



Capacitación en ventas

Perspectiva general de la Medicina Regenerativa

Ciencia

Producto y proceso

Competición/ panorama del mercado

Cumplimiento normativo

Operaciones y Logística

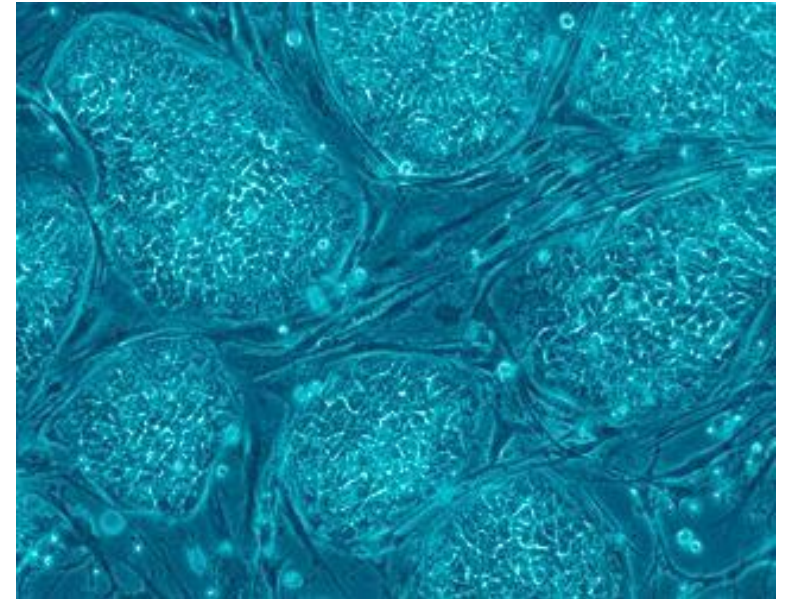
Promociones / Preguntas Frecuentes

PERSPECTIVA GENERAL DE LA MEDICINA REGENERATIVA

Medicina Regenerativa

- Proceso de sustitución o regeneración de células humanas, tejidos u órganos para restaurar o normalizar
- Capacidad innata para la auto curación
- Estimula el cuerpo para curarse a si mismo
- Comprendiendo la homeostasis:

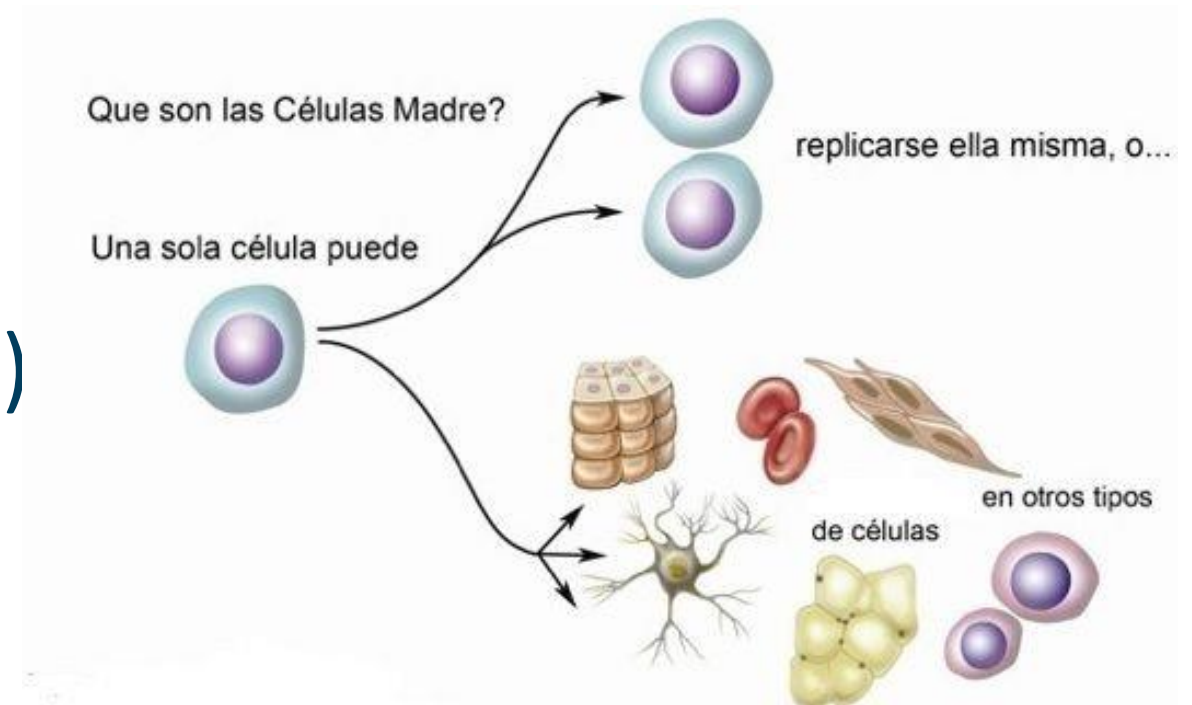
Degeneración y Regeneración



CONCEPTOS BÁSICOS:

¿Cuál es la definición de célula madre ?

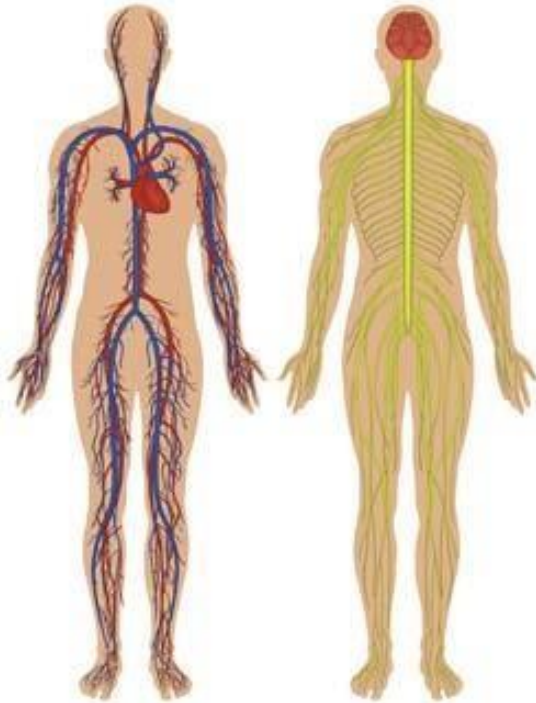
Ingeniería de tejidos (in vitro)
Vs
Medicina regenerativa (in vivo)



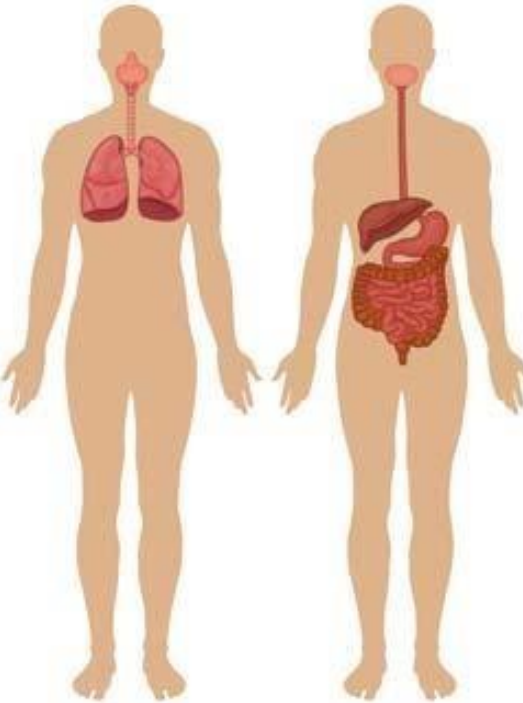
LA REGENERACIÓN OCURRE EN TODOS LOS TEJIDOS DEL CUERPO

Las células madre adultas apoyan distintos sistemas en el cuerpo

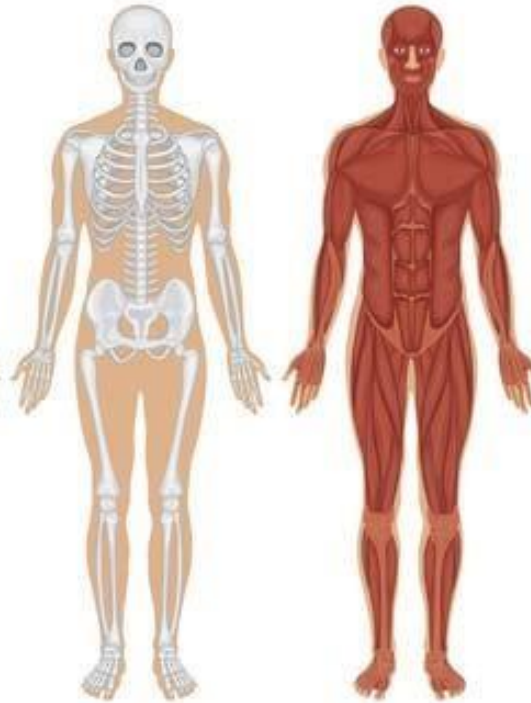
Sistema nervioso



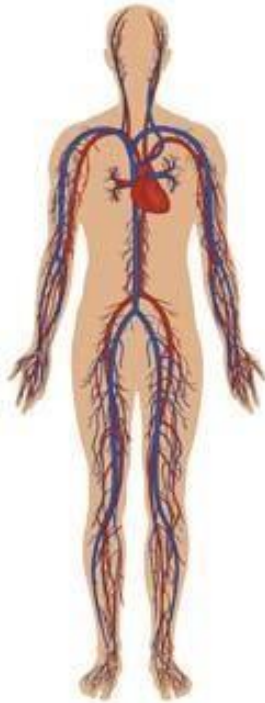
Sistema digestivo



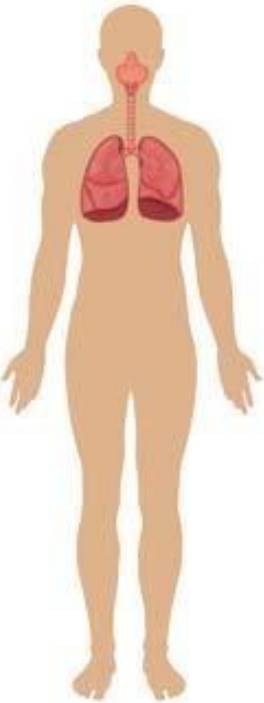
Sistema muscular



Sistema circulatorio



Sistema respiratorio

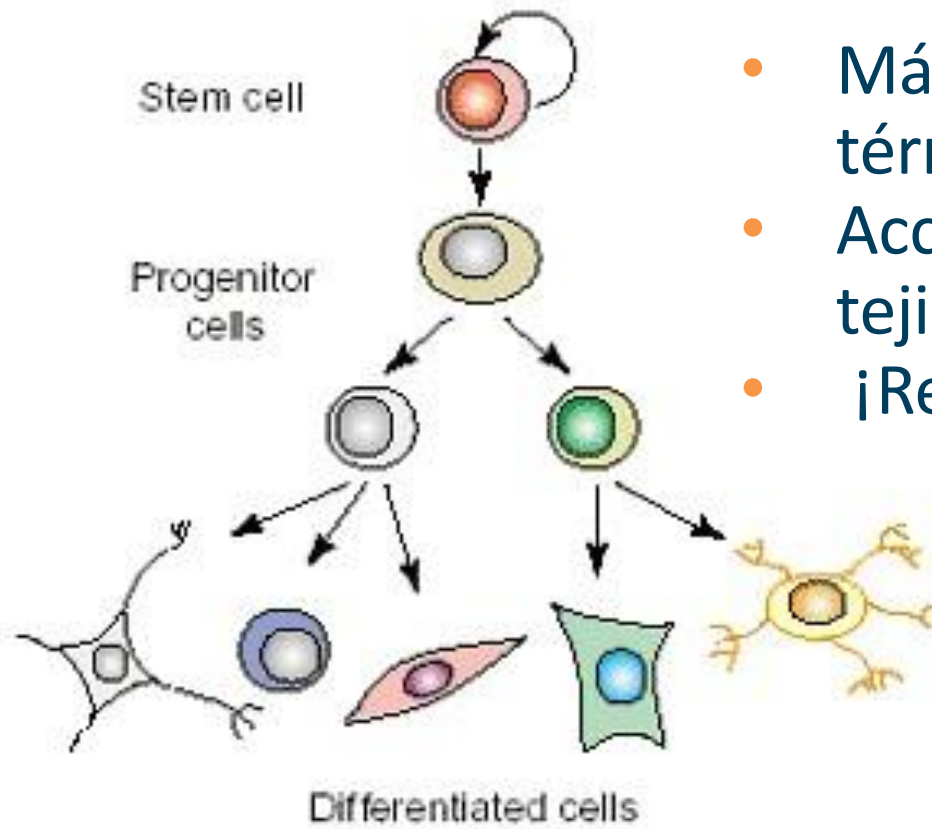


Sistema esquelético



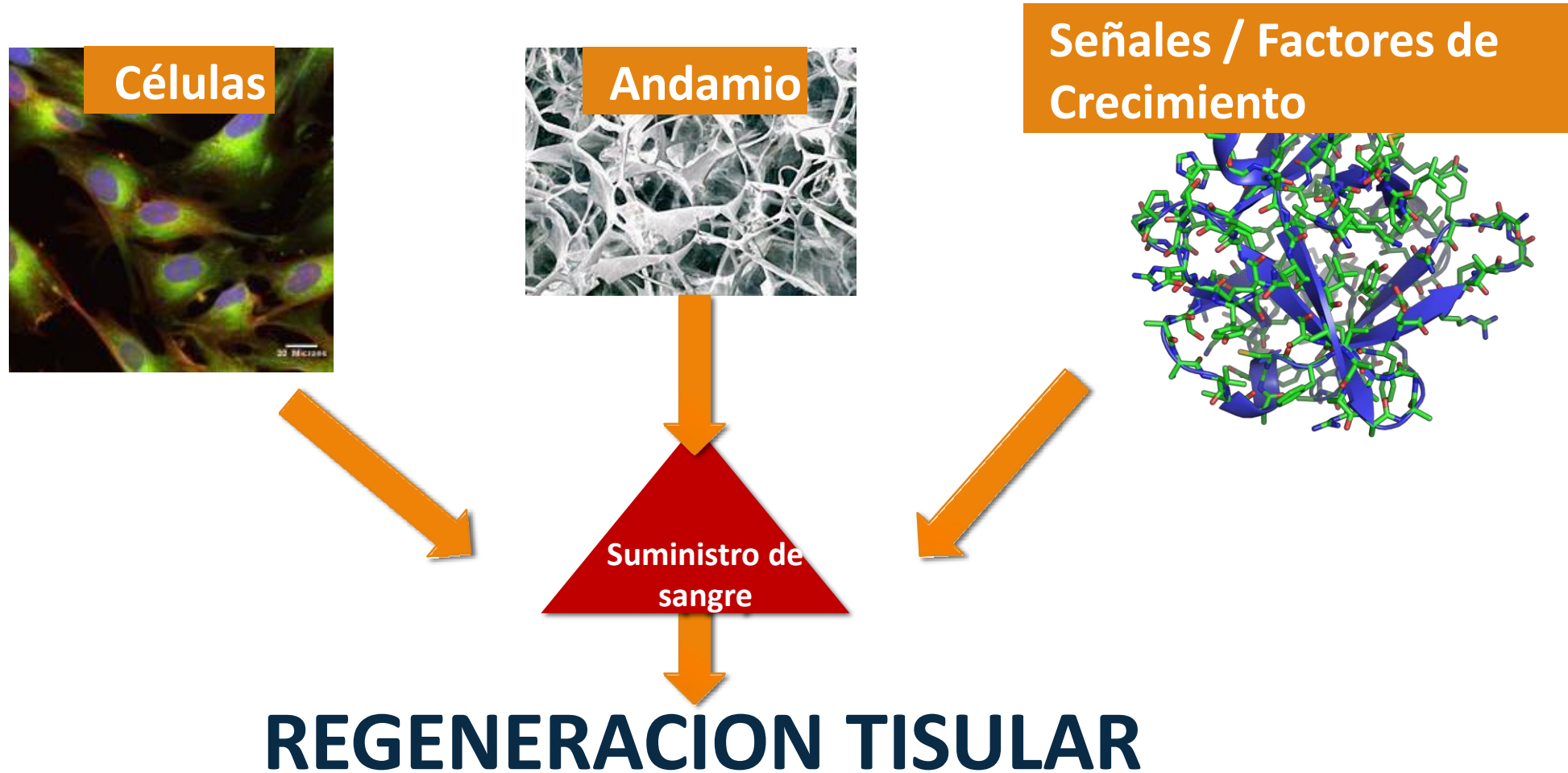
**Excepto
¡cartílago!**

Células progenitoras



- Más limitadas que las células madre en términos de auto-renovación;
- Accionadas para diferenciarse en el tipo de tejido específico;
- ¡Reside en todos los tejidos del cuerpo!

Necesidades para la regeneración tisular



La regeneración del tejido es como cultivar el césped

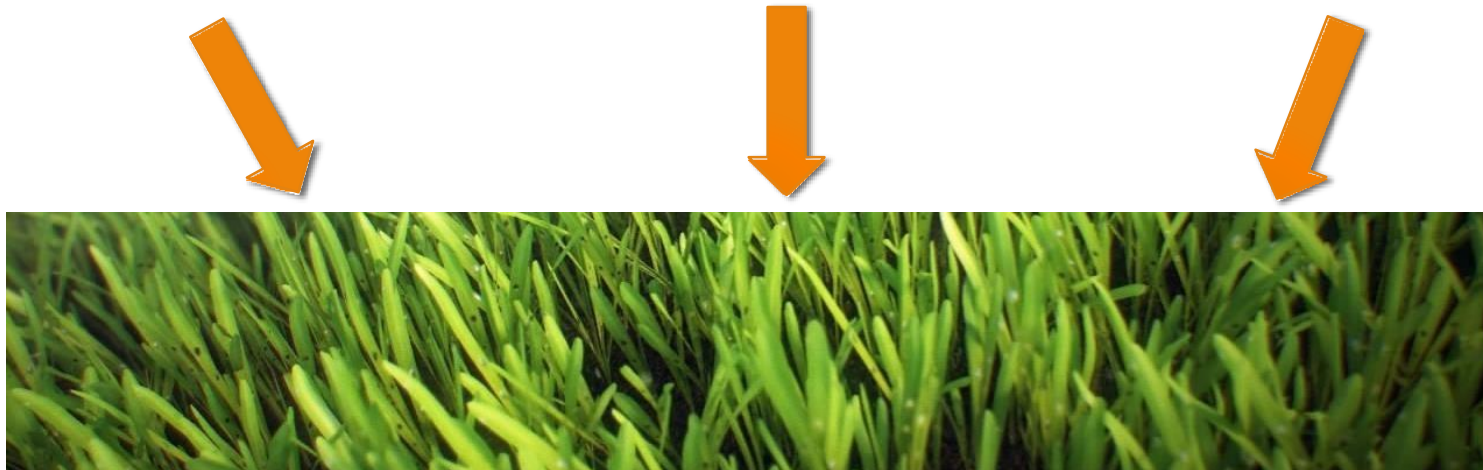
SEMILLAS (CELULAS)



SUELO (ANDAMIO)



FERTILIZANTE (FACTOR DE CRECIMIENTO)



Fuentes de células regenerativas utilizadas en estudios clínicos y terapias

Fuentes de tejido asociadas al nacimiento

Embrionario

Fetal

Amniótico

- Amnio/corion
- Líquido amniótico

Cordón umbilical

- Sangre de cordón
- Jalea de Wharton

Fuentes de tejido adulto

Sangre periférica

- Plasma rico en plaquetas (PRP)
- Células madre de sangre (hematopoyéticas)

Médula ósea

Las células madre mesenquimales (MSC) y las células madre de la sangre

Tejido adiposo (grasa)

- Células madre derivadas de tejido adiposo(desarrolladas en cultivo)
- SVF (fracción vascular estromal)
 - Lipogems!

Fuentes de tejido asociadas al nacimiento

Células madre embrionarias

- Derivadas de embriones pre implantados
- Pluripotente = pueden transformarse en cualquier tejido del cuerpo
- Hoy en día se utiliza principalmente en la investigación

Fetal

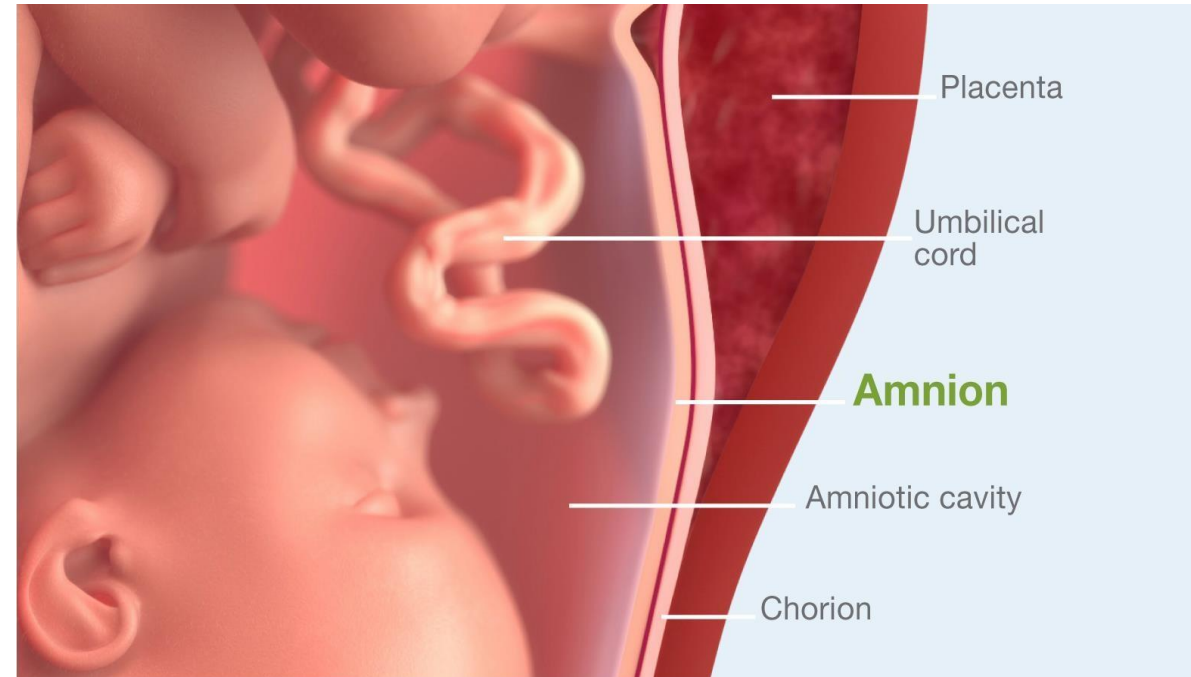
- Sumamente controversial
- No se utiliza en los EE.UU.

Amniótico

- Membrana amniótica y líquido amniótico
- Se cosecha durante el nacimiento del bebé

Cordón umbilical

- Sangre de Cordón y Jalea de Wharton
- Desde el cordón umbilical de la madre - a veces almacenado para usos futuros



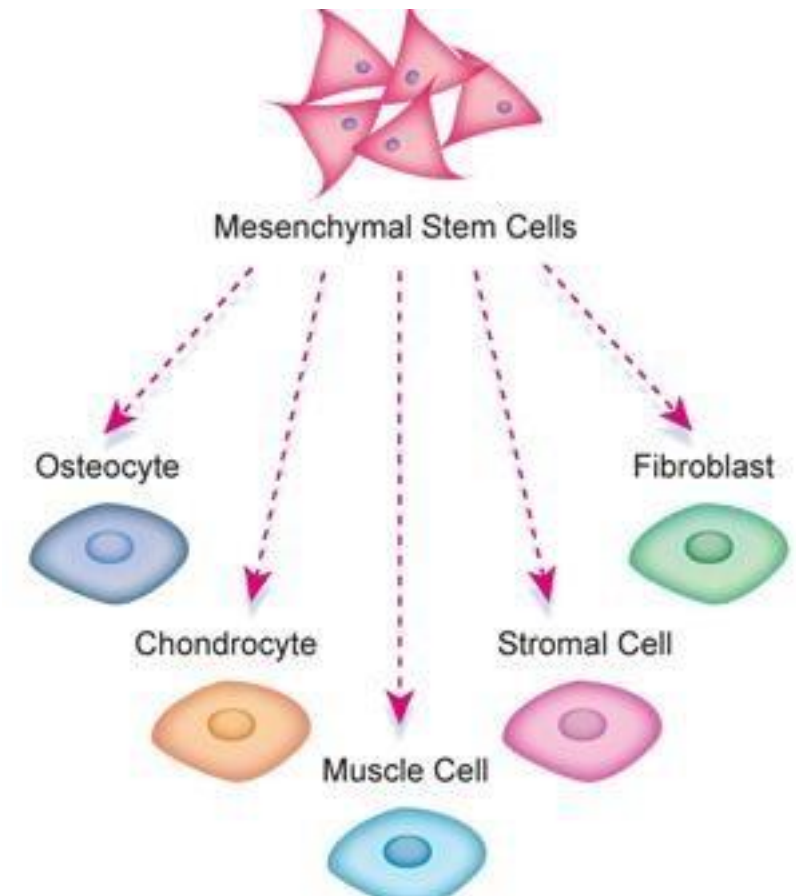
Fuentes de tejido adulto

Las células multipotentes, pueden dar lugar a otros tipos de células, pero limitadas en la capacidad de diferenciación

- *In vitro vs in vivo*
- La capacidad multipotencial de MSCs ha sido demostrada in vitro, pero la contrapartida in vivo todavía no es definitiva.

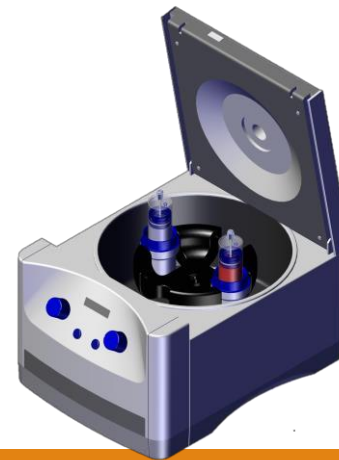
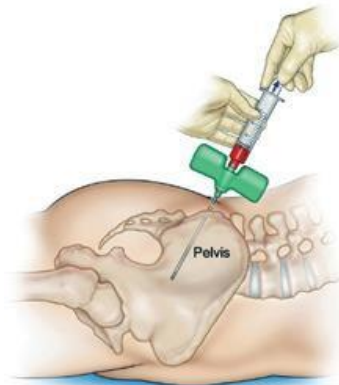
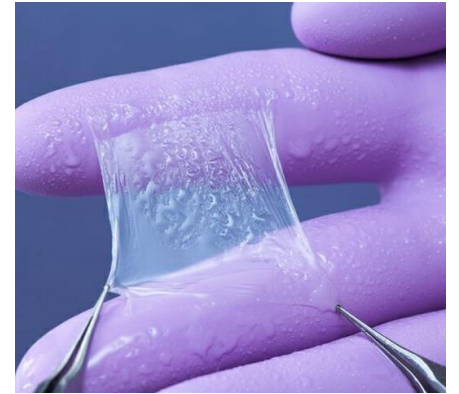
Las células madre mensequimales (MSC) puede dar lugar a la regeneración de huesos, músculos, cartílagos y grasa.

Las células MSC pueden ser más ventajosas como moduladoras inmunitarias y señalizadoras regenerativas!



TERAPIAS BIOLÓGICAS COMERCIALIZADAS ACTUALMENTE

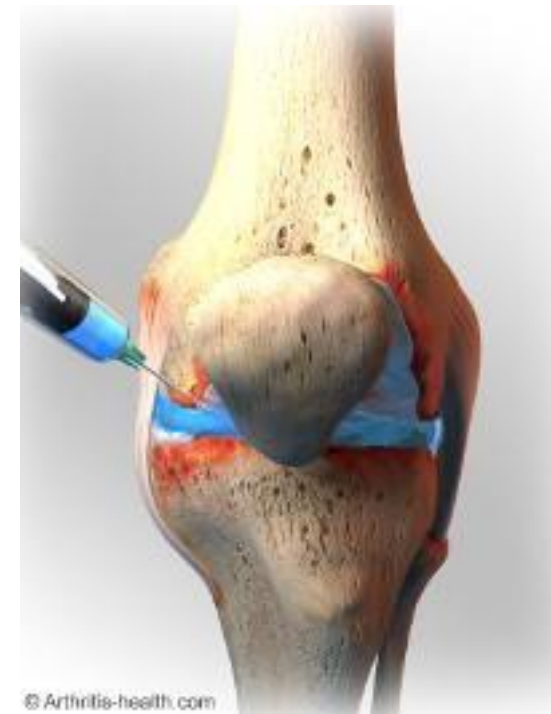
- Ácido hialurónico (HA) (viscosuplementación)
- Proloterapia
- Plasma rico en plaquetas (PRP)
- Aloinjertos de tejido amniótico
- Concentrado de aspiración de médula ósea (BMAC)
- Tejido adiposo



VISCOSUPLEMENTACIÓN

Método de acción: "Lubricante inyectable"

- Opción de tratamiento conservador
- Puede proporcionar alivio a corto plazo
- En el pasado estaba cubierto por el seguro, pero actualmente esto ha cambiando.
- Existen opiniones divididas sobre su eficacia



PROLOTERAPIA

Método de acción: Proporciona "activación" a una respuesta inmune, causando una inflamación de bajo grado, para instigar una cascada de factores de crecimiento.

Inyección de una solución irritante en el espacio articular, ligamento o inserción del tendón en el punto **ESPECÍFICO** del dolor.

- Se trata habitualmente, de una mezcla de dextrosa y lidocaína
- Punción



El uso de la guía por ultrasonidos es IMPERATIVO!

PLASMA RICO EN PLAQUETAS (PRP)

Método de acción: Factores de crecimiento liberados por las plaquetas, proporcionando señales que impulsan el proceso de cicatrización.

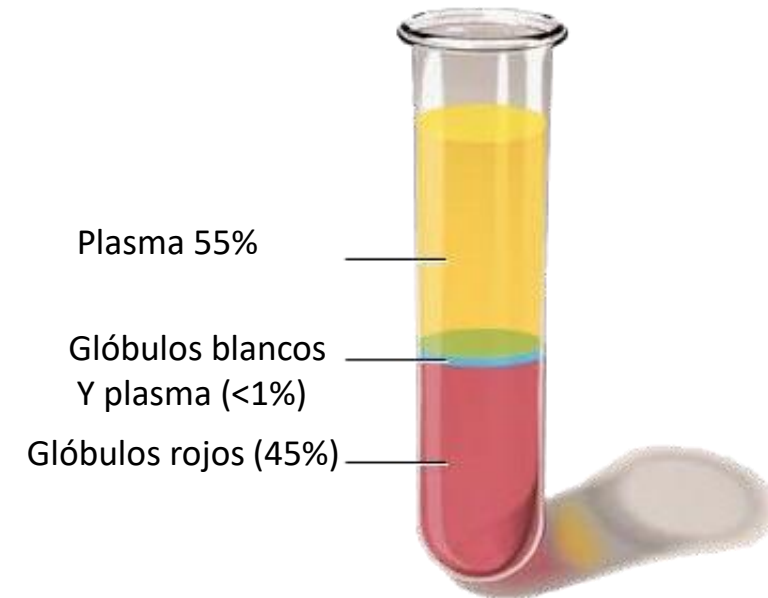
El factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) puede ayudar a "convocar" a las células regenerativas.

Utiliza la centrifugación para separar la sangre del paciente en plasma, glóbulos rojos y una capa leucocitaria (que contiene glóbulos blancos y plaquetas).

Los sistemas PRP varían ***ampliamente***.

Debate sobre concentraciones más efectivas de los tipos de células

No proporciona un andamio para mantener el PRP en la zona de tratada.



LOS CONFLICTOS DEL PRP

Los distintos sistemas PRP

- Concentraciones celulares, ciclos de centrifugado, etc.

Resultados clínicos conflictivos

Falta de estandarización: protocolos, técnicas y medidas de resultado

- Los glóbulos blancos (leucocitos) estimulan la respuesta inflamatoria
- Nocivo en un espacio articulado?
- ¿Útil para las lesiones del tendón?



PUBLICACIONES SOBRE EL PRP

"Los resultados de este estudio demuestran que la terapia PRP ofrece concentraciones de ng /mL de proteasas catabólicas, que podrían **perpetuar la inflamación e inhibir la cicatrización de los tejidos.** ",

"Existen pocas **evidencias que sugieran beneficios clínicos a corto plazo** con el uso de PRP para la osteoartritis sintomática de la rodilla; los estudios publicados hasta la fecha son de mala calidad y con alto riesgo de parcialidad"²

"La literatura actual se complica **por la falta de estandarización de los protocolos de estudio, las técnicas de separación de las plaquetas y las medidas de resultado.** Como consecuencia, existe mucha incertidumbre acerca de la evidencia que apoya el creciente uso clínico del plasma rico en plaquetas y concentrados de sangre autóloga como una modalidad de tratamiento para lesiones ortopédicas del hueso y de los tejidos blandos."³

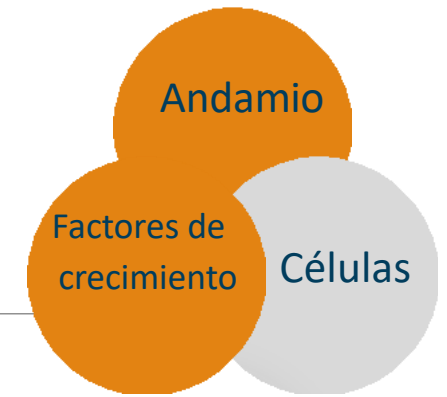
¹Pifer, M. A., T. Maerz, K. C. Baker, and K. Anderson. "Matrix Metalloproteinase Content and Activity in Low-Platelet, Low-Leukocyte and High-Platelet, High-Leukocyte Platelet Rich Plasma (PRP) and the Biologic Response to PRP by Human Ligament Fibroblasts." The American Journal of Sports Medicine 42.5 (2014): 1211-218.

²Dold, Andrew P., Michael G. Zywielski, Drew W. Taylor, Tim Dwyer, and John Theodoropoulos. "Platelet-Rich Plasma in the Management of Articular Cartilage Pathology." Clinical Journal of Sport Medicine 24.1 (2014): 31-43.

³Sheth, Ujjash, Nicole Simunovic, Guy Klein, Freddie Fu, Thomas A. Einhorn, Emil Schemitsch, Olufemi R. Ayeni, and Mohit Bhandari. "Efficacy of Autologous Platelet-Rich Plasma Use for Orthopaedic Indications: A Meta-Analysis." The Journal of Bone and Joint Surgery (American) J Bone Joint Surg Am 94.4 (2012): n. pag.

Aloinjerto de tejido amniótico

Amnios/Corion



Método de acción: Factores de crecimiento y citoquinas conservados en una membrana

- Demasiados factores de crecimiento = demasiadas interferencias?
- Localmente, puede reducir la inflamación y actuar como una membrana de barrera
- Muchos afirman que contiene células madre
 - Problemas reglamentarios - uso homólogo?

¿La criopreservación mantiene la viabilidad?

- Ciclos repetidos de congelación / descongelación - descongelación por choque

○ Lack of clinical studies for use in orthopaedics

Una lista parcial de proteínas reguladoras, citocinas y quimiocinas en el líquido amniótico	
Acrónimo	Nombre
BDNF	Factor neurotrófico derivado del cerebro
bFGF	Factor básico de crecimiento de fibroblastos
CCL28	Ligante de quimioquina (motivo C - C) 28
CXCL16	Ligante de quimioquina (motivo C - X - C) 16
EGF	Factor de crecimiento epidérmico
EG-VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular derivado de las glándulas endocrinas
Eotaxin	Eotaxina
Eotaxin-2	Eotaxina-2
GDF-15	Factor de diferenciación del crecimiento 15
HCC-1	Quimioquina (motivo C - C) ligando 1
HGF	Factor de crecimiento de los hepatocitos
I-309	I-309 (una quimioquina CC)
IGFBP-1	Proteína de unión al factor de crecimiento tipo insulina-1
IGFBP-2	Proteína de unión al factor de crecimiento tipo insulina-2
IGFBP-3	Proteína de unión al factor de crecimiento tipo insulina-3
IGFBP-4	Proteína de unión al factor de crecimiento tipo insulina-4
IGFBP-6	Proteína de unión al factor de crecimiento tipo insulina-6
IL-1ra	Antagonista del receptor de la interleucina-1
IL-6 and IL-8	Interleucina-6 e Interleucina-8
MCP-1	Proteína quimiotáctica monocítica-1
MCSF	Factor estimulante de colonias de macrófagos
MIF	Factor inhibidor de los macrófagos
OPG	Osteoprotegerina
OPN	Osteopontina
PARC	Quimiocina pulmonar y regulada por activación
PDGF-AA	Factor de crecimiento derivado de plaquetas-AA
PF4	Factor plaquetario 4
TGF α	Factor de crecimiento alfa transformante
TGF β 1	Factor de crecimiento transformante beta 1
TIMP-1	Inhibidor de tejidos de la metaloproteínasa-1
TIMP-2	Inhibidor de tejidos de metaloproteínasa-2

LÍQUIDO AMNIÓTICO-ALOGÉNICO

Andamio

Factores de crecimiento

Células

Método de acción: Contiene factores de crecimiento y citocinas

- Fluidos criopreservados inyectables
- Disputa sobre la viabilidad celular y el tipo de células
- Factores que pueden inhibir la viabilidad de las células
 - Almacenamiento
 - Congelación por choque, sin medios de conservación celular
 - Descongelación por choque
 - Manipulado por el personal
 - El envío



Concentrado de aspiración de médula ósea(BMAC)



Método de acción: Aspiración y concentración de MSCs a partir de la médula ósea

Mezcla de distintos tipos de células - muchas células madre hematopoyéticas

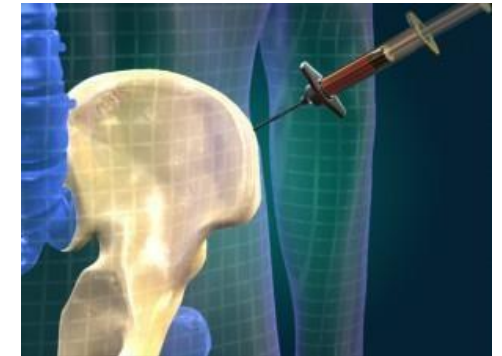
Aspirado de la cresta ilíaca (duele como un b * # ^ @%!) Y concentrado por centrifugación

La aspiración es una técnica dependiente; aspiración de múltiples sitios

Necesita de un andamio para mantenerse en la zona del tratamiento (a menudo se utiliza grasa)

La viabilidad y la frecuencia de las células MSCs, tienen tendencias a disminuir con la edad.

Existe un descenso global en las MSC de la médula ósea relacionado con la edad, que puede conducir a problemas cuando se utilizan células MSC autólogas envejecidas para su aplicación en terapias regenerativas¹



Stolzing, A., E. Jones, D. McGonagle, y A. Scutt. "Cambios Relacionados con la Edad en las Células Madre Mesenquimatosas derivadas de médula ósea: Consecuencias para las terapias Celulares". Mecanismos de Envejecimiento y Desarrollo 129.3 (2008): 163-73.129.3 (2008): 163-73.

La necesidad de mejores soluciones

Los médicos exigen alternativas al estándar de atención actual

Los pacientes exigen opciones de tratamiento más eficaces y menos invasivas

Las terapias autólogas ofrecen alternativas más seguras



El tejido Adiposo en la Historia



Georges DUHAMEL
1884-1966

“Se invitará a todo el cuerpo. Las piernas proporcionarán los huesos, el pecho un pequeño pedazo de costilla, como en la historia de nuestra madre, Eva. La piel se recogerá del brazo o del pecho, donde esta sea blanda, blanca y flexible. ***La grasa, también, constituye preciosos y pequeños cojines: lo cosecharemos, tan caliente como lo es, de los muslos y la colocaremos en la profundidad de los tejidos heridos que necesitan ser regenerados***”
Les Sept Dernières Plaies (1928)

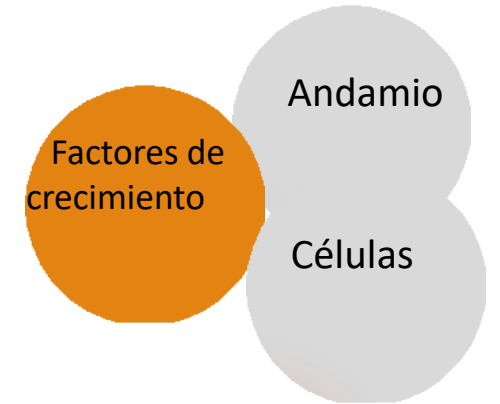
BENEFICIOS DEL TEJIDO ADIPOSO

Cosecha mínimamente invasiva

Existen altas concentraciones de células regenerativas en el tejido adiposo.

500 veces más células regenerativas que de una cantidad equivalente de médula ósea.

Las células son abundantes (es poco probable que disminuyan con la edad, como las células derivadas de la médula ósea)



2Hass, Ralf, Cornelia Kasper, Stefanie Böhm y Roland Jacobs. "Diferentes Poblaciones y Fuentes de las Células Madre Mesenquimatosas Humanas (MSC): Una Comparación entre los tejidos Adultos y Neonatales derivados de MSC". Comunicación Celular Comunicación y Señalización 9.1 (2011): 12.MSC."

Y...

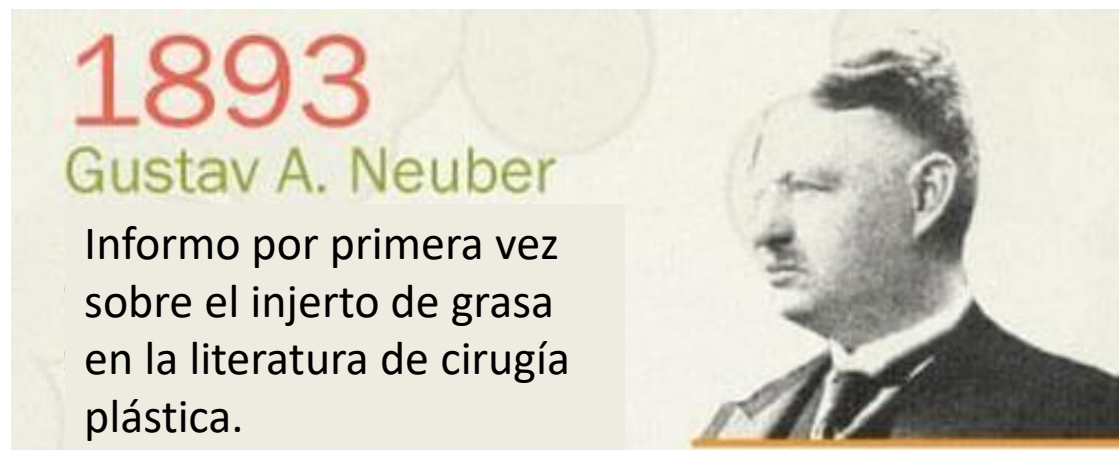
Casi a todo el mundo le sobra un poco de grasa



¿Dónde se ha aplicado el tejido adiposo?

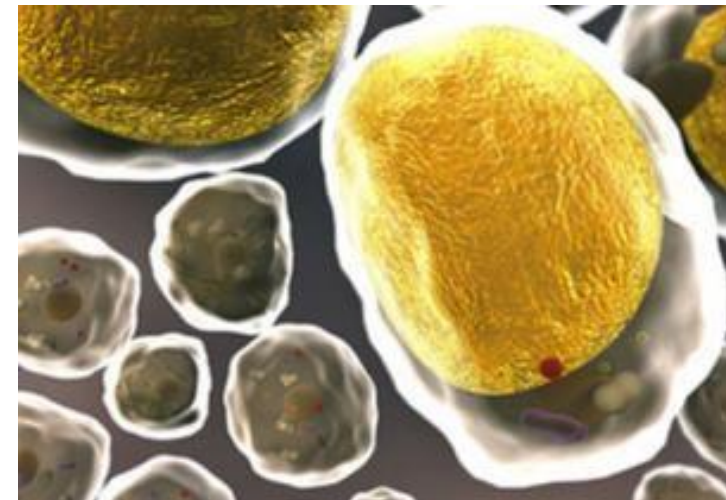
Injerto de grasa

- Utilizada por más de 100 años
- Aplicaciones tempranas para la reconstrucción mamaria y las irregularidades del contorno en tejidos blandos.



Células madre derivadas del tejido adiposo para la investigación

- Últimos 20 años
- Gigantescos avances en la última década.



TÉCNICA DE COLEMAN PARA EL INJERTO DE GRASA

Método de elaboración: centrifugación Y decantación por gravedad

- Grumosa y difícil de inyectar a través de una aguja pequeña;
- Hinchazón/inflamación provocada por los residuos aceitosos y sanguinolentos;
- La necrosis del injerto graso puede causar hinchazón.

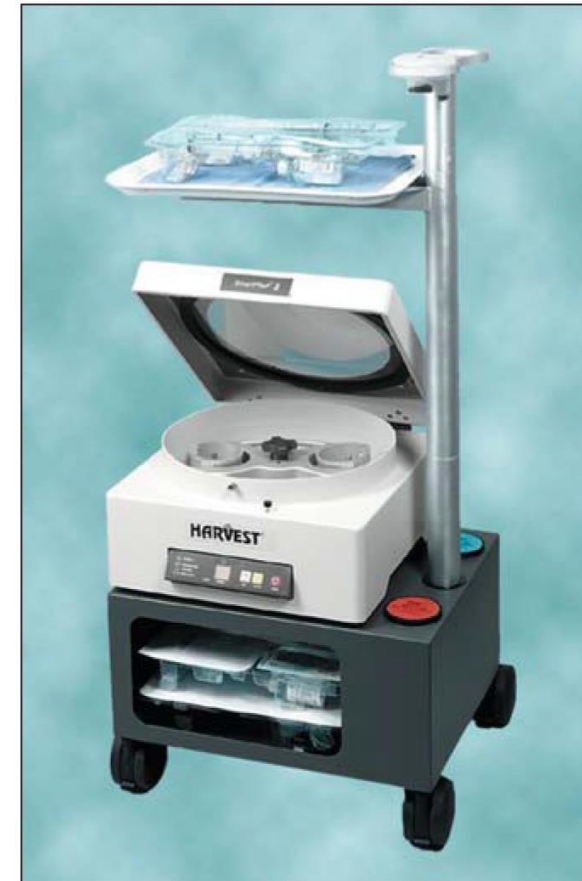


Método de centrifugación

Método de elaboración: Centrifugación

Actualmente varios sistemas utilizan la centrifugación para separar el aceite y los componentes de la sangre:

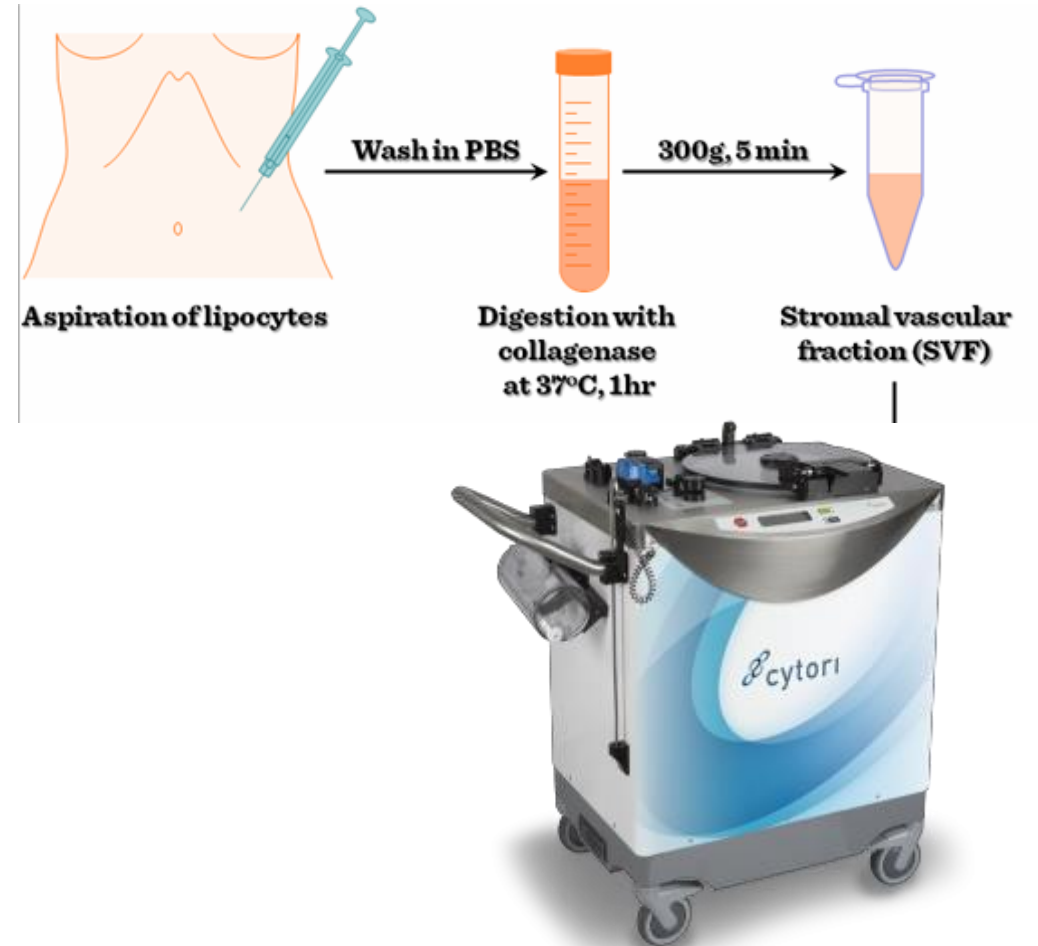
- Traumatiza las células y puede destruir la integridad de la matriz extracelular;
- La necrosis adipocitaria en el lugar de tratamiento puede estimular la respuesta inmune inflamatoria;
- No es posible eliminar por completo los residuos de aceite y de sangre.



Fracción Vascular Estromal (SVF)

Métodos: Digestión enzimática para descomponer la matriz y centrifugación para separar el sedimento de la fracción celular:

- Más que mínimamente manipulado
- No aprobado por la FDA en los EE.UU.
- Las clínicas que están ofreciendo esto corren el riesgo de ser sometidos a medidas regulatorias!
- ¿Por qué querrías una fracción cuando puedes tenerlo todo?



CÉLULAS MADRE DERIVADAS DEL TEJIDO ADIPOSO PARA LA INVESTIGACIÓN

Método de elaboración: SVF + desarrollo en cultivo para expandir y seleccionar la población de "células madre"

Para estudios clínicos aprobados (costos \$\$\$\$)

¿Estamos seguros de que la cantidad > calidad?

Es como poner a un montón de gente en medio de la nada sin que hablen el idioma local.

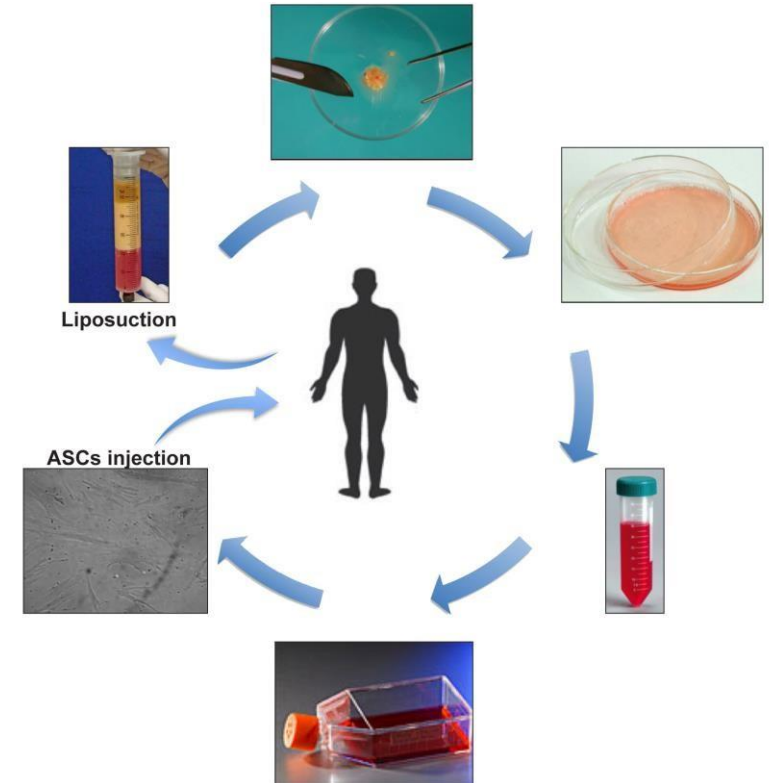


Fig. 1. Cells isolation and culture. ASCs were isolated from liposuction aspirate by collagenase digestion. The stromal vascular fraction (SVF) that contains ASCs was resuspended in culture medium. The SVF fraction contains also circulating cell types, hematopoietic stem cells, and endothelial progenitor cells. ASCs were self-selected out of the SVF during subsequent tissue culture passages since they are adherent to the plastic tissue cultureware. Then ASCs were injected in combination with a biomaterial such as hyaluronic acid.



**Método de elaboración: lavado, enjuagado y redimensionado.
Simple y eficaz.**

Tecnología de tejido adiposo de ultima generación

Cuál es la historia detrás de LIPOGEMS?

Inventado por el Dr. Carlo Tremolada, un renombrado cirujano plástico maxilofacial italiano, **que buscaba una manera de crear un injerto de grasa más suave y viscoso para rellenar defectos y crear un realce volumétrico natural en la cara**

Inesperadamente, sus pacientes experimentaron una disminución significativa en moretones e inflamación, procesos normalmente asociados con estos procedimientos, los pacientes también experimentaron **sustanciales efectos regenerativos en los tejidos subyacentes.**

Posteriormente, colegas científicos de la Universidad de Miami, el Instituto Pasteur de París y la UCLA han identificado y validado **las características regenerativas únicas en Lipogems.**

El sistema Lipogems obtuvo la autorización de la FDA 510 (k) para los EE.UU. en diciembre de 2014

El eficiente dispositivo de circuito cerrado, inicialmente era utilizado sólo para cirugías plásticas y reconstructivas, **mostrando notables beneficios para las indicaciones ortopédicas,** abriendo un enorme potencial para el mercado estadounidense.

