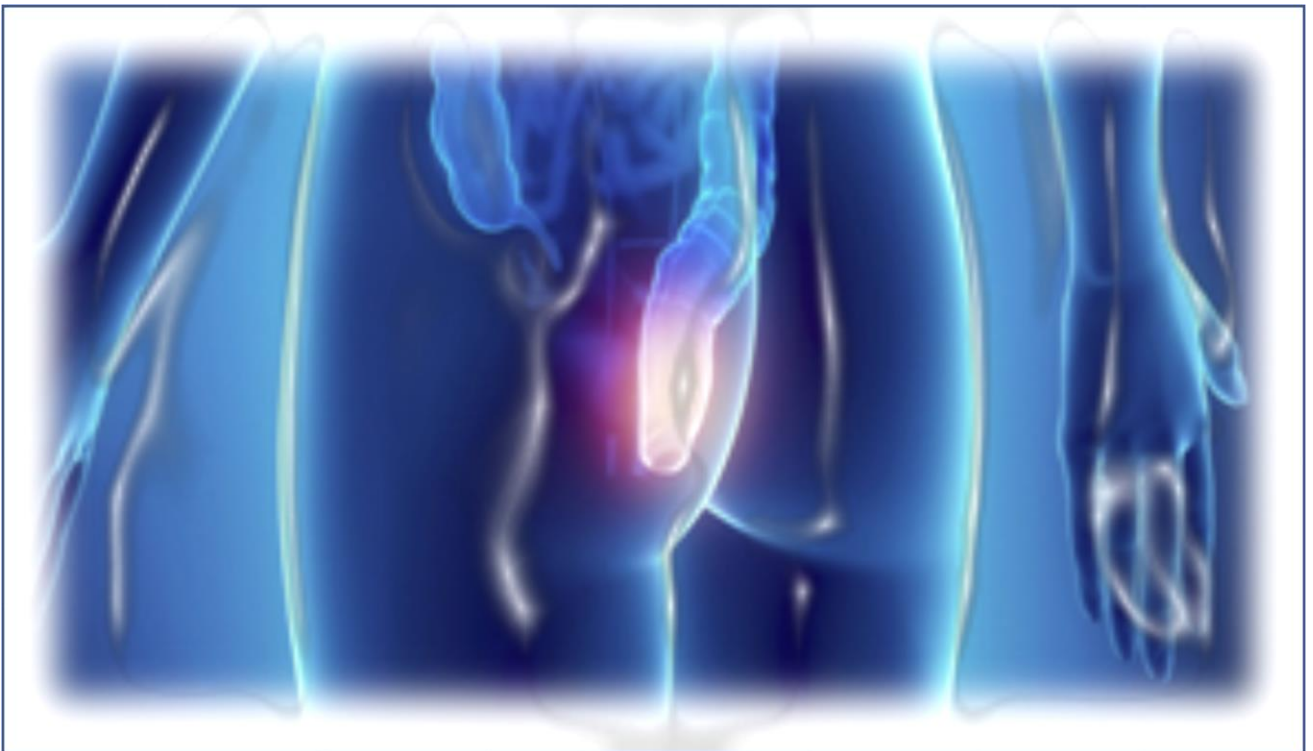

INYECCIÓN LOCAL DE TEJIDO ADIPOSO AUTÓLOGO MICRO FRACTURADO EN EL TRATAMIENTO DE INCONTINENCIA ANAL



Antecedentes:

La incontinencia fecal es una condición de discapacidad con un importante impacto psicosocial, que afecta al 5-15% de la población, aunque, indudablemente, se subestima la frecuencia correcta con la que ocurre esta condición, debido a la dificultad que podrían experimentar los pacientes afectados, para abordar este tema con su médico de familia.

Las causas de esta enfermedad pueden ser varias, pero las causas más comunes de la incontinencia fecal adquiridas, son las lesiones del complejo nervioso-muscular de los esfínteres, debido a lesiones obstétricas y la cirugía ano rectal. En los últimos años, los tratamientos se han centrado en técnicas tales como la de los implantes; lo cual implica la inoculación de materiales biocompatibles exógenos (derivados de silicio) en los músculos del esfínter anal o, preferentemente, de materiales autólogos (grasa, colágeno) con el fin de aumentar el espesor del músculo y, por consiguiente, la resistencia al paso del aire y de las heces, mejorando así los síntomas del padecimiento.

Objetivo del estudio

El objetivo de este estudio es evaluar la seguridad y la eficacia de la inyección local de tejido adiposo autólogo micro-fracturado, para el tratamiento de la incontinencia anal. Las evidencias científicas han demostrado que el tejido adiposo, para tales fines, ha demostrado tener una mejor capacidad de reparación de los tejidos, en comparación con la que ofrece la técnica clásica de Coleman¹. Este producto se llama *Lipogems*®; *Lipogems*® es un sistema innovador, que a partir de cantidades mínimas de un lipoaspirado autólogo, de tejido adiposo micro-fracturado, obtenido mediante una manipulación mínima, ofrece un producto, no expandido, altamente rico en hMSCs y pericitos.

Lipogems® simplemente trabaja a través de ligeras tensiones mecánicas, en un sistema completamente cerrado evitando el uso de enzimas y de cualquier otro aditivo, eliminando las dificultades relacionados con la digestión enzimática y otras manipulaciones importantes. El sistema *Lipogems*® proporciona un kit para recoger, procesar y reinyectar los tejidos humanos lipoaspirado. El "núcleo" del sistema es un dispositivo desechable simple, que reduce progresivamente el tamaño de las agrupaciones de tejido adiposo (de grupos esferoidales con

un diámetro de 1- 3,5 mm a racimos de 0,2 - 0,8 mm), eliminando al mismo tiempo los residuos de aceites y de sangre. El proceso completo se produce en un sistema de inmersión para minimizar cualquier acción traumática en la célula. El producto *Lipogems®* obtenido de tal manera, es un tejido adiposo micro-fracturado, no expandido, para uso autólogo.

Tipo de estudio:

Mono céntrico. Relacionado con el procedimiento terapéutico / bienestar

Fase del estudio:

Fase II - Evaluación de la eficacia y la tolerabilidad.

Número de pacientes:

En la primera fase experimental, serán tratados 10 pacientes.

Criterios de inclusión

- ✓ Edad: >18 <75 años
- ✓ Sexo: masculino y femenino
- ✓ Pacientes afectados por incontinencia fecal grave y media (Grado I°/ II°) independientemente de la etiología y de los tratamientos anteriores
- ✓ Que no tengan restricciones para el seguimiento durante 18 meses
- ✓ Dispuestos a dar su consentimiento informado

Criterios de exclusión

- Enfermedad inflamatoria intestinal. (EII) con trastornos de colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn.
- Sepsis anal (abscesos y/o fístulas)
- Hernias: hernia incisional posterior, laparotomía, colostomías, urostomía, cicatrices que limiten la extracción de tejido adiposo del abdomen (sitio para el tratamiento)
- Tumores en la región en una fase de no remisión
- Incapacidad para someterse a las pruebas de diagnóstico destinadas y a los seguimientos
- Embarazos

Evaluación del grado de incontinencia:

Con el fin de evaluar el grado de la incontinencia cuantitativa/cualitativamente antes y después del tratamiento, los pacientes serán evaluados de la siguiente manera:

- Recolección de la historia clínica detallada y con los cuestionarios validados para la incontinencia anal (Puntuación para la Incontinencia Wexner, con rangos de 0 >20);
- Examen físico o con inspección, evaluaciones funcionales con exploración digital, reflejo anal (reflejos del nervio pudendo hasta la médula espinal sacra).
- Anoscopia;
- Endo-ecografía anorrectal (búsqueda de lesiones del músculo a nivel de los esfínteres anales)
- Manometría anorrectal (evaluación de las presiones anorrectales y los reflejos del esfínter)
- Electromiografía con evaluación de la innervación de los esfínteres anales (Recomendada).

Técnica quirúrgica:

Se contempla la recolección, tratando y re-inoculando el tejido adiposo en el mismo paciente, en una sola sesión operativa. El abdomen es la zona designada en el paciente para la recolección del tejido adiposo. El sistema *Lipogems*® proporciona un kit para recoger, procesar y reinyectar el lipoaspirado humano. El "núcleo" del sistema es un dispositivo desechable simple que reduce progresivamente el tamaño de la agrupación de tejido adiposo (de grupos esferoidales con un diámetro de 3,5 mm 1- a grupos de 0,2 a 0,8 mm), eliminando al mismo tiempo residuos de aceite y de sangre. El proceso completo se produce en un sistema de inmersión para minimizar cualquier acción traumática en el producto de células. El producto *Lipogems*® obtenido de tal manera es un tejido adiposo microfracturado, no expandido, para uso autólogo, el cual, será reinyectado a nivel del aparato de esfínter anal del paciente.

- Tiempo quirúrgico: alrededor de 120 minutos
- Anestesia: Es necesario administrar anestesia general debido a lo amplia de la zona afectada por el procedimiento quirúrgico (abdominal y ano-perineal); la anestesia epidural se considerará sólo en aquellos casos en los que haya una distribución favorable del tejido adiposo abdominal subcutáneo.

Procedimientos y materiales:

Lipogems®

Lipogems® es un sistema innovador que a partir de cantidades mínimas de lipoaspirado autólogo, en el que se ejerce una mínima manipulación, proporciona un producto de tejido adiposo micro-fracturado, no expandido, altamente rico en hMSCs y pericitos². *Lipogems®* funciona simplemente a través de ligeras tensiones mecánicas en un sistema completamente cerrado, evitando el uso de enzimas y de cualquier otro aditivo, eliminando las dificultades relacionadas con la digestión enzimática y otras manipulaciones importantes.

El sistema *Lipogems®* proporciona un kit para recoger, procesar y reinyectar el lipoaspirado humano. El "núcleo" del sistema es un dispositivo desechable simple que reduce progresivamente el tamaño de la agrupación de tejido adiposo (de grupos esferoidales con un diámetro de 3,5 mm 1- en grupos de 0,2 a 0,8 mm), eliminando al mismo tiempo los residuos de aceite y sangre. El proceso completo se produce en un sistema de inmersión para minimizar cualquier acción traumática en el producto de células. El producto *Lipogems®* obtenido de tal manera es un tejido adiposo micro-fracturado no expandido, para uso autólogo.

El sistema *Lipogems®* ha sido desarrollado para mejorar la técnica clásica empleada por Coleman para la infiltración de grasa, con el objetivo de proporcionar grupos trasplantables de lipoaspirados con un tamaño reducido para el mejoramiento del injerto después de su trasplante. La reducción de los grupos de tejido realizadas mediante otros medios mecánicos, tales como cuchillas giratorias, es muy traumático para las células y genera grandes cantidades de aceites y de restos celulares.

Hemos seleccionado este tipo de dispositivo, ya que permite llevar a cabo un procedimiento estandarizado y especialmente rápido (unos 12 a 15 minutos), para obtener un producto celular micronizado derivado del tejido adiposo libre de residuos de aceite y de sangre. El lipoaspirado contiene factores pro-inflamatorios (aceite), y generalmente está constituida por grupos de 1,5-

3 mm, que hacen que el tejido sea muy denso y, por lo tanto, de difícil inserción en tejidos duros o poco elásticos (si no se utilizan agujas de tamaño relativamente grande (18 g)).

PureGraft®, es un sistema comercial alternativo, aunque este sistema es capaz de eliminar con la misma eficacia los residuos de aceites y de sangre, no proporciona la micronización del tejido. El sistema comercial Celution® utiliza un lipoaspirado enriquecido con células madre enzimáticamente extraídas en una segunda lipoaspiración del mismo paciente, e implica un largo procedimiento para el tratamiento, así como, diversas dificultades para su autorización. El sistema *Lipogems*®, a partir de cantidades mínimas de lipoaspirado autólogo, con una mínima manipulación, ofrece un producto de tejido adiposo micro-fracturado, no expandido, altamente rico en hMSCs y pericitos; *Lipogems*® trabaja simplemente a través de ligeras tensiones mecánicas en un sistema completamente cerrado, evitando el uso de enzimas y de cualquier otro aditivo, eliminando los problemas relacionados con la digestión enzimática y otras manipulaciones importantes.

Recolección del tejido adiposo:

El procedimiento de lipoaspiración implica dos pasos: la infiltración y la aspiración.

La primera etapa consiste en la infiltración de solución salina y epinefrina (2 ug/ml de concentración final), utilizando el kit apropiado, con una cánula sin filo de 17G, a fin de evitar cualquier inyección accidental por la vía intravascular y para facilitar la posterior liposucción. En el caso de que se administre anestesia local, se puede añadir lidocaína diluida al 0,02%. se inyecta 150-250 cc de este compuesto en la zona en la que extraerá la grasa, con el fin de obtener un tejido completamente "empapado" con la solución; la siguiente fase (aspiración) se realiza a través de una cánula especial de 13G desechable conectada a una jeringa Vaclok®, utilizando una técnica de liposucción estándar, unos pocos pasos serán suficientes para recoger alrededor de 60 CC. de tejido adiposo, posteriormente el lipoaspirado recogido será procesado gradualmente con el dispositivo.

Micro-fragmentación del lipoaspirado con la técnica *Lipogems*®

El lipoaspirado se inserta en el cilindro de proceso; durante esta fase, el tejido adiposo aspirado es-micro fracturado, se filtra y se purifica de aceites y de células sanguíneas residuales. Al final de la fase, el tejido obtenido es fluido e inoculado a través de agujas de hasta 25 G.

Re-inoculación

La reintroducción del tejido purificado en el paciente se realiza utilizando jeringas con una cánula sin filo de 0,7 mm, bajo la guía directa del ultrasonido endoanal se inyecta aproximadamente 100 ml del tejido adiposo obtenido mediante el dispositivo de *Lipogems*® en las partes internas y externas del esfínter anal, en donde se encuentra la deficiencia muscular, así como alrededor de las partes restantes de los músculos del esfínter. En los casos en los que exista un deterioro de la innervación motora de la musculatura del esfínter, también se podría inyectar líquido a lo largo del nervio pudendo.

Evaluación cualitativa / biológica de las muestras:

Una muestra de tejido adiposo tratado mediante el sistema *Lipogems*® será almacenada en laboratorios adecuados para la investigación de la función celular y tisular.

Seguimiento:

Después del tratamiento, los pacientes serán objeto de seguimiento a los 3, 6, 12, 18, 24 meses. Se realizarán las mismas pruebas llevadas a cabo en el tiempo cero.

Referencias

[1] Coleman, Sydney R. "Long-Term survival of fat transplants: Controlled demonstrations." *Aesthetic Plastic Surgery* (1995): 421-425.

[2] Bianchi, F. et al. "A new nonenzymatic method and device to obtain a fat tissue derivative highly enriched in pericyte-like elements by mild mechanical forces from human lipoaspirates." *Cell transplantation*, (2013), 2063-2077.