos. La pared abdominal es una zona habitual de depósito de grasa que proporciona el 5 % de ASC frente al 1 % de la zona de la cadera o el muslo.<sup>(13)</sup>

El compartimento profundo del tejido celular del abdomen se elige como zona donante ideal del tejido adiposo para aislar células madre adultas, por sus características de rápido acceso, acúmulo de grasa suficiente, versatilidad y fácil manejo de extracción mínimamente invasiva del tejido adiposo, con muy bajo índice de complicaciones y secuelas.<sup>(14)</sup>

El procedimiento consiste en realizar liposucción manual con fórmula anestésica de Klein modificada, mediante cánulas romas conectadas a jeringas de aspiración en las que se practica vacío con freno. La disrupción mecánica de los lobulillos de tejido adiposo en el espesor del compartimento profundo permite obtener un lipoaspirado que se trasvasa a tubos de laboratorio, los cuales se centrifugan.<sup>(15)</sup>

El centrifugado da origen a tres capas diferenciadas. La superior, compuesta por triglicéridos, ácidos grasos libres y adipocitos rotos que se eliminan mediante capilaridad; la inferior, de anestésico local, solución salina y células hemáticas que se desechan mediante drenaje gravitacional; y la media, que incluye el parénquima de adipocitos más el estroma, donde se alojan las células madre adultas multipotenciales.<sup>(15)</sup>

El aislamiento de las ASC puede hacerse por un método enzimático o mecánico. Cuando el proceso se realiza mecánicamente, los adipocitos se fracturan mediante emulsificación mecánica y filtración, dejando intacta la VSF viable. El producto final

que se obtiene de este proceso se describió por *Tonnard* y se conoce como Nanofat. Se basa en la interrupción mecánica del tejido adiposo a través de conectores *luer lock* de pequeño diámetro, seguido de filtración.<sup>(15,16)</sup>

En el método enzimático la matriz extracelular se digiere con colagenasa, posteriormente se inactiva la enzima y se obtiene un precipitado de alta densidad. Se incluye un tratamiento químico con cloruro de amonio para lisar los restos de hemáties y finalmente se cultivan y expanden las células madre.<sup>(15, 16, 17)</sup>

### Caracterización inmunofenotípica de las células de la VSF

Aún son necesarios estudios para dilucidar la variabilidad de los marcadores que caracterizan las células de la VSF. De forma general las ASC son CD34+ CD45- CD31- CD146-; las células progenitoras hematopoyéticas, CD34+ CD45+ CD206+ CD31- CD146-; las células endoteliales del tejido atiposo, CD34+ CD45- CD31+ CD146+; y los pericitos, CD34- CD45- CD31-CD146+ (Tabla 1).<sup>(16,17,18,19)</sup>

**Tabla 1** - Marcadores para caracterizar las células de la fracción vascular estromal (VSF)

Antígeno	Significado
CD105 (Endoglin)	Marcador progenitor
CD117 (c-kit)	Marcador progenitor
CD13	Marcador progenitor
CD146 (MCAM)	Poblaciones periciticas
CD235a (Glicoforin A)	Glóbulos rojos
CD31 (PECAM-1)	Células endoteliales y sus progenitores
CD34	Células madre hematopoyéticas, del estroma y células endoteliales
CD45 (antígeno leucocitario común)	Células de origen hematopoyético, excepto glóbulos rojos
CD73 (L-VAP.2)	Marcador progenitor
CD90 (Thy-1)	Marcador progenitor

Fuente: artículos de consultados

Estos marcadores pueden presentarse de forma variada en dependencia de la fuente de obtención, los métodos de aislamiento celular y las características del cultivo, porque las células de origen mesenquimal también pueden expresar otras proteínas de superficie como CD44, CD71, Stro-1, fibronectina, vimentina, CD73, entre otras.<sup>(16)</sup> La Sociedad Internacional de Terapia Celular estableció criterios de certeza para identificar las CMM: deben ser adherentes al plástico, en condiciones de cultivo estándar; estar presentes en cantidades abundantes; ser trasplantables en forma autóloga o alogénica y ser aislables con procedimientos mínimamente invasivos. Cuando se mide por citometría de flujo más del 95 % de la población de CMM debe expresar CD73, CD90 y CD105 y debe ser menor del 2 % o carecer de expresión de CD34, CD45, CD11b o CD14, CD19 o CD79 $\alpha$  y de clase HLA II.<sup>(18)</sup>

### Liberación de citocinas por las ASC

Las ASC que se exponen a hipoxia no letal incrementan la secreción de la proteína de unión al factor de crecimiento insulínico (IGFBP, del inglés *Insulin-like growth factors-binding protein*) tipos 1 y 2, al factor estimulante de crecimiento de colonias de macrófagos (M-CSF, del inglés *Macrophage colony-stimulating factor*), receptor del M-CSF, al factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF, del inglés *vascular endothelial growth factor*) y al receptor B del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR-B, del inglés *platelet-derived growth factor receptor-B*).<sup>(20)</sup>

El tejido adiposo aspirado también posee otros factores de crecimiento como el factor básico de crecimiento de fibroblastos (bFGF, del inglés *basic fibroblastic growth factor*), el factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF-1, del inglés *Insulin-like growth factor*), y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas BB (PDGF-BB, del inglés *platelet derived growth factor*) y VEGF.<sup>(20)</sup>

Estos factores tienen diferentes propiedades. El bFGF induce neovascularización y aumenta la supervivencia del tejido adiposo; el VEGF, cuya expresión se incrementa con la hipoxia, aumenta la viabilidad del tejido trasplantado y la angiogénesis; el PDGF-BB, que se induce en el proceso inflamatorio, estimula la proliferación de preadipocitos, aumenta la supervivencia del trasplante y es quimiotáctico.<sup>(20)</sup>

## Aplicaciones terapéuticas de las células madre derivadas del tejido adiposo

Las ASC pueden utilizarse para enriquecer el lipoinjerto de forma purificada o utilizando como vehículo el propio tejido adiposo. Estas células tienen aplicaciones potenciales en la medicina regenerativa, por lo que se han desarrollado múltiples ensayos clínicos para comprobar su seguridad y eficacia (Tabla 2).<sup>(1)</sup>

**Tabla 2 - Ensayos controlados aleatorizados de terapia con células madre derivadas del tejido adiposo (ASC)**

Categoría	Indicaciones	
Piel	Cicatrices hipertróficas Quemaduras Enfermedad de Dupuytren	Queloides Envejecimiento Lesiones con pérdida de tejido
Genitales	Engrosamiento del pene	Disfunción eréctil
Tejidos blandos	Hemiatrofia facial progresiva	
Neoplásica	Cáncer de vejiga Melanoma Cáncer de ovario	
Mamas	Reconstrucción postmastectomía	Aumento de tamaño
Hepáticas	Falla hepática terminal	Cirrosis
Respiratorio	Enfermedad pulmonar intersticial difusa Síndrome de distrés respiratorio agudo Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Displasia broncopulmonar Enfisema pulmonar Fibrosis pulmonar
Cardiovascular	Enfermedad coronaria Infarto agudo de miocardio Isquemia crónica de las extremidades	Cardiomiopatía dilatada Miocardiopatía isquémica crónica
Autoinmune	Artritis reumatoide Diabetes mellitus tipo 1 Anemia aplásica Enfermedad injerto contra huésped Síndrome de Sjörgren	Enfermedad de Crohn Colitis ulcerativa Nefritis lúpica Cirrosis biliar primaria Hepatitis autoinmune

En el Servicio de Cirugía Plástica y Quemados del [Hospital Universitario “Vall d’Hebron”](#) de Barcelona, se realizó el tratamiento de las secuelas de quemaduras que afectaban gran superficie de piel con ASC provenientes de los mismos enfermos, las cuales se inyectaron directamente en las cicatrices. Barret y otros, refirieron que en las áreas tratadas disminuyó la actividad hipertrófica de la cicatriz, probablemente debido a que la lipotransferencia aumenta la elasticidad y la ampliabilidad del tejido y mejora la función de las extremidades afectadas.<sup>(21)</sup>

Las ASC que se inyectan crean un microambiente en el tejido que estimula la creación de nuevos vasos, secretan factores de crecimiento y promueven la creación de nuevas estructuras moleculares que regulan la deposición de colágeno y aumentan los elementos elásticos, creando una estructura física más parecida a los tejidos normales. Las células y el tejido implantado aumentan la viabilidad y la calidad de las cicatrices, además crean una nueva estructura dentro de las marcas cutáneas, mejorando la arquitectura de la nueva dermis e incrementando su capacidad funcional, lo cual mejora la calidad de vida de los enfermos.<sup>(22)</sup>

Este tratamiento también fue explorado en 2016 por *Silva* y otros para los queloides y cicatrices hipertróficas con el cual se evidenció reducción de la fibrosis y el dolor, aumento de amplitud del movimiento en áreas de contracción de las cicatrices y aumento de la flexibilidad.<sup>(23)</sup>

En el “StemCell” Miami, se aplicó terapia con ASC en pacientes con enfermedad de Dupuytren, enfermedad que se caracteriza por la formación espontánea de fibrosis en las manos por retracción de la aponeurosis palmar superficial y disminución su capacidad funcional. Seis meses después de implantar ASC, los cordones de fibrosis de las manos desaparecieron, y mejoraron sus funciones.<sup>(1,24)</sup>

El tratamiento de lesiones con pérdida de tejido cutáneo ha evidenciado una gran mejoría con el uso de sustitutos dérmicos combinados con ASC autólogas. Los estudios previos han evidenciado que con esta técnica es posible optimizar la angiogénesis y la síntesis de colágeno; sin embargo, potenciar la epitelización es aún un tema pendiente por resolver.<sup>(25)</sup>

Meruane y otros evaluaron la progresión y diferenciación epitelial en un período prologando. Los resultados macroscópicos mostraron que el cierre de la herida por contracción de los bordes no tuvo diferencias significativas entre los grupos de estudio, pero el cierre por epitelización fue mayor en los pacientes intervenidos con ASC. Se comprobó que las ASC autólogas estimularon la formación epitelial, más por un mecanismo de inducción que de diferenciación.<sup>(25)</sup>

Según investigadores de la “Perelman School of Medicine” de la Universidad de Pensilvania, las ASC tienen el potencial para usarse en tratamientos antienvjecimiento. Dichas células pueden producir proteínas que les confiere la capacidad de replicar y mantener su estabilidad. Percec postuló que, entre mayor amplitud de la cromatina, hay mayor expresión de los caracteres codificados por genes en el interior, por lo que se espera descubrir cómo las células madre adultas pueden mantener un perfil abierto durante el envejecimiento.<sup>(26,27)</sup>

La inyección de grasa es un mecanismo que se ha utilizado para poder agrandar los pechos, pero los resultados pueden verse limitados debido a la reabsorción del tejido. Las ASC permiten mantener el volumen después del injerto de grasa, lo que se comprobó mediante resonancia magnética en el “Instituto de Biociencia” de San Marino, mediante el seguimiento durante cuatro años en pacientes sometidas a implantes con ASC. Se evidenció el mantenimiento del volumen alcanzado con la cirugía y que las células implantadas se seguían comportando como grasa en su nueva ubicación, incluso si los pacientes subían de peso. También se obtuvo como beneficio no dejar cicatrices, un tiempo de recuperación corto y que el material fuera provisto por el propio paciente.<sup>(28)</sup>

El alargamiento o engrosamiento del pene sin perder su capacidad eréctil puede lograrse mediante una liposucción infraumbilical con posterior inyección de ASC en toda la longitud y alrededor del pene, con excepción del glande. Esto permite engrosar el cuerpo y un aumento en el diámetro del órgano.<sup>(29)</sup>

La hemiatrofia facial progresiva afecta con mayor frecuencia el sexo femenino y aparece en la infancia o en la adolescencia y produce atrofia de los tejidos. El uso de

lipoestructura enriquecida con células madre, es una técnica quirúrgica resolutive y de baja morbilidad en la que el 50 % del material se coloca en el plano profundo y el 50 % restante en el plano subcutáneo, y se repite el proceder en múltiples sesiones. Estudios de imagen pre y posoperatorios a los 6 y 12 meses de la cirugía, con medidas comparativas entre el grosor de los tejidos blandos y la simetría facial a nivel pre y posoperatorio, demostraron mejoría notable en ausencia de complicaciones.<sup>(30)</sup>

La resección tumoral en enfermedades neoplásicas como el cáncer de cabeza y cuello y cáncer de mama, a menudo es desfigurante. En estos casos la reconstrucción de tejidos mediante injerto de grasa presenta una opción atractiva, pero aún genera controversia debido al temor de que las señales proporcionadas por el tejido en regeneración en combinación con las propiedades inmunosupresoras de ASC puedan crear un ambiente para el crecimiento persistente de las células neoplásicas ocultas. Experimentalmente las ASC se han utilizado con éxito *in vitro* e *in vivo* para buscar reducir la proliferación e invasión tumoral, ya sea por su función secretora o como vectores de tratamiento que aprovechan su capacidad para albergar sitios tumorales.<sup>(31)</sup>

Estudios *in vitro* que se realizaron en el cáncer de vejiga, demostraron reducción en la proliferación, inducción de apoptosis, supresión de la migración y detención del ciclo celular en presencia de ASC, mediante interacciones yuxtacinas y paracinas. Los mismos resultados se demostraron en estudios *in vivo* e *in vitro* en melanomas.<sup>(31)</sup> En el cáncer de seno, el uso de injerto de grasa, especialmente el injerto de grasa enriquecida con VSF para la reconstrucción después de una cirugía conservadora o una mastectomía, plantea preocupaciones similares relacionadas con el efecto sobre la reacción del cáncer que ejercen las ASC residentes o agregadas intencionalmente. Por ello, la reconstrucción se realiza después de completar la terapia, preferiblemente en ausencia de enfermedad activa.<sup>(31)</sup>

La terapia celular también se considera una estrategia prometedora para complementar el trasplante de órganos sólidos. Por ejemplo, las ASC se pueden conducir a una diferenciación condrogénica, osteogénica, miogénica, endotelial y hepática, por lo que serían capaces de dar lugar a preadipocitos y luego a adipocitos

adultos. De esta forma las ASC se convertirían en una fuente alternativa de células adultas autólogas para terapia celular hepática.<sup>(6,32)</sup>

El tejido adiposo presenta una gran habilidad para los cambios de volumen durante la vida, los cuales pueden producirse por un crecimiento hipertrófico, es decir, por un aumento de tamaño de cada una de las células adiposas como consecuencia de la acumulación intracelular de lípidos, o por un crecimiento hiperplásico, resultado de la generación de nuevos adipocitos por división de ASC indiferenciadas.<sup>(6,32)</sup>

El tratamiento de la fibrosis pulmonar también se ha ensayado con buenos resultados. Incluso se describió un caso con lipotransferencia no autóloga, donde el donante del tejido adiposo fue el hijo. Se trató de un paciente de 72 años con enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) e insuficiencia cardíaca congestiva. Se aplicaron tres dosis de ASC periumbilical con espacio de dos meses entre ellas, que mejoraron la saturación de oxígeno y la sintomatología con disminución de las necesidades de oxigenoterapia.<sup>(33)</sup>

La seguridad de las ASC alogénicas, se demostró por *Glassberg* y otros, quienes no encontraron efectos adversos graves al favorecer la recuperación del daño epitelial pulmonar por procesos inflamatorios con la infusión de ASC no autólogas derivadas de la VSF. La seguridad del uso de ASC alogénicas brinda una nueva opción de obtención y aplicación, al tomar tejido adiposo de un donante relacionado cuando el paciente no esté en condiciones clínicas para donar su propio tejido adiposo.<sup>(33)</sup>

En el tratamiento de la enfermedad cardíaca coronaria, principalmente en el infarto de miocardio, las células madre también han demostrado seguridad y eficacia. Un [artículo que se publicó](#) en la “*Revista Española de Cardiología*,” estudió el potencial de estas células en la enfermedad isquémica coronaria y concluyó que su uso preserva la función cardíaca, mejora la perfusión y reduce el tamaño de las cicatrices del tejido dañado.<sup>(34)</sup>

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria donde se ha planteado un nuevo tratamiento basado en la administración de ASC alogénicas. Un ensayo clínico

de *Castañeda* y otros, evidenció el efecto protector que las ASC pueden generar al disminuir la inflamación y el dolor. El control del sistema inmune mejora la funcionalidad y la irrigación dada por la neovascularización y la regeneración del tejido.<sup>(35)</sup>

Las cuerdas vocales son un compartimento relativamente cerrado, poco vascularizado, lo que las hace un sitio inmunoprivilegiado que permitiría el injerto de células xenogénicas. El manejo de la cicatriz cordal continúa siendo desafiante y sin una terapia única y exitosa. Es por esto que las células madre han cobrado importancia como potencial sistema de reparación de las cuerdas vocales y de su función.<sup>(36)</sup>

En estudios *in vitro* se ha evidenciado que la inyección de las ASC en el momento de realizar una cirugía cordal ayudaría a la regeneración del tejido dañado y a la disminución del tejido cicatricial. Las ASC tienen efecto antifibrótico sobre los fibroblastos cicatriciales mediado por el factor de crecimiento hepático el cual es modulador de los fibroblastos de las cuerdas vocales que disminuye la producción de colágeno, la proliferación celular y la expresión de actina  $\alpha$  de músculo liso. El aumento de la producción del ácido hialurónico influye consecuentemente en la flexibilidad de las cuerdas vocales.<sup>(36)</sup>

Un ensayo clínico evaluó la seguridad, la tolerabilidad y los efectos terapéuticos de las ASC en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica en fase temprana. Estas células pueden convertirse en una fuente de factores neurotróficos e inyectarse en el músculo o en el canal espinal. El tratamiento fue seguro, bien tolerado y disminuyó la tasa de progresión de la enfermedad durante los seis meses posteriores a las inyecciones en comparación con los seis meses anteriores al tratamiento. También se demostró la seguridad del tratamiento intratecal con ASC.<sup>(37)</sup>

La lesión de la médula espinal es un serio problema con un impacto en el ámbito sanitario y socioeconómico en todo el mundo. Aunque se han evidenciado los beneficios teóricos del uso de ASC, todavía hay incógnitas relacionadas su empleo. Los estudios preclínicos sugieren que la terapia con ASC tiene un beneficio terapéutico potencial en relación con las lesiones medulares.<sup>(38)</sup>

Varios grupos de investigación han aplicado la inyección directa de forma similar a los ensayos en animales y otros han probado inyecciones lumbares intratecales. Todos estos modelos se han validado como seguros y efectivos para mejorar la función sensorial y motora. Los nuevos estudios en seres humanos y animales grandes van dirigidos a determinar el mejor tipo de células, el momento óptimo de implantación, las modificaciones celulares y los resultados funcionales.<sup>(38)</sup>

La lipotransferencia es un procedimiento con un mínimo de complicaciones que constituye una de las opciones terapéuticas más empleadas para corregir defectos en los tejidos, debido a que no solo es un medio de relleno, sino que permite la regeneración y restauración tisular. La presencia de células madre en el tejido adiposo, unido a su accesibilidad, disponibilidad e histocompatibilidad, ha motivado su aplicación cada vez más expandida en la medicina estética, reconstructiva y regenerativa.

### Referencias bibliográficas

1. Meruane M. Lipoinyección: Conceptos básicos y aplicación clínica. Rev Méd Clín Condes. 2016; 27(1):93-106.
2. Rigotti G, Marchi A, Galie M, Baroni G, Benati D, Krampera M, et al. Clinical treatment of radiotherapy tissue damage by lipoaspirate transplant: a healing process mediated by adipose-derived adult stem cells. Plast Reconstr Surg. 2007 Apr 15;119(5):1409-22. DOI: <https://10.1097/01.prs.0000256047.47909.71>
3. Isaza CA, Henao J, Aranzazu J. La medicina regenerativa: fundamentos y aplicaciones. Rev Méd Risaralda. 2018; 24(2): 119-24.
4. Zapata Linares NM, García Quiroz F. Preguntas y respuestas sobre medicina regenerativa. Rev Ing Biomed. 2011;5(10):23-30.
5. Hernández Ramírez P. Aplicación de la medicina regenerativa en Cuba entre 2004-2017: avances y beneficios. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2018; 34(1): 1-4.
6. Bonora Centelles A, Castell JV, Gómez Lechón MJ. Células madre del tejido adiposo: plasticidad hepática. Gastroenterol Hepatol. 2008; 31(5):299-309.

7. Sánchez JC, Romero C, Muñoz LV, Rivera RA. Adipose organ, a metabolic and endocrine regulating rainbow. Rev Cubana Endocrinol. 2016; 27(1):105-19.
8. Pineda Molina C, Londoño Peláez C. Obtención de células madre del tejido adiposo y su potencial de diferenciación osteogénico. Rev Ing Biomed. 2009; 3(5):58-65.
9. Mejía Montilla J, Reyna Villasmil E, Álvarez Mon M, Fernández Ramírez A. Células madre pluripotentes inducidas y adipogénesis. Rev Venezolana Endocrinol Metabol. 2018; 16(1):3-11.
10. Herrera AC, Chirivella OJ. Bolsa adiposa de Bichat: fuente alternativa de células madres, uso quirúrgico e ilustración de técnica - Revisión de literatura. Acta Odontol Venezolana. 2019 (acceso: 24/04/2020). Disponible en: <https://www.actaodontologica.com/ediciones/2019/2/art-6/>
11. Sánchez M, Valverde C, Lemos P, Takimura C, Kerkis I. Células madre de tejido adiposo y la importancia de la estandarización de un modelo animal para experimentos preclínicos: Artículo de revisión. Rev Bras Cardiol Invasiva. 2013; 21(3):1-7.
12. Quesada Leyva L, León Ramentol C, Fernández Torres S, Nicolau Pestana E. Stem cells: a revolution in regenerative medicine. MEDISASN. 2017; 21(5): 576.
13. Castro B. Aplicaciones clínicas de las células madre del tejido adiposo. Cir Plást Iberolatinoam. 2013; 39(1):29-32.
14. Bustos Araya S, Montenegro Matamoros Y, Swirgs de Baltodano C, Trigueros Hernández D, Vargas González R, Mora Román JJ. Obtención de células madre mesenquimales y participación de estas en la modulación de la respuesta inmune Tecnología en Marcha. 2018; 31(3):29-40.
15. Serna Cuéllar E, Santamaría Solís L. Protocol of extraction and processing of adult stem cells from abdominal adipose tissue: coordinates of the plastic surgeon in translational researching. Cir Plást Iberolatinoam. 2013; 39(1):44-50.
16. Obaíd M, Riquelme R, Calderón W, Raue M, Rojas M. Method of isolation, culture and hypoxia preconditioning of adipose tissue stem cells in rats. Cir Plást Iberolatinoam. 2019; 45(2):107-14.
17. Salazar Vargas G, Neyra Chagua V, Pitot Álvarez C, Muñoz Jáuregui A, Aguilar Mendoza L. Estudios en neurociencias: aportes para la investigación en cultivo de células madre mesenquimales. Persona. 2018; 21(1):109-17.

18. Socarrás Ferrer B, Del Valle Pérez L, Bernal K, Galván Cabrera J, Bencomo Hernández, Abraham C. Adipose tissue as an alternative source for regenerative medicine. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2013; 29(4):340-8.
19. Castro Piedra S, Morales Sánchez J. Aislamiento de células madre mesenquimales derivadas de tejido adiposo del pliegue inguinal murino: un protocolo para obtener lo mejor de pequeñas muestras. Revista Tecnología en Marcha. 2019;32(4):69-80. DOI <https://doi.org/10.18845/tm.v32i4.4793>
20. Park BS, Kim W, Choi JS. Hair growth stimulated by conditioned medium of adipose-derived stem cells is enhanced by hypoxia: evidence of increased growth factor secretion. Biomed Res. 2010; 31(1):27-34.
21. Barret JP. El uso de células madre logra difuminar las cicatrices de las quemaduras. Cirugía plástica, estética y reparadora. 2014 (acceso 17/04/2020) Disponible en: <https://farmacosalud.com/el-uso-de-celulas-madre-logra-difuminar-las-cicatrices-de-las-quemaduras/>
22. Balmelli B, Mussi D, Canese J, Sandoval J. Tratamiento de secuelas tardías de cicatrices en quemaduras utilizando la Fracción del Estroma Vascular (FEV) derivadas del tejido adiposo a partir de lipoaspirados humanos. Rev Salud Pública Parag. 2018 Jun; 8(1): 27-34
23. Fan D, Xia Q, Wu S, Ye S, Liu L, Wang W, Guo X, Liu Z. Mesenchymal stem cells in the treatment of Cesarean section skin scars: study protocol for a randomized, controlled trial. Trials. 2018 Mar 2;19(1):155. DOI: <https://10.1186/s13063-018-2478-x>
24. Pérez Willis W, Yance Morales M, Pérez Soto W. Isolation technique of the stromal vascular fraction derived from adipose tissue: obtaining adult stem cells for various applications. Cir Plást. 2019; 29(2):202-9. DOI: <https://10.35366/91712>
25. Meruane M, Benítez S, Rojas M, Sagredo A, Marcelain K, Villalobos B. Induced epithelialization by adipose tissue derived stem cells. Cir Plást Iberolatinoam. 2014; 40(2):125-131.
26. University of Pennsylvania School of Medicine. Stem cells collected from fat may have use in anti-aging treatments. Penn medicine news. 17 February 2017 (acceso 13/04/2020). Disponible en: <https://www.pennmedicine.org/news/news-releases/2017/february/stem-cells-collected-from-fat-may-have-use-in-anti-aging-treatments>

27. Planas J, Muñoz J, Gonzales D. Description of a new closed system to process fat and to obtain nanofat: analysis of clinical and cytometric results. *Cir Plást Iberolatinoam*. 2017; 43(1):23-32.
28. Auclair E, Blondeel P, Del Vecchio DA. Composite breast augmentation: soft-tissue planning using implants and fat. *Plast Reconstr Surg*. 2013 Sep;132(3):558-568. DOI: <https://10.1097/PRS.0b013e31829ad2fa>
29. Del Vecchio C, Espinosa Maceda S. Fat grafts in aesthetic facial surgery. *Cir Plást Iberolatinoam*. 2013; 39(1):26-8.
30. Arana E, Pérez M, Barret J. Stem-cells enriched lipofilling in pediatric population with Parry-Romberg syndrome. Update. *Cir Plást Iberolatinoam*. 2013; 39(1):99-106.
31. Rodríguez Pérez E, González Porto SA, Palacios García P, Bugallo Sanz JI, González Rodríguez A, Pacheco Compañía F. Oncologic safety of autologous fat grafting as a secondary breast reconstructive technique. *Rev Senol Patol Mamaria*. 2018; 31(3):102-7. DOI: <https://10.1016/j.senol.2018.03.004>
32. Fluxá D, Silva G. Stem cells: foundations and clinical experience in liver diseases review. *Rev Med Clin Condes*. 2017; 28(2):314-21.
33. Tello Vera S. Idiopathic pulmonary fibrosis treated with mesenchymal stem cells Allogenic derived from adipose tissue. Case report. *Rev Cuerpo Méd*. 2018. (acceso 17/04/2020); 11(4):250-52.
34. Badimon L, Oñate B, Vilahur G. Adipose-derived Mesenchymal Stem Cells and Their Reparative Potential in Ischemic Heart Disease. *Rev Española Cardiol*. 2015; 68(7):599-611.
35. Castañeda S, Gonzales I. Novelties in the therapeutic scene of rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin*. 2017; 13(2):63-5. DOI: <https://10.1016/j.reuma.2017.02.001>
36. Lanás A, Gutiérrez C, Mardones R, Larraín C. Intracordal injection of mesenchymal stem cells in scarred vocal folds: Preliminary report. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello*. 2015; 75:96-105.
37. Hernández Ramírez P. Is it really useful the treatment with regenerative cell therapy? *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2017 (acceso: 25/04/2020); 33(1):1-13.
38. Aguilar Pérez D. Reparación de lesiones medulares con células madre. (Trabajo Fin de Grado) España: Universidad del País Vasco; 2017. Disponible en: <http://www.oc.lm.ehu.es/Departamento/TFG/TFG%20Daniel%20Aguilar.pdf>

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

### Contribuciones de los autores

*Alicia María Tamayo Carbón*: realizó contribuciones sustanciales a la concepción y diseño del trabajo, la obtención, análisis o interpretación de datos, redacción y corrección del manuscrito en su versión final. Aprobó la última versión presentada.

*Heizel Escobar Vega*: participó en la concepción y diseño del trabajo, análisis e interpretación de datos. Aprobó la versión final presentada.

*Diana Katherine Cuastumal Figueroa*: participó en el análisis e interpretación de datos, la redacción y la corrección del manuscrito. Aprobó la versión final presentada.