

INYECCION DE TEJIDO MICROFRACTURADO Y PURIFICADO (SISTEMA LIPOGEMS™), PARA EL TRATAMIENTO DE LA VAGINITIS ATRÓFICA

Jennifer Fantasia¹, Halland Chen² y Janice A. Santos Cortes, Departamento de Urología, Universidad de Brown, Estados Unidos, Departamento de Medicina Regenerativa, Universidad de Brown, Estados Unidos.

Abstracto:

Se estima que entre el 10 y el 40% de las mujeres posmenopáusicas experimentan síntomas locales relacionados con la atrofia vaginal. Los tratamientos actuales se centran en la gestión de los síntomas para atenuar estos cambios degenerativos y los síntomas asociados. Las pacientes pueden beneficiarse de un novedoso tratamiento con células madre mesenquimales derivadas del tejido adiposo; tanto como agente de relleno del tejido autóctono como para la regeneración, el ambiente trófico se encuentra estimulado por estas células. Este informe relata el primer caso conocido en el tratamiento de vaginitis con células madre mesenquimales, en el que se obtuvieron unas mejorías en los síntomas (sequedad, dispareunia), las cuales han resultado bastante promisorias. Las terapias basadas en células y en la medicina regenerativa, representan nuevos tratamientos prometedores para la vaginitis atrófica. Estudios adicionales aseguran la eficacia clínica, así como sus efectos a largo plazo.

Palabras claves

- Atrofia vaginal
- Tejido adiposo
- Células madre mesenquimales
- Sistema Lipogems™
- Nicho vascular estromal

ABREVIATURAS

MSC: Células madre mesenquimales; CGMP: buenas prácticas de fabricación actuales (GMPc); FSFI: Índice de función sexual femenina.

INTRODUCCIÓN

Los síntomas urogenitales que resultan de la disminución de los niveles de estrógeno, generados en aquellas mujeres posmenopáusicas, tienen importantes repercusiones en sus calidades de vida. Se estima que entre el 10 y el 40% de las mujeres posmenopáusicas experimentan síntomas locales relacionados con la atrofia vaginal y con una creciente población que envejece, la prevalencia de estos síntomas continúa en aumento. En términos generales, estos síntomas

pueden clasificarse en síntomas vaginales, urinarios y de función sexual, a menudo con pacientes que experimentan síntomas de más de una categoría. Los síntomas vaginales asociados con la atrofia vaginal incluyen sequedad, prurito, sangrado, adelgazamiento y reestructuración de los tejidos. Los síntomas urinarios incluyen disuria, irritación urinaria y aumento del riesgo de desarrollar infecciones recurrentes del tracto urinario. Finalmente, este conjunto de síntomas urogenitales y de cambios anatómicos pueden afectar la función sexual, siendo común la

dispareunia. Los médicos deben preguntar a sus pacientes si están experimentando estos síntomas, ya que a menudo estos son pasados por alto. Los urólogos encuentran a muchos pacientes los cuales experimentan infecciones recurrentes del tracto urinario, así como síntomas urinarios que pueden ser secundarios a la atrofia vaginal. Actualmente, las opciones de tratamiento para la atrofia vaginal sintomática incluyen tanto terapias hormonales como no hormonales; en ambos casos, el tratamiento implica la administración local de lubricantes tópicos, cremas o terapias con estrógeno; estos ayudan a estimular los tejidos sensibles a los estrógenos para promover un ambiente vaginal premenopáusico y, por tanto, mitigar aquellos molestos síntomas. Sin embargo, estos tratamientos requieren una terapia continua para mantener su eficacia, aunque los datos sobre las terapias hormonales existentes son muy limitados en ciertas poblaciones, en particular las mujeres que padecen cáncer de mama sensible a las hormonas. Para mitigar los cambios degenerativos asociados con la menopausia y el envejecimiento de los tejidos vaginales, los pacientes con atrofia vaginal sintomática pueden beneficiarse de la novedosa y prometedora investigación la cual incluye medicina regenerativa y terapia celular. En este informe, presentamos el uso de productos de tejido graso micro fraccionado autólogo, los cuales albergan células madre mesenquimatosas (MSC) y pericitos, dentro de un nicho vascular estromal conservado, cosechado y procesado de forma no enzimática, con el propósito de revitalizar los tejidos vaginales atróficos y de mejorar la función sexual. La terapia celular continúa siendo una emocionante frontera, con una multitud de aplicaciones experimentales para la medicina regenerativa. Sin embargo, las preocupaciones relacionadas con la regulación y la seguridad han resultado ser estrictas en cuanto a las Buenas Prácticas de Manufactura (GMPc) actuales, una barrera necesaria pero significativa para el desarrollo y la aplicación clínica práctica. Afortunadamente, los desarrollos en la terapia celular, en particular el descubrimiento de nuevos nichos de células madre en numerosos tejidos en todo el cuerpo, así como otros métodos de procesamiento, han aumentado el acceso a unas fuentes de células madre más prácticas y fácilmente disponibles, para uso a nivel clínico. Además, resulta esperanzador la mejor comprensión sobre la señalización celular, la cual puede emplearse una gran variedad de aplicaciones clínicas.

Recientemente, se han estudiado las células MSC autólogas en una serie de campos regenerativos y reconstructivos, arrojando unos prometedores resultados iniciales. Las MSC representan un tipo de células madres estromales multi-potentes, las cuales tienen el potencial de diferenciarse en una serie de tipos de células, así como la capacidad de promover un entorno regenerativo a través del uso de la señalización celular. En unos estudios previos se han demostrado los efectos tróficos promovidos por las células MSC, incluyendo las respuestas angiogénicas, anti-apoptóticas y anti-fibróticas estimuladas en los tejidos receptores. En cuanto tal, el Dr. Caplan. Denomino a las MSCs como "Células de señalización medicinal". Se cree que estas funciones auto y paracrina de las células MSC proporcionan un beneficio terapéutico adicional, haciéndolas únicas para la aplicación clínica en la medicina regenerativa. Adicionalmente, estas células pueden obtener fácilmente a partir de tejido adiposo, mediante las técnicas actuales de lipoaspiración con una morbilidad de cosecha mínima. Por lo tanto, los MSC representan un recurso disponible y accesible que puede ser fácilmente reclutadas para su uso en terapias regenerativas basadas en células madre. En estudios anteriores fue requerido realizar una cosecha extensa, procesamiento y cultivo de estas células para lograr una cantidad suficiente, con la finalidad de demostrar el efecto clínico en otros campos lo cual limitó significativamente su aplicación práctica. El cultivo in vitro establecido como pre-requisito también introduce riesgos de infección, contaminación, el desarrollo de mutaciones en las líneas celulares durante el cultivo y el error humano. Sin embargo, los nuevos avances para la cosecha, el procesamiento, y la manipulación mínima de los productos celulares, tales como el que se consigue mediante el sistema Lipogems™, el cual ofrece un método práctico y conveniente para utilizar este valioso recurso natural para los pacientes. El sistema Lipogems™ inicialmente fue diseñado para facilitar la recolección de grasa para el injerto, proporcionando el relleno de defectos, tal y como se utiliza en el trasplante de grasa clásico para la reconstrucción; es un sistema cerrado, que emplea leves fuerzas mecánicas, para la micro fractura de la grasa cosechada, minimizando el trauma a las células, preservando el nicho del estroma vascular; el procedimiento incluye dos fases; la lipo aspiración (cosecha) y el procesamiento; la grasa normalmente es obtenida de la zona baja o lateral del abdomen, para este procedimiento, se emplea una cánula desechable de 19cm a 18G,

proporcionada por el sistema Lipogems™, el área designada, es inyectada con un anestésico local y adrenalina diluida para la vasoconstricción; después de la infiltración, se recolecta el tejido adiposo mediante una liposucción estándar, utilizando la cánula de aspiración desechable de punta roma para prevenir traumatismos adicionales en las células durante el proceso de aspiración. El sustrato se transfiere a la unidad de procesamiento de circuito cerrado, pasando por una serie de filtros de reducción después de una suave manipulación mecánica para emulsificar el lipoaspirado, eliminando los residuos de aceites y sangre. Después del procesamiento, el lipoaspirado está inmediatamente disponible para su aplicación clínica. Todo el proceso completo toma entre 15 a 20 minutos.

PRESENTACIÓN DEL CASO

En este informe de caso, presentamos el primer uso conocido de células MSC para el tratamiento de la atrofia vaginal, con el objetivo de aportar mejoría a la función sexual y a los síntomas de vaginitis atrófica. La paciente de 50 años, identificada como GB, se presentó inicialmente con síntomas vaginales locales, y además estaba experimentando una disfunción sexual, citando principalmente sequedad vaginal intermitente, destacando como síntomas predominantes la dispareunia y la anorgasmia, en su historial clínico se hacía contar que la paciente había tenido tres partos vaginales, incluyendo dos episiotomías y que posterior desarrollo una incontinencia urinaria por estrés; en última instancia, la paciente se sometió a una histerectomía por razones benignas; eventualmente además, se sometió a un cabestrillo vaginal para tratar la incontinencia urinaria por esfuerzo. A pesar de que esta se había sometido a múltiples terapias locales para el suelo pélvico y a terapias médicas para tratar los síntomas, no había presentado mejoría de los síntomas; por lo que, con la esperanza de abordar estas cuestiones, aceptó someterse a un injerto de grasa autóloga para el tratamiento de la vaginitis atrófica. Después de un asesoramiento y evaluación, la paciente firmó el consentimiento informado para someterse a la técnica de lipofilling utilizando el sistema Lipogems™.

El tejido adiposo de la donante fue aspirado desde los flancos abdominales (45 cc de tejido adiposo mezclado con fluido tumescente) y procesado, utilizando el sistema Lipogems™, dando como resultado 12 cc de lipoaspirado autólogo micro-fracturado. El sustrato fue inyectado en la parte anterior y posterior del canal vaginal, las paredes

laterales y de manera circunferencial alrededor de introito vaginal.

La evolución de la paciente fue seguido clínicamente a través de respuestas auto informadas con el cuestionario de validación y el índice de la función sexual femenina (FSFI). Las respuestas fueron recogidas antes del tratamiento y posteriormente a las 4 semanas, a las 8 semanas y a los 10 meses del tratamiento. La paciente experimentó una mejoría en los síntomas relacionados con el orgasmo. En respuesta a la pregunta 12 del FSFI ("Durante las últimas 4 semanas, cuando tuvo estimulación sexual o ¿Qué tan difícil fue para usted llegar al orgasmo?"), La línea de base antes del tratamiento de la paciente fue de 1 ("Extremadamente difícil") y a los diez meses después del tratamiento mejoró a 3 ("Difícil"). De manera similar, su respuesta inicial a la pregunta 13 ("En las pasadas 4 semanas, qué tan satisfactoria fue su capacidad para alcanzar el orgasmo durante la actividad sexual o el coito ") a lo que su respuesta fue 1 (" Extremadamente Difícil ") y esta medida también mejoró a 3 (" Igualmente satisfecho Y insatisfecho ") a los 10 meses después del tratamiento. Si bien, la mejoría más sorprendente de los síntomas, fue la capacidad de la paciente de poder lograr un orgasmo satisfactorio, también demostró proporcionar una mejoría en la lubricación y la dispareunia. Respondiendo a la pregunta 17 del FSFI (¿" Durante las últimas 4 semanas, ¿qué tan a menudo experimentó molestias o dolor durante la penetración vaginal? "), La línea base de la paciente previa al tratamiento fue una puntuación de 3 ("en ocasiones"), que mejoró a 4 ("unas pocas veces") para todas las evaluaciones posteriores (cuatro semanas, ocho semanas y diez meses del postoperatorio). similarmente, en respuesta a la pregunta 18 del FSFI ("En Las últimas 4 semanas, con qué frecuencia experimentó molestias o dolor después de una penetración vaginal "), la línea de base de pretratamiento fue una puntuación de 4 ("en ocasiones"), que mejoró a 5 ("Nunca") Tanto en las cuatro semanas como en los diez meses posteriores al tratamiento. respecto a lubricación (Pregunta 7: "Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia lubrica usted durante la actividad sexual o el coito "), La respuesta inicial de la paciente antes del tratamiento fue un 3 ("A veces"), Que mejoró a un 4 ("La mayoría de las veces") tanto a las cuatro semanas como a los diez meses después del tratamiento. En general, la paciente experimento mejora en todos los

síntomas molestos identificados, la anorgasmia, la dispareunia y la lubricación.

DISCUSIÓN

La atrofia vaginal en mujeres posmenopáusicas puede incluir síntomas vaginales, urinarios y de la función sexual que pueden afectar significativamente la calidad de vida. Actualmente, las opciones de tratamiento disponibles son muy limitadas y en algunos casos están contraindicadas en algunas pacientes (tratamientos hormonales). La utilización de células autólogas MSC puede representar un nuevo tratamiento para estos síntomas. Se plantea la hipótesis de que el efecto terapéutico de este tratamiento es multifuncional. Los pacientes pueden beneficiarse de un efecto de volumen inmediato del lipoaspirado de una manera similar al injerto de grasa autóloga para procedimientos reconstructivos. En contraste con los agentes sintéticos administrados para proporcionar volumen uretral, el injerto de tejido autólogo es un agente volumen sin representar un cuerpo extraño. Mientras que el rejuvenecimiento vaginal por láser (Mona Lisa Touch®) pretende un rejuvenecimiento de los tejidos vaginales con el fin de estimular la producción de colágeno, estudios previos centrados en los efectos tróficos de las MSC sugieren que estas células desempeñan un papel multifacético en la reparación del tejido estromal, la revascularización y la respuesta del receptor anti-fibrótico y anti-tumor; lo cual sugiere un aspecto regenerativo a esta terapia de las MSC que puede prolongar positivamente la duración de la eficacia clínica a medida que los tejidos atróficos sufren una revitalización proporcionada por células.

Este primer informe de caso sobre el uso de células MSC autólogas, obtenidas mediante lipoaspiración para el tratamiento de la atrofia vaginal y la disfunción sexual, ofrecen unos resultados prometedores y los estudios futuros seguirán estudiando mediciones objetivas con seguimientos a largo plazo, además de informes subjetivos para determinar la eficacia del tratamiento. Será importante evaluar el tratamiento con mediciones objetivas, tales como el pH vaginal y los estudios citológicos de los epitelios de la vagina a través del método de Papanicolaou como medidas objetivas del impacto local a nivel celular, así como imágenes clínicas utilizadas en estudios similares. Mientras tanto siguen

pendientes estudios hechos en profundidad para el tratamiento de la atrofia vaginal con la preparación de células MSC del sistema Lipogems TM, el cual sigue siendo una opción intrigante; como método, resulta conveniente y práctico, ya que permite la inyección inmediata del sustrato autólogo preparado, empleando las propiedades regenerativas naturales de las células MSC y sus nichos vasculares preservados, auguran la revitalización de los tejidos vaginales atróficos, disminuyendo el impacto que provoca la atrofia vaginal en la calidad de vida de las pacientes.

EXPRESIONES DE GRATITUD

Al **Dr. Carlo Tremolada**, MD por su opinión de expertos y sus técnicas.

REFERENCIAS

1. Management of Symptomatic Vulvovaginal Atrophy: 2013 Position Statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2013; 20: 888-902.
2. Parish SJ, Nappi RE, Krychman ML, Kellogg-Spadt S, Simon JA, Goldstein JA, et al. Impact of vulvovaginal health on postmenopausal women: a review of surveys on symptoms of vulvovaginal atrophy. *Int J Womens Health*. 2013; 5: 437-447.
3. Caplan AI, Dennis JE. Mesenchymal Stem Cells as Trophic Mediators. *J Cell Biochem*. 2006; 98: 1076-1084.
4. Tremolada C, Beltrami G, Magri A, Bianchi F, Ventura C, DiVito C, et al. Adipose Mesenchymal Stem Cells and Regenerative Adipose Tissue Graft (Lipogems). For Musculoskeletal Regeneration. *European Journal of Musculoskeletal Diseases*. 2013; 3: 57-67.
5. Raffaini M, Tremolada C. Micro Fractured and Purified Adipose Tissue Graft (Lipogems) Can Improve the Orthognathic Surgery Outcomes Both Aesthetically and in Postoperative Healing. *CellR4*. 2014; 2: 1118.
6. Benzi R, Marfia G, Bosetti M, Beltrami G, Magri AS, Versari S, et al. Microfractured Lipoaspirate May Help Oral Bone and Soft Tissue Regeneration: A Case Report . *CellR4*. 2015; 3: 1583.
7. Bianchi F, Maioli M, Leonardi E, Olivi E, Pasquinelli G, Valente S, 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 Transplant*. 2013; 22: 2063-2077.
8. Caplan AI, Correa D. The MSC: an injury drugstore. *Cell Stem Cell*. 2011; 9: 11-15.
9. Roche R, Festy F, Fritel X. Stem Cells for Stress Urinary Incontinence: The Adipose Promise. *J Cell Mol Med*. 2010; 14: 135-142.
10. Giuseppina Onesti M, Carella S, Ceccarelli S, Marchese C, Scuderi N. The Use of Human Adipose-Derived Stem Cells in the

Treatment of Physiological and Pathological Vulvar Dystrophies.

Stem Cells Int. 2016; 2016: 2561461.