



Perspectiva

Papel de las células madre en el tratamiento de la incontinencia urinaria

The role of stem cells in the treatment of urinary incontinence

Pedro de la Fuente¹, Laura de la Fuente² y Francisco Muñoz Garrido²

¹Catedrático. Miembro del Comité Científico de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. ²Departamento de Obstetricia y Ginecología del Hospital 12 de Octubre. Madrid

Resumen

Objetivo: valorar el estado actual del tratamiento de la incontinencia urinaria en estudios de experimentación animal y clínica.

Revisión: en el mundo hay más de 200 millones de mujeres con incontinencia urinaria, circunstancia que limita la calidad de vida. La incontinencia urinaria de esfuerzo es el tipo de incontinencia más frecuente. En los últimos años se ha propuesto el tratamiento con células madre habiendo sido objeto de trabajos de experimentación animal y clínicos. Se realiza una revisión crítica de las ventajas e inconvenientes de la utilización de células autólogas procedentes de medula ósea, tejido graso, muscular y de cordón umbilical. Se valoran las vías de administración y la metodología utilizada, proponiendo nuevas formas de administración y de los trabajos clínicos, mecanismos de acción y potenciales efectos secundarios. Por último se analizan los dispares resultados clínicos que oscilan entre el 88,9% y el 13,2%.

Conclusión: el tratamiento de la incontinencia urinaria con células madre en el futuro podría colaborar a mejorar la calidad de vida de estas pacientes.

Palabras clave:

Incontinencia urinaria.
Incontinencia urinaria de esfuerzo.
Células madre.
Medicina regenerativa.

Abstract

Objective: Study the actual status of the urinary incontinence treatment with stem cells on animal and clinical experience.

Review: More than 200 million people worldwide, affected with urinary incontinence with reduced quality of life. Stress urinary incontinence has been reported as the most common type of urinary incontinence. Stem cell for the regenerative repair of the stress urinary incontinence has been proposed during the last years, many experimental studies on animal models and some in clinical. This is a critical review of advantages and disadvantages of autologous cells use from bone marrow, fat tissue, muscle and umbilical cord. Administration ways and procedures are described and methodology of administration with new ways of treatments are proposed. Study designs are discussed in terms of action mechanisms and possible disadvantages. Finally, discordant results ranging from 88.9% to 13.2% improvement rates are discussed.

Conclusion: Urinary stress incontinence treatment with stem cells in the future could improve the quality of life of this kind of patients.

Key words:

Urinary incontinence.
Stress urinary incontinence.
Stem cell.
Regenerative medicine.

Recibido: 08/04/2013
Aceptado: 10/01/2017

De la Fuente P, de la Fuente L y Muñoz Garrido F. Tratamiento de la incontinencia urinaria con células madre. Prog Obstet Ginecol. 2017;60(1):16-23

Correspondencia:

Pedro de la Fuente Pérez.
Paseo de la Habana, 190.
28036 Madrid
e-mail: pfuentebitaine@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Se define la incontinencia urinaria como la pérdida involuntaria de orina (1). Afecta a más de 200 millones de mujeres y genera 16,3 billones de gastos anuales en USA constituyendo las mujeres las tres cuartas partes de las afectadas (2). Sin tratamiento se ven perjudicadas la salud, relaciones sexuales, vida social, es decir, la calidad de vida de la mujer. El tipo de incontinencia más frecuente es la denominada incontinencia urinaria de esfuerzo (IUE). Los traumas de la musculatura, tejido conjuntivo y nervios del suelo pélvico producidos durante el parto son las causas más frecuentes de IUE; a ellos hay que añadir edad avanzada y obesidad como los factores más importantes de riesgo (3-5). Se admiten dos mecanismos en la producción de IUE: por hipermotilidad de la uretra y por deficiencia intrínseca del esfínter. En la actualidad se le da más importancia a la alteración del esfínter.

A lo largo de los últimos años se ha tratado la incontinencia urinaria de esfuerzo (IUE) con múltiples tratamientos con éxitos variables: fisioterapia, electroestimulación, farmacológico y quirúrgico. En las últimas décadas se ha impuesto el tratamiento quirúrgico con las bandas libres de tensión cinta libre de tensión (TVT) y malla transobturadora libre de tensión (TOT) lográndose alrededor del 80% de curaciones (6); pero este tipo de intervenciones no está exento de complicaciones. Con la inyección periuretral de diferentes sustancias tales como colágeno bovino (7), silicona (8), partículas de carbono (9) y células autólogas de cartílago (9) las curaciones duran poco tiempo y a largo plazo existen complicaciones como reacciones inflamatorias crónicas, abscesosperiuretrales, erosiones de vejiga y uretra, emigración de partículas, obstrucción urinaria y embolismo pulmonar (10-14). En los últimos años se ha planteado una vía de tratamiento de la IUE con células madre con resultados prometedores.

Tipos de células madre

- Células Madre Embrionarias (CME). Tiene una capacidad de proliferación casi ilimitada y son totipotenciales, lo que quiere decir que pueden diferenciarse en cualquier célula somática de las tres hojas blastodérmicas. Se obtienen de la mórula y del disco embrionario del blastocisto. Tiene los inconvenientes del riesgo de generar tumores (teratomas), problemas inmunológicos y éticos. Las células somáticas reprogramadas se convierten en células pluripotenciales con lo que se evitan problemas éticos e inmunológicos pero persiste el riesgo de producir tumores.

- Células Madres Adultas (CMA). Han sido identificadas en prácticamente todos los tejidos: medula ósea, musculares, sistema nervioso, miocardio, tejido adiposo, etc. Las células pueden ser transplantadas directamente o previa expansión en laboratorio. Este tipo de tratamiento

ha demostrado ser inocuo, tienen un potencial limitado de proliferación y no genera tumores *in vitro* ni *in vivo*, así lo demuestran los más de 40 años de trasplantes de médula. La inocuidad depende del tipo de terapia y de la severidad de la enfermedad.

Cuando se expanden y manipulan en el laboratorio los mecanismos de control del organismo desaparecen, esto puede influir en la calidad terapéutica de las células y puede producirse espontánea malignización (15). Existen también las llamadas células madre cancerosas que pueden estar implicadas en la iniciación del tumor y la resistencia a la quimioterapia (15). Las CMA inyectadas en sitios lesionados o en los tumores participan en la formación de vasos alrededor del microambiente de la lesión y del tumor. A la vista de estos hechos la Sociedad for Stem Celle Research, la Unión Europea y USA (16) han dado recientemente unas guías para la terapia con CMA.

TRATAMIENTO DE LA IUE CON CÉLULAS MADRE. EXPERIMENTACIÓN EN ANIMALES

El tratamiento con células madre de la IUE tanto en la experimentación animal como clínica se realiza inyectándolas en el esfínter o en la pared de la uretra y, en contados casos, se ha empleado la vía endovenosa. Se han utilizado diferentes células: de cordón umbilical, derivadas del tejido cartilaginoso y, con más frecuencia, células de médula ósea, derivadas del tejido graso y derivadas del tejido muscular.

Tratamiento con células de medula ósea

La medula ósea contiene dos tipos de células madre: las hematopoyéticas y las no hematopoyéticas que llamadas mesenquimales del estroma (MSC) son células multipotenciales que pueden diferenciarse *in vitro* e *in vivo* en varios tipos de células tales como, músculo, cartílago, óseo, adiposo, hepatocitos y también tejido nervioso (17). En experimentación animal se ha demostrado que la inyección de estas células, en el seno del músculo, pueden diferenciarse en células que expresan el marcador α -actina del músculo liso y el de la desmina del músculo estriado (18). La elección de MSC se basa en la facilidad para obtenerlas de la medula ósea, en su alto potencial de expansión y proliferación y en su efecto paracrino; además de su alta plasticidad para convertirse en células funcionales de las tres capas germinales (19).

Kim y cols. forman tres grupos de ratas: uno el de control; al segundo se le produjo denervación de los pudendos y después se inyectó en la pared periuretral 20 μ l de suero fisiológico y; al tercer grupo, también denervado, se le inyectaron 20 μ l de células obtenidas de los fémures y purificadas. Se midió la presión del pico de escape y las

células se identificaron con marcadores para células de musculatura lisa. En los dos grupos a los que se seccionaron los pudendos los picos de escape fueron significativamente menores que los del grupo control; a las 4 semanas del tratamiento las presiones se recuperaron y en la histología se verificó la existencia de 4'-diamino-2-fenilindol (DAPI) MSC en el grupo tratado con MSC (20).

Corcos y cols. (19) investigando con ratas hacen cuatro grupos: un normal (G1), otro control con IUE por sección de los nervios pudendos (G2), el tercero grupo control (G3) al que se seccionaron los pudendos y con inyección periuretral de suero, y el cuarto (G4) también con sección de pudendos al que se inyectaron MSC. En la cistometría realizada a las 8 semanas se encontró un descenso significativo del pico de escape entre el grupo normal y los grupos G2 y G3, mientras que en el grupo en el que se habían inyectado células MSC no se encontraron diferencias con el grupo G1 pero sí con el de control G3: ($24,28 \pm 1,47$ cm H₂O en ratas implantadas con MSC y $16,21 \pm 1,26$ cm H₂O en el grupo control G2, $p < 0,001$). *In vitro* las células diferenciadas de MSC expresaron actina y desmina como músculo liso y estriado y en las uretras atroficas tratadas fue muy positivo para las cadenas de miosina y actina.

Recientemente se ha publicado un interesante trabajo en el que se inyectó por vía endovenosa MSC a ratas a las que se les había provocado IUE simulando el trauma del parto distendiendo la vagina con un balón. Mediante proteína fluorescente y citometría de flujo se valoraron los resultados a los 4 y 10 días. En comparación con el grupo control se encontraron imágenes de mayor fluorescencia no solamente en la uretra sino también en vagina, vejiga, músculo elevador del ano y recto y; *ex vivo*, el porcentaje de flujo fue más del doble en uretra, recto, vagina, elevador del ano y recto, en relación con el grupo de estudio al que no se le había provocado IUE (21). Esto permite elucubrar con la posibilidad de administrar MSC por vía endovenosa en partos traumáticos para una mejor recuperación, no solamente del esfínter uretral sino también del suelo pélvico.

Tratamiento con células adiposas

Desde el principio del 2000 se sabe que el tejido graso contiene células multipotenciales en proporciones 100 veces mayores que la médula ósea esto, unido a lo fácil que es la obtención mediante aspiración, hacen que el tejido adiposo sea objeto de atención y se utilicen cada vez más en las trabajos de investigación (22). Se ha demostrado como tanto la inyección intrauretral como la intravenosa de células madre adiposas (ASC) son capaces de generar células de músculo liso y estriado (23-25).

Lin y cols. (23) en ratas a las que se provocó IUE mediante distensión de la vagina con balón les inyectaron células madre del tejido adiposo en uretral y a otro grupo por

vía endovenosa; en ambos grupos tanto en el tratado localmente como por vía intravenosa, a las 4 semanas se observó un alto contenido en elastina, de músculo liso y un incremento del pico de presión de cierre en relación con el grupo control. Una variedad es el cultivo de las células adiposas mesenquimales en un medio con el 2% de concentración de suero fetal bovino; en estos cultivos de baja concentración las células proliferan rápidamente y segregan altos niveles de citoquinas incluyendo el factor de crecimiento de hepatocito que, como es conocido, promueve la regeneración del músculo (26). Watanabe y cols. compararon un grupo control de ratas con otro al que se le había provocado IUE; este último grupo se subdividió en uno al que se realizó una inyección periuretral de 20 µL de colágeno y al subgrupo de estudio 20 µL de 3×10^6 células cultivadas en un medio con baja concentración; a las 2 y 4 semanas, el pico de cierre fue estadísticamente más elevado y la luz uretral fue menor en el grupo de ratas tratadas con ASC (27).

Tratamiento con células derivadas del tejido muscular

El tejido muscular al igual que otros tiene sus células madre que se denominan células satélites localizadas debajo del sarcolema de las miofibrillas. Cuando el músculo sufre una agresión se activan generando mioblastos y estas miofibrillas regeneran el músculo lesionado (Fig. 1). Collins y cols. (28) encontraron que el trasplante de 7 célu-

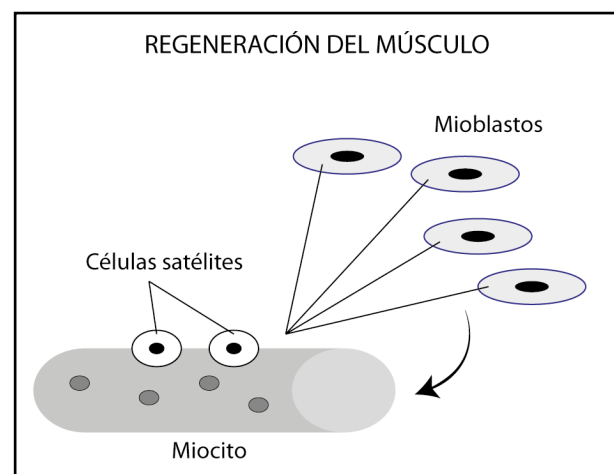


Figura 1. Una vez lesionado el músculo (miocito) se activan las células satélites generando mioblastos que reparan la lesión.

las satélites asociadas con una miofibrilla puede generar más de 100 nuevas miofibrillas en el músculo lesionado, siempre que el músculo no entre en contacto con enzimas disgregantes. Una vez que se produce una lesión muscular las células satélites proliferan generando grandes grupos de fibras musculares.

Las células madre derivadas del músculo (MDSC), según Nikolavasky y cols. tienen tres ventajas en relación con la inyección submucosa de sustancias inertes (29): la primera, las células autólogas transplantadas no producen reacción inmunológica ni alérgica y potencialmente pueden persistir más tiempo que otras sustancias implantadas tales como el colágeno; segunda, las MDSC se fusionan convirtiéndose en miotubos multinucleados, su expansión restringida disminuye el riesgo de obstrucción uretral y la consiguiente retención urinaria (30); por último, los miotubos y las miofibrillas derivadas de la MDSC pueden ser inervadas por el músculo reparado.

Estos conceptos han sido demostrados en modelos animales de IUE (31-33).

En estos estudios se demostró la incorporación de la MDSC dentro del músculo estriado de la uretra lesionada. A ratas a las que se había cauterizado la porción media de la uretra se inyectaron MDSC o suero salino; a las 4 semanas de la inyección se detectó la reparación del músculo estriado y un aumento de tejido nervioso en la zona; además, el pico de presión de cierre se elevó, en comparación con las del grupo a las que se les había inyectado suero (33). En otro trabajo realizado por Mitterberger y cols. en cerdos (34), inyectaron mioblastos extraídos por biopsia y cultivados *in vitro*; los marcaron con colorimetría fluorescente (PKH) y después, bajo control ecográfico, inyectaron en esfínter estrado diferentes números de células. A las tres semanas se sacrificaron los animales previa medición del perfil de presiones con los siguientes resultados: el estudio histológico demostró la supervivencia de las células inyectadas y proliferación de nuevas miofibrillas; la presión de apertura se elevó hasta más del 300% según el número de células inyectadas. Demuestran que la proliferación celular y el aumento de la presión de apertura es dosis dependiente.

Motarras y cols. (35) mediante citometría de flujo aislaron células satélites que injertadas en la pared de la uretra fueron capaces de reconstruir el músculo de ratones de forma más eficaz que las células cultivadas; llegan a la conclusión de que la expansión de las células satélite cultivadas antes de ser transplantadas reducen su capacidad regenerativa. Basándose en este trabajo Lecoer y cols. (36) tomaron tiras de músculo estriado de cerdos que transplantaron en el tercio proximal de la uretra, donde no existe músculo estriado y los marcaron con AMNP para su fácil localización; comprobando la proliferación y diferenciación en miofibrillas de las células satélite que iban incluidas en las tiras musculares. En la segunda parte del trabajo se investigó la posibilidad de generar un músculo circular con capacidad funcional como la del esfínter estriado previamente seccionado mediante electrocoagulación. A los 30 días se sacrificó un animal para verificar la activación de las células satélites transplantadas. A los 60 días se estudió antes y después de la inyección de curare el pico de presión intrauretral asociado al esfínter estria-

do de la uretra. Los animales se sacrificaron después del segundo estudio urodinámico. Los resultados demuestran un incremento de la masa muscular con fibras orientadas de forma circular alrededor de la pared de la uretra y un aumento del pico de presión de cierre. La acción colinérgica del curare sobre el pico de presión de cierre demuestra la regeneración no solo del músculo sino también la de fibras colinérgicas funcionalmente competentes.

TRATAMIENTO DE LA IUE CON CÉLULAS MADRE. EXPERIMENTACIÓN CLÍNICA

De los nueve ensayos clínicos que hemos recopilado, siete se han realizado con células madre obtenidas mediante biopsia muscular (células satélites, mioblastos o fibroblastos) (37-39), (41-44), uno con células de cartílago (10) y otro células de cordón (40). Se inyectaron en la uretra bajo control ecográfico o cistoscópico. El trabajo que más repercusión ha tenido es el de Strasser y cols. (37) prospectivo y randomizado, 42 pacientes con IUE fueron tratadas con inyecciones submucosas de mioblastos y de fibroblastos, en el espesor del esfínter, mediante control ecográfico. A otras 21 mujeres (grupo testigo) se les trató con inyección periuretral de colágeno. En la evaluación realizada a los 12 meses encontraron un aumento significativo del grosor del esfínter y de su contractilidad; la valoración del test clínico, antes del tratamiento, fue el máximo (5 o 6) en las 42 mujeres tratadas y en 20 en el grupo control; a los 12 meses el test bajó a 0 en 38 de las tratadas con células (90,5%) y en solo 2 (9,6%) del grupo tratadas con colágeno. Este trabajo fue retirado a los pocos meses de su publicación por violación de aspectos éticos. En este mismo año Mitterberger y cols. (38), entre los cuales se encuentra Strasser, con la misma metodología publican 119 casos con 79% de curaciones y el 13% mejorías, en apartado de método aclaran que el trabajo fue realizado previa aprobación del Ministerio de Salud.

Hemos recopilado 8 trabajos en los que se valoran los éxitos y mejorías que oscilan entre el 88% y el 4,8% respectivamente en el que mejores resultados 37 y; los peores, el 13%, pero con una tasa del 79% de mejorías (43), sumando las curaciones y las mejorías la media es de 71,5%. Hemos recogido un noveno trabajo en el que la valoración se hace en función del número de células transplantadas relacionándolas con el número de pérdidas durante 3 días y con el IIQ-7 score; los resultados a los 12 meses fueron los siguientes: el número escapes se redujo el 50% cuando la inyección fue de 10×10^6 células y hasta el 20% con la inyección de 100×10^6 células; el índice de calidad de vida (IIQ-7) tiene una alta mejoría mayor cuanto más elevada fue de células transplantadas (44) (Tabla I). Por último cabe mencionar el trabajo del grupo escandinavo inspirado en la publicación de Zou y cols. (45). Han iniciado un ensayo clínico fase I en 20 mujeres con IUE

Tabla I.

Tratamiento de la incontinencia urinaria en mujeres con células madre. Se especifica el autor, el tipo de células madre utilizado y, por separado, entre paréntesis el porcentaje de casos curados y mejorías

Autores	Células transplant.	nº casos	Curaciones	Mejorías	Complicaciones
Ben y cols (10)	Condriocitos	32	16 (50%)	10 (31%)	No graves
Strasser y cols (37)	Fibroblastos + mioblastos	42	37 (89%)	2 (5%)	No graves
Mitterberger y cols (38)	Fibroblatos + moblastos	119	94 (79%)	16 (13%)	No graves
Carr y cols (39)	MDSC	8	5 (62%)	No consta	No graves
Lee y cols (40)	Células de cordón	39	26 (67%)	No consta	No graves
Herschom y cols (41)	MDSC	29	10 (34%)	14 (48%)	No graves
Sébe y cols (42)	MDSC	12	3 (25%)	7 (58%)	No graves
Blaganje y col (43)*	Mioblastos	38	5 (13%)	29 (76%)	No graves
Perers y cols (44)	MDSC	64	Mejora el IIQ-7	No consta	No graves
TOTAL		383	196 (61,4%)	78 (24,4%)	

* El trasplante fue seguido de estimulación eléctrica.

en las que se transplantan fibras musculares en fresco por inyección uretral y en una banda biodegradable tipo TVT; utilizando las mismas vía (inyección y banda) con células madre musculares cultivadas durante semanas a partir de una biopsia muscular (Fig. 2)(46).

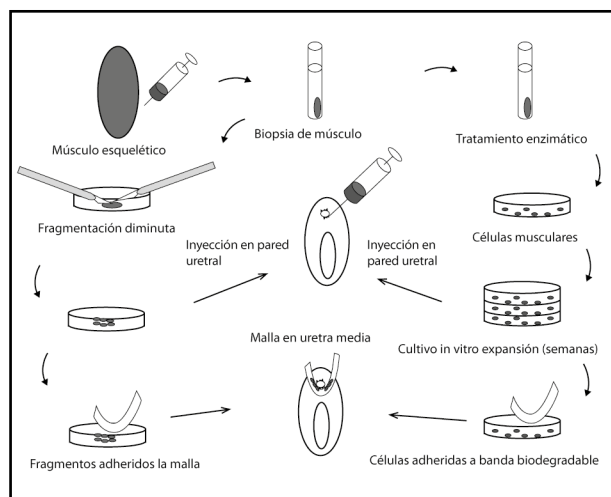


Figura 2. Se toma una biopsia de músculo estriado; una parte se trocea en pequeños fragmentos y la otra se envía al laboratorio. Los pequeños fragmentos se pueden transplantar bien por inyección intrauretral o impregnando con ellos una banda, biodegradable, que se colocará como una TVT o TOT. La muestra de laboratorio se somete a la acción de enzimas, para aislar las células musculares se realiza con ellas un cultivo de expansión durante varias semanas y después se impregnan en una malla biodegradable que se colocará como una TVT o TOT.

Mecanismo de acción

Cuando un músculo sufre una agresión emite señales que atraen a las células madre de sus nichos para su regeneración (47), estas señales son quimioquinas. En modelo de ratas con infarto de miocardio y en la IUE producida por distensión de la vagina en ratas, se ha descrito una sobre expresión hasta 20 veces mayor, a las 24 horas de la distensión de vagina, de la proteína-3 quimiotáctil monocítica (citoquina CCL-7)(48). La sobre expresión va decreciendo a partir de las 24 horas, se ha encontrado una relación directa entre la expresión y la duración de la distensión (49); esta citocina sería la responsable de la movilización y atracción de las MSC para implantarse en el tejido vía citoquina gradiente. Estos trabajos plantean la diferencia que existe entre la experimentación animal y los clínicos; mientras que en la primera entre la producción de la causa que produce la IUE y el tratamiento transcurre poco tiempo, en la clínica el tratamiento se platea varios años más tarde.

Las células madre procedentes del propio tejido o de otros más alejados son capaces de implantarse en él y mejorar su función. La regeneración puede ser producida por las propias células o por factores segregados por estas. Recientes trabajos sugieren que las células madre facilitan la reparación de los tejidos mediante la secreción de proteínas que tienen un efecto paracrino tales como: proteínas inmunomoduladoras, antiapoptosis, angiogénicas, antifibrinolíticas, y proteínas estimulantes del crecimiento (50). Las proteínas segregadas son diferentes dependiendo del microambiente; cuando existe un

fuerte componente inflamatorio se segregan preferentemente proteínas antiinflamatorias, cuando predomina un ambiente de fibrosis la secreción es predominantemente de quimioquinas antifibróticas.

El trabajo de Dissaranan y cols. (51) es demostrativo del efecto paracrino de las células madre; estos autores provocan en ratas vírgenes el trauma del parto distendiendo la vagina con un balón. El grupo testigo se deja sin tratamiento, a un segundo se le inyecta en uretra MSC, al tercero las inyectan suero salino por vía endovenosa, al cuarto se le inyecta por vía endovenosa MSC marcadas con proteína fluorescente y, al quinto por vía endovenosa, un concentrado del medio en el que se cultivaron la MSC. Se midió el pico de presión de cierre y se realizó electromiografía después de provocar la IUE y a la semana del tratamiento. En las ratas del grupo de control tanto el pico de presión de cierre como la electromiografía fueron más bajos que el grupo al que se inyectó suero y, en este, inferior al grupo tratado con inyección intrauretral de MSC y en los grupos tratados con IV bien de células o con el concentrado del medio de cultivo de estas. En el grupo de IV de MSC se mostró un incremento de la fluorescencia. Este trabajo demuestra:

- Que existe una atracción, efecto llamada, de las MSC inyectadas por vía endovenosa hacia la zona lesionada de la uretra;
- La recuperación del pico de presión de cierre con la IV de MSC;
- La IV del concentrado del cultivo de MSC tiene un efecto paracrino capaz de recuperar el pico de presión de cierre.

Se demuestra claramente el efecto llamada de la zona lesionada y la secreción de sustancias paracrinas capaces de reparar la uretra dañada. Si este mecanismo se produce también en humanos los factores paracrinicos podrían ser utilizados para acelerar la reparación del suelo pélvico después del parto. Es de suponer que suceda lo mismo con la MDSC y con la ASC.

CUESTIONES A RESOLVER EN EL TRATAMIENTO DE LA IUE

Antes de integrar en la clínica este tipo de terapia deberían despejarse las siguientes cuestiones:

- Inocuidad del procedimiento. Aunque hasta el presente no se han comunicado complicaciones graves, existen en teoría tres tipos de complicaciones posibles: contaminación vírica, anomalías cromosómicas adquiridas y de forma especial la malignización.

Aunque existe la experiencia muy positiva de más de 40 años de los trasplantes de médula ósea y también en los pocos tratamientos de IUE publicados. Existe la duda teórica de la posibilidad de generar tumores malignos basada en los trabajos de Rosland y cols (52); estos

autores cultivaron MSC humanas durante periodos de tiempo muy largos (entre 5 y 106 semanas) y, en 11 de 24 cultivos (45%) encontraron una transformación maligna espontánea; cuando estas células fueron inyectadas en vena, a ratones con inmunodeficiencia, se formaron rápidamente tumores de pulmón (52,53). Otro motivo de preocupación es la existencia de células madre cancerosas, se definen como células que existen en el interior del tumor con capacidad de autorenovarse y generar células heterogéneas del linaje del tumor (54). Como señala Yoo existe la posibilidad de que a partir de una célula madre o de diferenciación se origine una célula madre cancerosa si actúan sobre ella elementos cancerígenos (55).

A pesar de estas reticencias, basadas en experiencias realizadas en animales y en condiciones muy alejadas de la realidad clínica, no hay argumentos sólidos para no continuar realizando experimentación clínica siempre bien controlada por los comités éticos correspondientes.

- Tipo de células. Como se ha señalado anteriormente las células que se han utilizado en la experimentación clínica son las derivadas del músculo (MDSC), solo en uno se utilizaron células de cartílago y en otro de cordón umbilical (10,40). Pero aun los que preconizan la utilización de MDSC no están de acuerdo si utilizar solo mioblastos, fibroblastos junto con mioblastos o tejido muscular sin tratamiento de laboratorio (36,37,38). Aunque aun no se han utilizado en la experimentación clínica células de tejido adiposo, las ACS tienen la ventaja de tener 100 veces más células madre que el tejido muscular a esto se une la facilidad para obtener tejido graso mediante aspiración (22). Falta estandarizar los cultivos celulares para ser hacer aptas e inocuas las células a transplantar.

- Dosis. Tanto en la experimentación animal como en la clínica se ha demostrado que la respuesta es dosis dependiente pero falta por establecer la dosis óptima.

- Vía de administración. Tampoco se ha acordado la vía y forma más adecuada para administrar las células. Unos preconizan inyectarlas en la zona submucosa otros lo hacen en el espesor del esfínter; unos lo hacen bajo control ecográfico y otros con cistoscopia. Está aun por investigar la posibilidad de la vía endovenosa y la de hacerlo vehiculadas por una banda biodegradable colocada como una TVT (46).

Más recientemente Shi y cols. utilizan microesferas de seda que en su interior transportan células madre adiposas, obteniendo mejores resultados a las 12 semanas que cuando se inyectan solamente las microesferas (56).

En conclusión el tratamiento de la IUE con células madre es un nuevo y prometedor camino que brinda la medicina regenerativa pero estamos aun lejos de su incorporación a la práctica clínica diaria. De tal forma que a una paciente que acuda a la consulta aquejada de IUE, se le aspire tejido graso del abdomen, se envíe al laboratorio y al cabo de unas semanas vuelva a consulta y se inyecten ASC con bajo control ecográfico y cistoscópico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abrams P, Cardoso L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the International Continence Society. *Urology* 2003;61:37-49.
2. Nortton P, Brubaker L. Urinary incontinence in women *Lancet* 2006; 367:57-67.
3. Peschers U, Schaer G, Anthuber C, Delancey JO, Schuessler B. Changes in vesical neck mobility following vaginal delivery *Obstet Gynecol* 1996;88:1001-6.
4. Thom DH, van den Eeden SK, Brown JS. Evaluation of parturition and other reproductive variable risk factor for urinary incontinence in later life. *Obstet Gynecol* 1997;90:983-9.
5. Meyer S, Schreyer A, De Grandi P, Hohlfield P. The effects of birth on urinary continence mechanisms and other pelvic-floor characteristics *Obstet Gynecol* 1998;92:406-12.
6. Ogat J, Cody JD, Rogerson L. Minimally invasive synthetic surethral sling operation for stress urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4:CD006375.
7. Sakamoto K, Sharma S, Wheeler JS. Long-term subjective continence status and use of alternative treatments by women with stress urinary incontinence after collagen injection therapy *World J Urol* 2007;25:431-3.
8. Maher CF, O'Reilly BA, Dwyer PL, Carey MP, Cornish A, Schluter P. Pubovaginal sling versus transurethral Macro plastique for stress urinary incontinence and intrinsic sphincter deficiency: a prospective randomised controlled trial. *BJOG* 2005;112:797-801.
9. Chouser KL, Fick F, Goel A, Itano NB, Sweat SD, Lightner DJ. Carbon coated zirconium beads in beta-glucan gel and bovine glutaraldehyde cross-linked collagen injection for intrinsic sphincter deficiency: continence and satisfaction after extended followup. *J Urol* 2004; 171:1152-5.
10. Bent AE, Tutrone RT, McLennan MT, Lloyd LK, Kennelly MJ, Badlani G. Treatment of intrinsic sphincter deficiency using autologous ear chondrocytes as a bulking agent *Nerol Urodyn* 2001;20:157-65.
11. Sweat SD, Lightner DJ. Complication of sterile abscess formation and pulmonary embolism following periurethral bulking agents. *J Urol* 1999;161:93-6.
12. McKinney CD, Gaffey MJ, Gillenwater JY. Bladder outlet obstruction after multiple periurethral polytetrafluoroethylene injection. *J Urol* 1995;153:149-51.
13. Papa Petros PE. Tissue reaction to implanted foreign material for cure of stress incontinence. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1159.
14. Kiilholma PJ, Chancellor MB, Makinen J, Hirsch IH, Kleini PJ. Complications of Teflon injection for stress urinary incontinence. *Neurourol Urodyn* 1993;12:131-7.
15. Rubio D, García-Castro J, Martín MC, de la Fuente R, Cigudosa JC, Lloyd AC et al Spontaneous human adult stem cell transformation. *Cancer Res* 2005;65:3035-9.
16. International Society for Stem Cell Research (www.isscr.org).
17. Copland I, Sharma K, Lejeune L, Eliopoulos N, Stewart D, Liu P, et al. CD34 expression on murine marrow-derived mesenchymal stromal cells: impact on neovascularization. *Exp Hematol* 2008;36:93-103.
18. De Copi P, Callegari A, Chiavegato A, Gasparotto L, Piccoli M, Pozzobon M, et al. Amniotic fluid and bone marrow derived mesenchymal stem cells in crico-injured rat bladder and prevent compensatory hypertrophy of surviving smooth muscle cells. *J Urol* 2007;177:369-76.
19. Corcos J, Loutochin O, Campeau L, Eliopoulos N, Bouchentouf M, Blok B and Galipeau. Bone marrow mesenchymal stromal cell therapy for external urethral sphincter restoration in a rat model of stress urinary incontinence. *Neurourol Urod* 2011;30:447-55.
20. Kim S-O, Na HS, Kwon D, Joo SY, Kim HS, Ahn Y. Bone-marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation enhances closing pressure on leak point pressure in female urinary incontinence rat model. *Urol Int* 2011;86:110-6.
21. Cruz M, Dissarama Ch, Cotleur A, Kiedrowski M, Penn M, Damaser M. Pelvic organ distribution of mesenchymal stem cell injected intravenously after simulated childbirth injury in female rats. *Obstet Gynecol Int* 2011;2012:1-7.
22. Zuk PA, Zuk M, Ashjian P, DE Ugarte DA, Huang JI, Mizumo H, et al. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cell. *Mol Biol Cell* 2002;13:4279-95.
23. Lin G, Wang G, Banie L, Ning H, Shindel AW, Fandel TM, et al. Treatment of stress urinary incontinence with adipose tissue-derived stem cells. *Cytherapy* 2010;12:88-95.
24. Fu Q, Song XE, Liao GL, Deng CL, Cui L. Myoblasts differentiated from adipose-derived stem cells to treat stress urinary incontinence. *Urology* 2010;75:718-23.
25. Wu G, Song Y, Zheng X, Jiang Z. Adipose-derived stromal cell transplantation for treatment of stress urinary incontinence. *Tissue Cell* 2011;43:246-53.
26. Washima S, Ozaki T, Marujama S, Saka Y, Kobori M, Omae K, et al. Novel culture system of mesenchymal stroma cell from human subcutaneous adipose tissue. *Stem Cells Dev* 2011;18:533-43.
27. Watanabe T, Maruyama S, Yamamoto T, Kamo I, Yasuda K, Saka Y, et al. Increased urethral by periurethral injection of low serum cultured adipose-derived mesenchymal stromal cells in rats. *Int J Urology* 2011;18:659-66.
28. Collins CA, Olsen I, Zammit PS, Heslop L, Petrie A, Partridge TA, et al. Stem cell function, self-renewal and behavioural heterogeneity of cells from the adult muscle satellite cell niche. *Cell* 2005;122: 289-301.
29. Nikolavasky D, Stangel-Wójcikiewicz K, Stec M, Chancellor MB. Stem cell therapy: a future treatment of stress urinary incontinence. *Semin Reprod Med* 2011;29:61-9.
30. Kwon D, Kim Y, Pruchnic R, Jankowski R, Usiene I, de Miguel F, et al. Periurethral cellular injection: comparison of muscle-derived progenitor cells and fibroblasts with regard to efficacy and tissue contractility in animal model of stress urinary incontinence. *Urology* 2006;68:449-54.
31. Cannon TW, Lee JY, Somogyi G, Pruchnic R, Smith CP, Huard J and Chancellor MB. Improved sphincter contractility after allogenic muscle-derived progenitor cell injection into the denervated rat urethra. *Urology* 2003;62:958-63.
32. Lee JY, Cannon TW, Pruchnic R, Fraser MO, Huard J, Chancellor MB. The effects of periurethral muscle-derived stem cell injection on leak point pressure in a rat model of stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2003;14:31-7.
33. Chermansky CJ, Tarin T, Kwon D-D, Jankowski RJ, Cannon TW, de Groat WC, et al. Intraurethral muscle-derived cell injection increase leak point pressure in a rat model of intrinsic sphincter deficiency. *Urology* 2004;63:780-5.
34. Mitterberger M, Pinggera G, Marksteiner R, Margreiter E, Plattner R, Klima G et al. Functional and histological changes after myoblast injections in the porcine rhabdosphincter. *Eur Urology* 2007;52:1736-43.
35. Montarras D, Morgan J, Collins C, Relaix F, Zaffran S, Cumanò A, et al. Direct isolation of satellite cell for skeletal muscle regeneration. *Science* 2005;309:2064-7.
36. Lecoer C, Swieb S, Zini L, Rivière Ch, Combrisson H, Ghéraldin R et al. Intraurethral transfer of satellite cells by myofiber implants results in formation of innervated myotubes exerting tonic contraction. *Am J Urology* 2007;178:332-7.
37. Strasser H, Marksteiner R, Margreiter E, Pinggera GM, Mitterberger M, Frauscher F, et al. *Lancet* 2007;369:2179-85.
38. Mitterberger M, Marksteiner R, Margreiter E, G Pinggera, Colleselli D, Frauscher F, et al. Autologous myoblasts and fibroblasts for female stress incontinence: a 1-year follow-up in 123 patients. *BJU Int* 2007;100:1081-5.
39. Carr L, Steele D, Steele S, Wagner D, Pruchnic R, Jankowski R, et al. 1-year follow-up of autologous muscle-derived stem cell injection pilot study to treat stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J* 2008;19:881-3.
40. Lee CN, Jang JB, Kim JY, Koch C, Back JY, et al. Human cord blood stem cell therapy for treatment of stress urinary incontinence. *Korean Med Sci* 2010; 25: 813-6.
41. Herschorn S, Carr L, Birch C, Murphy M, Rober M, Jankowski R, et al. Autologous muscle-derived cells as therapy for stress urinary incontinence: a randomised blinded trial. *Neurourol Urodyn* 2010;29:307.
42. Sébe Ph, Doucet Ch, Cornu JM, Ciofu P, Gil de Medina S, Pinset Ch and Haab F. Intrasphincteric injections of autologous muscular cells in women with refractory stress urinary incontinence: a prospective study. *Int Urogynecol* 2011;22:183-9.
43. Blaganie M, Lukanovic A. Intrasphincteric autologous myoblast injections with electrical stimulation for stress urinary incontinence. *Int J Gynaecol Obstet* 2012.
44. Peters K, Kaufman M, Dmochowski R, Nashville TN, Carr L, Herschorn, et al. Autologous muscle-derived cell therapy for the treatment of

- famel stress urinary incontinence a multicenter experience. *J Urol* 2011; 185: e535-6.
45. Zou X H, Zhi YL, Chen X, Jin HM, Wang LL, Jiang YZ, et al. Mesenchymal stem cell seeded knitted silk sling for the treatment of stress urinary incontinence. *Biomaterials* 2010;31:4872-9.
 46. Gräs S, Lose G. The clinical relevance of cell-based therapy for the treatment of stress urinary incontinence. *Acta Obstet Gynecol* 2011; 90: 815-24.
 47. Liu ZI, Zhuge Y, Velazquez OC. Trafficking and differentiation of mesenchymal stem cells. *Cell Biochem* 2009; 106: 984-91.
 48. Wood LL; Hijaz A, Kuang M, Penn M, Dammaser MS, Rackley RR. Over expression of stem cell homing cytokines in urogenital organs following vaginal distention. *J Urol* 2007;177:1568-72.
 49. Wood HM, Kuang M, Wood L, Hijaz A, Butler R Penn M, et al. Cytokine expression after vaginal distention of different durations in virgin Sprague-Dawley rats. *J Urol* 2008;180:753-59.
 50. Singer N G, Caplan A I.. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2011;6:457-78.
 51. Dissaranan Ch, Cruz M, Gili B, Salcedo L, Cotleur A, Mendieta R, et al. Intravenous mesenchymal stem cells home to de urethra and facilitate recovery from stress urinary incontinence after childbirth injury via local secretion of paracrine factors. *J Urol* 2011;185:e73.
 52. Roland GV, Svendsen A, Torsvik A, Sobala E, McCormack E, Immervoll E, et al. Long-term cultures of bone marrow-derive human mesenchymal stem cells frequently undergo spontaneous malignant transformation. *Cancer Res* 2009;69:5331-9.
 53. Bonab MM, Alimoghaddam K, Talebian F, Ghaffari SH, Ghavamzadeh A, Nikbin B. Aging of mesenchymal stem cell in vitro. *BMC Cell Biol* 2006;7:14.
 54. Clarkle MF, Dick JB, Dirks PB, Eaves CJ, Jamieson CHM, Jones L et al. Cancer stem cells -Perspectives of Currant Status and future directions: AACR Works hop on cancer stem cells. *Cancer Res* 2006;66: 9339-44.
 55. Yoon SK. The biology of cancer stem cells and its clinical implication in hepatocellular carcinoma. *Gut Liver* 2012;6:29-40.
 56. Shi LB, Chen LK, Wu Y, Zhu SX. Tissue engineered bulking agent wuth adipose-derived stem cells and silk fibroin microspheres for the treatment of intrinsic urethral sphincter deficiency. *Boimaterials* 2014;35:1519-30.