



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MÉXICO**

**Instituto Nacional de Perinatología
Isidro Espinosa de los Reyes
Subdirección de Ginecología y Obstetricia**

**Células Madre en el Tratamiento de
Incontinencia Urinaria de Esfuerzo: Revisión
de la literatura**

Tesis

**Que para obtener el título de
ESPECIALISTA EN
Urología Ginecológica**

PRESENTA

Dra. Nelly Regina Collazo Araico

**DRA. ESTHER SILVIA RODRIGUEZ COLORADO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION**

**DRA. VIRIDIANA GORBEA CHAVEZ
TUTOR DE TESIS**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACION DE TESIS

Células Madre en el Tratamiento de la Incontinencia Urinaria de Esfuerzo: Revisión de la Literatura

DRA. VIRIDIANA GORBEA CHAVEZ
DIRECCION DE ENSEÑANZA

DRA. ESTHER SILVIA RODRIGUEZ COLORADO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE UROLOGIA GINECOLOGICA

DRA. VIRIDIANA GORBEA CHAVEZ
DIRECTOR DE TESIS

INDICE

| | |
|--|-----------|
| RESUMEN | 6 |
| ABSTRACT | 7 |
| INTRODUCCIÓN | 8 |
| CÉLULAS MADRE | 11 |
| INDICACIONES DE TERAPIA CON CÉLULAS MADRE PARA INCONTINENCIA URINARIA DE ESFUERZO | 15 |
| TÉCNICA DE OBTENCION DE CÉLULAS MADRE BIOPSIA MUSCULAR PERCUTÁNEA | 16 |
| TÉCNICA DE AISLAMIENTO CELULAR | 18 |
| TÉCNICA DE INYECCIÓN ENDOSCÓPICA | 21 |
| EXPERIENCIA CLÍNICA CON CÉLULAS MADRE | 22 |
| COMENTARIO | 27 |
| REFERENCIAS | 29 |
| TABLAS | 33 |

DEDICATORIA

A mi papá por ser el hombre que le da sentido a mi vida.

A mi mamá por ser incondicional a cada momento, la fuerza.

A mi hermano por ser el mejor ejemplo de complicidad y compañía

A mi tía Chao por creer en mi y ser parte importante de cada sueño y cada logro.

A mis abuelitos Rosa y Roberto por seguir presentes siempre.

A mi abuelo Miguel porque siempre creyó en mi

A mi abuelita Susana porque no importa la distancia ni cuánto tiempo pase día con día, me haces mucha falta porque hoy confirmo que eres mi fuerza, mi ejemplo y mi mejor aliado siempre, te extraño mucho, tu sonrisa...

AGRADECIMIENTOS

Por mi segunda oportunidad de vida.

A toda mi familia por estar siempre presentes y apoyarme en cada sueño.

A cada una de las pacientes de la Clínica de Urología Ginecológica del Instituto Nacional de Perinatología por ser parte fundamental en mi formación y lo que le da sentido a esas ganas de ser mejor cada día.

A la Dra. Silvia Rodríguez, la Dra. Viridiana Gorbea, la Dra. Laura Escobar, la Dra. Liliana Campos y la Dra. Andrea Olguín por su paciencia, su enseñanza, sus consejos, experiencia y sobre todo por el amor a la urología ginecológica.

A Chelo y a Lulú, por dejarme aprender de ellas el arte de esta especialidad, por ser ejemplo de fuerza en los momentos de prueba y ser una parte importante de mi vida.

A Sandra, Roxana, Carlos, David y Noel por compartir esta experiencia, los momentos y el espacio que hizo de estos dos años algo diferente y especial.

A ti, por coincidir.

GRACIAS!

RESUMEN

La incontinencia urinaria de esfuerzo es una patología de alta prevalencia e impacto negativo en la calidad de vida de las mujeres que la padecen. Dentro de los factores de riesgo para su desarrollo destaca edad, multiparidad y obesidad. Existen varias opciones terapéuticas para su corrección los cuales tienen como principal objetivo restablecer la función del esfínter uretral externo y la uretra media y así mantener la continencia urinaria. La terapia celular ofrece una alternativa terapéutica para múltiples patologías ya que de esta forma se pueden reparar y regenerar varios tejidos y órganos. En los últimos años se han hecho investigaciones acerca del uso de células madre para el manejo de la incontinencia urinaria de esfuerzo. El trasplante de células madre adultas autólogas, como las células madre derivadas de músculo, pueden obtenerse mediante biopsia de músculo esquelético para su cultivo y posterior aplicación directamente en el rabdoesfínter ayudando a la regeneración del músculo y restaurando así su función, apoyados por estudios previos que han demostrado tasas de éxito de hasta 80-90%, demostrando la ventaja de ser un método de mínima invasión, con buenos resultados y complicaciones mínimas. Es por esto que es necesario realizar más estudios a largo plazo para corroborar su eficacia y seguridad y poder así instaurarlo en nuestro país como una opción terapéutica además de los agentes abultantes y las cintas libres de tensión medio uretrales para la incontinencia urinaria de esfuerzo.

ABSTRACT

Stress urinary incontinence is a disease of high prevalence and negative impact on the quality of life of women who suffer it. Among its risk factors are: age, multiparity, and obesity. There are several treatment options aim to correct and restore the function of the external urethral sphincter and middle urethra which are responsible for maintaining urinary continence. Cell therapy is an alternative treatment for several pathologies, it aids in repairing and regenerating various tissues and organs. In recent years research has been done on the use of stem cells for the management of stress urinary incontinence. Transplantation of autologous adult stem cells, such as muscle-derived stem cells, can be obtained from a culture of skeletal muscle biopsy and subsequently direct application on the rhabdosphincter, aiding muscle regeneration and restoring its function, supported by previous studies that have demonstrated success rates of up to 80-90%, hence demonstrating the advantage of being a minimally invasive method with good results and minimal complications. Therefore more research is needed to confirm long-term efficacy and safety, and thus enabling this procedure as a therapeutic option, in our country, in addition to bulking agents and tension-free middle urethral tapes for stress urinary incontinence.

INTRODUCCION

La Sociedad Internacional de Continencia define la incontinencia urinaria de esfuerzo como “la pérdida involuntaria de orina con esfuerzo, ejercicio físico, tos o estornudo”(1), condición que se asocia a un alto impacto social y alteración de la calidad de vida.

La prevalencia reportada de incontinencia urinaria en México es de 46.5%, 54.3% para la incontinencia urinaria de esfuerzo, 23.4% para incontinencia urinaria de urgencia y 22.3% para incontinencia urinaria mixta entre la población de 20 y 80 años de edad. La incidencia de incontinencia urinaria de esfuerzo aumenta con la edad siendo de 30.2% en mujeres de 20-29 años, 54% en mujeres de 40-49%, 57.8% en mujeres de 50-59 años y de 71.4% en mujeres de 70-79 años.(2)

Entre los factores de riesgo implicados en el desarrollo de incontinencia urinaria de esfuerzo se encuentran: edad, paridad, obesidad, estreñimiento, enfermedades de la colágena, prolapso genital, trauma de los músculos del piso pélvico, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad neurológica. (2)(3)(4)

La incontinencia urinaria de esfuerzo puede clasificarse en tres grandes categorías, la ocasionada por hipermovilidad uretral, la que es causada por deficiencia intrínseca del esfínter uretral, o bien la combinación de ambos. La hipermovilidad uretral es la pérdida de soporte en el cuello vesical que resulta en la pérdida de transmisión de la presión intraabdominal a la uretra proximal. La deficiencia intrínseca del esfínter uretral se caracteriza por la disfunción de los mecanismos de cierre uretral. Por lo tanto el objetivo principal para el tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo consiste en restaurar la función del esfínter uretral, así como, reforzar el ligamento y la fascia que proveen soporte uretral. (3)(5)

Existen varios abordajes para el manejo de la incontinencia urinaria de esfuerzo que han sido utilizados con distintos porcentajes de éxito. Dentro del tratamiento conservador podemos incluir el entrenamiento vesical con un éxito del 82-86%, y la rehabilitación de los músculos del piso pélvico que representa una reducción del 54-72% de los episodios de incontinencia con una mejoría subjetiva hasta del 85% (6). Los fármacos alfa-agonistas y los inhibidores de la recaptura de serotonina y norepinefrina, no han demostrado mejoría clínica importante(7). Los agentes abultantes como teflón, colágeno y silicón, entre otros, representan un abordaje de mínima invasión con una cura subjetiva del 38% y una cura objetiva del 48% sin embargo requieren aplicaciones repetidas y presentan efectos adversos importantes como inflamación crónica, reacción a cuerpo extraño, absceso periuretral, erosión de la uretra, obstrucción del tracto urinario inferior con retención urinaria, migración de los materiales a órganos vecinos y embolismo pulmonar (8). El tratamiento quirúrgico con colposuspensión de Burch tiene una tasa de éxito del 90% en seguimiento a 5 a 10 años y del 69% en seguimiento de 10-20 años (9), con cintas libres de tensión presentan una cura objetiva del 85-89% a 5 años, cura objetiva del 90% y cura subjetiva del 95% a 11 años.(10)

Actualmente se ha dado importancia en establecer una terapia para la incontinencia urinaria de esfuerzo que sea de mínima invasión, que reduzca la morbimortalidad de la paciente y tratando sobre todo de conseguir tasas de éxito aceptables, disminuyendo los índices de continencia. Las células madre son la investigación más reciente que tiene como objetivo reemplazar, reparar y aumentar la función biológica de los tejidos u órganos dañados, basado en la sustitución de tejido afectado por tejido nuevo sano y funcional. (11)

En nuestro país aun no hay estudios sobre el uso de células madre en el tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo y consideramos este procedimiento una opción aceptable, debido a la baja morbilidad que presenta ya que es un trasplante autólogo y en estudios internacionales no se han reportado efectos adversos.

El objetivo del presente documento es realizar una revisión de la literatura acerca del trasplante de células madre como tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo.

CÉLULAS MADRE

Las células madre son células indiferenciadas que se definen por su capacidad de regeneración, por su capacidad de diferenciación en varios tipos celulares y por su habilidad de formar poblaciones de células clonales, produciendo así células progenitoras maduras que consisten en células no regenerativas y células efectoras diferenciadas (12). Las células madre tienen capacidad de replicarse en forma indefinida conservando siempre las características de su progenitora, así como, potencial de plasticidad que le permite desarrollarse en una estirpe celular diferente a la original y asumir funciones nuevas. (13)

Las células madre se pueden clasificar de acuerdo a su potencia, a su capacidad de generar distintas estirpes celulares, tejidos, órganos y organismos, y en consecuencia, el orden jerárquico de los rangos de células madre en totipotenciales o pluripotenciales y multipotenciales a unipotenciales (14). El cigoto y las células que pueden desarrollarse a partir de la mórula son capaces de formar células del ectodermo, mesodermo y endodermo, así como de la cresta gonadal, estas células madre son llamadas totipotenciales. Las células madre embrionarias que se aíslan de la masa celular del blastocisto y las células embrionarias germinales derivadas de las células germinales primordiales del embrión, pueden dar un aumento celular de las tres placas germinales y la cresta gonadal, pero no a tejido extra embrionario, estas células pueden llamarse pluripotenciales. Las células madre que pueden aislarse de las placas germinales desarrolladas y/o órganos adultos son capaces de regenerarse y diferenciarse en múltiples tipos celulares, estas son llamadas multipotenciales como las células madre hematopoyéticas, células madre mesenquimales y células madre

neurales. Las células progenitoras o precursoras que tienen nula o limitada capacidad de regeneración y diferenciación en un solo tipo celular, como las células epiteliales, se llaman unipotenciales. (15)(16)

Las fuentes de obtención de células madre son: de embriones después de la formación del blastocisto (células madre embrionarias), de fetos, de recién nacido o de fuentes adultas (17). Sin embargo el uso práctico de células embrionarias está limitado debido a problemas de regulación celular y consideraciones éticas debido a que involucra destrucción de embriones humanos, en contraste, las células madre adultas no tienen problemas éticos relacionados con su uso. (18)

Las células madre embrionarias son las más primitivas de este tipo de células y por esa razón, pueden diferenciarse a distintos tipos celulares de cada una de las tres capas germinales embriológicas (ectodermo, endodermo, mesodermo), las cuales desarrollan tejidos específicos del cuerpo y de la misma manera estas células también pueden dar lugar a células madre adultas (5). El término células embrionarias se aplica desde 1981 después de que se encontraron células pluripotenciales dentro de la masa celular de un embrión de ratón (18). El método de obtención es por aspiración del interior de la masa celular del blastocisto o aislamiento de un solo tipo celular de esta masa. (19)

Las células madre derivadas de tejidos humanos adultos tienen mayor potencial de diferenciación comparada con las obtenidas de embriones. Las células madre adultas bajo condiciones específicas del microambiente pueden diferenciarse a diferentes líneas celulares al tejido que las originaron, se aíslan por medio de biopsia de un órgano o bien por aspirado de médula ósea (18). La médula ósea es la mejor fuente de células madre adultas, el amplio rango de diferenciación, el alto índice de proliferación y la relativa facilidad de aislamiento de éstas células las convierten en las mejores

candidatas para cualquier aplicación terapéutica e ingeniería tisular, como en casos de infarto al miocardio, defectos óseos, isquemia periférica y trasplante de médula ósea (20)(21). La médula ósea contiene diversas poblaciones celulares incluyendo células madre mesenquimales que son capaces de diferenciarse en células adiposas, osteogénicas, condrogénicas y miogénicas. Sin embargo el procedimiento para su obtención resulta doloroso y a menudo se obtiene un número pequeño de células madre mesenquimales. Es por esto que una fuente de obtención celular alternativa es la biopsia de células derivadas de músculo y tejido adiposo ya que se pueden obtener un gran número celular y bajo anestesia local (17)(22). Otras fuentes de obtención de células madre son la placenta y el líquido amniótico, las células encontradas en esta población heterogénea incluyen células madre multipotenciales mesenquimales, progenitoras neurogénicas y células endoteliales totalmente diferenciadas.(14)

En los últimos años los avances en ingeniería tisular nos ofrecen nuevas terapias para el manejo de la incontinencia urinaria de esfuerzo como el trasplante de células madre que ofrecen ventajas importantes, el trasplante de células autólogas no causan reacciones inmunológicas o alérgicas y pueden permanecer más tiempo implantadas que sustancias extrañas como el colágeno, pueden fusionarse y formar miotubos multinucleados evitando su expansión y consecuente obstrucción del tracto urinario, y por último, los miotubos y miofibrillas formadas por células madre derivadas de músculo pueden inervarse al integrarse al músculo en donde se inyectan, de esta manera no solo funciona como agente abultante si no que también mejora la función del esfínter uretral (23)(24), el factor de crecimiento nervioso liberado al trasplantar células madre derivadas de músculo promueve regeneración axonal y recobra la función, permitiendo la integración muscular y la regeneración nerviosa de las células trasplantadas. (25)(26)

Chermansky y cols. (27) demostraron que las células madre derivadas de músculo se integraron a las capas de músculo estriado uretral cuatro semanas después de la inyección, así como, un aumento en el tejido nervioso, lo que sugiere que las células madre derivadas de músculo tienen capacidad de diferenciación multipotencial en el tejido uretral o bien tienen capacidad de provocar un efecto paracrino resultando en una respuesta de regeneración muscular y nerviosa completa

Kwon y cols. (24) compararon la inyección de células madre derivadas de músculo y la inyección de fibroblastos y evaluaron el potencial de restauración de la función uretral después de la inyección. Al valorar la presión de puntos de pérdida, no se observaron diferencias entre los dos grupos, por lo que se decidió inyectar 10 veces más células en ambos grupos, mostrando en el grupo de inyección de fibroblastos retención urinaria. La diferencia entre la inyección de fibroblastos y de las células madre derivadas de músculo es que éstas últimas tienen capacidad de fusionarse y formar miotubos multinucleados post mitóticos y miofibras que se pueden incorporar en el músculo limitando su expansión y disminuyendo así el riesgo de obstrucción como puede ocurrir con los fibroblastos. (17)

En cuanto a las células madre derivadas de tejido adiposo, Zuk y cols. (28) describieron diferenciación in vitro en células adiposas, miogénicas y osteogénicas en presencia de factores de inducción linaje-específico, estas células tienen la capacidad de contraer y relajar en respuesta a agentes farmacológicos.

INDICACIONES DE TERAPIA CON CÉLULAS MADRE PARA INCONTINENCIA URINARIA DE ESFUERZO

En los diversos estudios que se han llevado a cabo acerca de la inyección de células madre para el tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo, se citan dentro de las indicaciones para su aplicación a las pacientes con diagnóstico de incontinencia urinaria de esfuerzo por hipermovilidad uretral (movilidad uretral $>30^\circ$), en donde el objetivo es inyectar células madre derivadas de músculo periuretrales y transuretrales a nivel de uretra media para restablecer el soporte uretral (29)(30); para incontinencia urinaria de esfuerzo por deficiencia intrínseca del esfínter la cual se define como disminución de la presión de cierre uretral en la uretra proximal independientemente del grado de movilidad uretral(31)(32), es una entidad con difícil abordaje diagnóstico y de manejo. No existe un examen definitivo para establecer el diagnóstico de deficiencia intrínseca del esfínter sin embargo el valor de presión máximo de cierre uretral menor 20 cmH₂O y puntos de pérdida positivos con presiones vesicales menores de 60 cmH₂O tienen valor en la actualidad para el diagnóstico. (33)(32) (Tabla 1)

Otras indicaciones son incontinencia urinaria de esfuerzo recidivante y pacientes que no hayan respondido al tratamiento conservador con terapia conductual, ejercicios de piso pélvico y/o electroestimulación (33)(34). Es importante a su vez tomar en cuenta que las pacientes que se sometan a este tratamiento no deben presentar enfermedad neurológica, vesical (trastorno de vaciamiento, detrusor hiperactivo) o uretral (obstrucción uretral, estenosis uretral) ni tomar medicamentos que interfieran con la función vesical y del esfínter para de esta forma obtener mejores resultados tras la aplicación de la células madre y en el seguimiento. (29)(30)(33)(34)

TÉCNICA DE OBTENCIÓN DE CÉLULAS MADRE

Biopsia muscular percutánea

Después de haber realizado una evaluación cuidadosa de cada paciente y un diagnóstico definitivo, la terapia con células madre para la incontinencia urinaria de esfuerzo es una opción adecuada. Se deberá explicar ampliamente a la paciente el procedimiento y deberá firmar un consentimiento informado, en donde se especifican los riesgos, complicaciones y beneficios del procedimiento a realizar y como se obtendrán las células para poder realizar trasplante autólogo, como se realizará a su vez el trasplante y el seguimiento que se llevará a cabo para valorar efecto y poder evaluar los resultados.

Una vez con el protocolo completo se procederá a realizar el procedimiento, iniciando con la biopsia muscular para cultivo celular. Colocando a la paciente en posición supina en la mesa de exploración, se identificará el músculo lateral del muslo (músculo vasto lateral) pidiendo a la paciente que contraiga el muslo, el sitio de punción para realizar la biopsia de músculo estará localizado en un punto medio entre la rodilla y el trocánter mayor, en el borde anterior de la banda iliotibial. Una vez identificado el sitio correcto se realizará asepsia y antisepsia de la región y bajo anestesia local con lidocaína simple aproximadamente 1.5 ml, se colocarán campos estériles y se realizará una incisión de aproximadamente 0.5cm a nivel de la fascia, se le pedirá al paciente que contraiga el músculo y posteriormente lo relaje momento en el cual se tomará la biopsia muscular con una aguja para biopsia de calibre 10 obteniendo aproximadamente 60-100 mg de músculo, una vez retirada la aguja se aplicará presión para realizar hemostasia, la incisión se cubre con un vendote y se coloca un vendaje compresivo. La paciente no deberá mojar el sitio de punción, ni hacer esfuerzo, ni ejercicio en las primeras 48 horas

posteriores al procedimiento, se podrán indicar analgésicos no esteroideos para controlar el dolor. (17)(35)

Mitterberger M., Strasser H. y cols. (30) describieron la toma de biopsia en la extremidad superior derecha o izquierda del músculo bíceps para obtener entre 0.3 y 2cm³ de tejido muscular y simultáneamente obtuvieron 250ml de sangre para obtener suero autólogo para su cultivo.

TECNICA DE AISLAMIENTO CELULAR

El aislamiento de células madre derivadas de músculo a través de biopsia muscular puede llevarse a cabo por técnica preplante (*preplanting*) y por explante.(36)

En la técnica de preplante, la digestión enzimática de la biopsia muscular puede comprometer la integridad de antígenos de superficie importantes en las células madre musculares, resultando en células clasificadas disfuncionales, lo que hace que el método sea difícil de reproducir, también muchas células se pierden con esta técnica y un bajo número de células madre derivadas de músculo se producen durante el procedimiento. Mientras que con la técnica de explante el tejido primario puede facilitar la proliferación de células madre derivadas de músculo de biopsias musculares in vitro. El aislamiento de células CD45-, CD 56+, Pax7+ desmina-positivas por este método conservan su capacidad de regeneración y pueden diferenciarse, resultando así en la fusión de la mayoría de las células mononucleadas para así producir largos miotubos multinucleados. (37)(38)

Una vez obtenida la muestra de músculo, ésta debe colocarse en un medio de solución buffer salina fosfatada (PBS) con penicilina 0.05 Mg/ml y estreptomina 0.05 Mg/ml y transportarlo en hielo; una vez en el laboratorio la muestra debe colocarse en una caja de petri y se inicia el cultivo con técnica de explante en medio de explante M199 y medio FBS (suero bovino fetal) al 10% a 37°C y 5% de CO₂. (39)

Se realiza citometría de flujo a las 2-3 semanas y a las 6-7 semanas para analizar las células madre derivadas de músculo y la expresión de proteínas de superficie, CD45, CD34 y CD56. Las células son lavadas en medio PBS + FBS (Dulbecco salina buffer fosfatada + 0.5% Suero bovino fetal) y son fijadas con paraformaldehído al 2%, y

posteriormente son lavadas nuevamente y suspendidas en Triton X-100. Posteriormente las células se lavan y se dividen en 4 partes iguales, tres para combinar de varios anticuerpos monoclonales y uno para control y etiquetar con isotopo de IgG. (38)

La cantidad óptima predeterminada de anticuerpos monoclonales (CD45, CD34 y CD56) se agregan directamente a cada tubo por 30 minutos. Estos anticuerpos primarios fueron antes conjugados con isotiocianato y ficoeritrina de fluorescencia.

Finalmente las células son lavadas y fijadas con PBS + FB + paraformaldehído y posteriormente son sometidas a una citometría de flujo nuevamente.

Para evaluar la expresión de proteínas en relación al estado de diferenciación miogénica, se realiza un análisis de inmunofluorescencia con Pax7 y desmina. Las células se lavan con solución PBS y fijadas con paraformaldehído 4%, posteriormente se lavan dos veces con solución PBS + Tween 20. Las células se incuban a temperatura ambiente por 1 hora con anticuerpos primarios anti-desmina y anti-Pax7, después se enjuagan con solución PBS + Tween 20 y se incuban ahora con anticuerpos secundarios (isotiocianato de fluorescencia) por 1 hora a temperatura ambiente. Para visualizar núcleos celulares se lavan y se analizan al microscopio. (38)(39)

Por otro lado, Mitterberger M., Strasser H. y cols. (30) en su estudio inyectaron no solo mioblastos, si no fibroblastos, los cuales separaron del tejido conectivo mediante procesos de centrifugación y digestión enzimática con colagensa tipo I, los mioblastos se cultivan en medio F10 de Ham suplementado con 20% de suero autólogo y los fibroblastos en medio DMEM (medio Eagle modificado de Dulbecco) y F12 de Ham con un 10% de suero autólogo. Las células eran aceptadas cuando alcanzaron el 80% de

confluencia. Después de 6-8 semanas en cultivo, fibroblastos y mioblastos se cosecharon de forma separada por tripsinización y lavado con centrifugación. La calidad celular se evaluó mediante inmunohistoquímica, inmunofluorescencia y un tipo de fluorescencia celular activada. Anticuerpos anti-desmina, vimentina, CD56, CD34, ASO2 se utilizaron para diferenciar mioblastos y de fibroblastos. La capacidad de fusión de los mioblastos se midió en medio de diferenciación sin suero autólogo, para evaluar su viabilidad, y el número de células se contabilizó en cada cultivo con la cámara de Neubauer. Una vez que las células se cosecharon, se transfirió el número apropiado de las mismas a jeringuillas estériles, separando mioblastos de fibroblastos; los mioblastos se suspendieron en 1.4ml de DMEM/F12 con un 20% de suero autólogo y los fibroblastos en 1ml de DMEM/F12, con un 20% de suero autólogo mezclados con 2.5mL de colágeno como material de transporte para prevenir la migración de las células desde el sitio de inyección, el colágeno estabiliza las células, de modo que permanecen en el sitio de inyección y producen su propia matriz extracelular.

TÉCNICA DE INYECCIÓN ENDOSCÓPICA

Antes de realizar la inyección de células madre por cistouretroscopia se debe asegurar que la paciente no presenta infección de vías urinarias, por lo que deberá solicitarse siempre junto con el protocolo de estudios de laboratorio y gabinete prequirúrgicos un urocultivo. El procedimiento se iniciará con la paciente en posición de litotomía, previa asepsia, antisepsia y colocación de 5-10 ml de gel anestésico intrauretral, se deberá administrar una dosis de antibiótico profiláctico previo al procedimiento. Se inicia la cistouretroscopia con lente de 0, 12 o 30°, bajo visión directa insertando el cistoscopio por el meato uretral, observando cuidadosamente la uretra en todo su trayecto. Las inyecciones pueden llevarse a cabo transuretralmente con de una aguja de 10mm a través del cistoscopio o periuretral con una aguja espinal o un inyector especial inyectando de forma percutánea y posicionando en el tejido uretral mientras se observa la manipulación endoscópicamente por la uretra. (40)

En el abordaje transuretral se colocará el cistoscopio y la aguja a nivel de la uretra media y se deberá realizar la inyección en la capa muscular profunda en 3 o más puntos, aproximadamente se inyectaran 4ml de material lo que contendrán de 2.5×10^6 células madre derivadas de músculo. (41)

La causa de la incontinencia, la calidad de tejido en el sitio de inyección y el plano en el que se depositará la sustancia pueden afectar los resultados. Mitterberger y cols. recomiendan en su estudio, que posterior al procedimiento de inyección de células madre autólogas se realicen ejercicios del piso pélvico por 12 semanas y posteriormente se indicará rehabilitación del piso pélvico con electroestimulación con electrodo vaginal por 4 semanas más logrando de esta forma promover la integración celular y mejorar la formación de nuevo tejido muscular.(42)

EXPERIENCIA CLÍNICA CON CÉLULAS MADRE

Mitterberger M. y cols. (30) en 2007 evaluaron la eficacia de la aplicación de mioblastos autólogos y fibroblastos para el tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo en mujeres después de un seguimiento a un año. Se incluyeron 123 mujeres con incontinencia urinaria de esfuerzo que fueron tratadas con inyecciones transuretrales guiadas por ultrasonido con mioblastos y fibroblastos autólogos, obtenidos de biopsias de músculo esquelético. Los fibroblastos se suspendieron en una pequeña cantidad de colágeno como material de transporte y se inyectaron en la submucosa uretral, mientras que los mioblastos se implantaron en el rabdoesfínter. Los pacientes se evaluaron antes de la aplicación y 12 meses después usando cuestionario de calidad de vida, estudio de urodinámica y se evaluó a su vez la morfología y función de la uretra y el rabdoesfínter. Durante el seguimiento se perdieron 4 pacientes, 119 pacientes (79%) permanecieron continentes, 16 pacientes (13%) reportaron mejoría y 9 pacientes (8%) una mejoría leve. Los cuestionarios de calidad de vida, el grosor, contractilidad y actividad electromiográfica del rabdoesfínter mejoraron también significativamente.

Strasser H. (43) y su equipo publicaron dos estudios controlados aleatorizados en donde proponen dos grupos de pacientes uno en el que como manejo para la incontinencia urinaria de esfuerzo se aplicaron mioblastos y fibroblastos autólogos y el grupo control en el que el tratamiento fue mediante inyección de colágeno. A los 12 meses de seguimiento observaron que el 90-93% de las pacientes que recibieron trasplante de células madre autólogas transuretral guiadas por ultrasonido fueron totalmente continentes comparadas con el 7-10% que recibió tratamiento convencional con colágeno, mejorando también parámetros clínicos y urodinámicos así, como,

contractilidad del rabdoesfínter, lo que sugiere regeneración del rabdoesfínter y la submucosa, sin reportarse efectos adversos. Sin embargo, debido a consideraciones éticas, ya que no siguieron las leyes austriacas y los estándares de la Conferencia Internacional de la Buena Práctica Clínica, ambos artículos fueron suspendidos de sus publicaciones.

El primer estudio realizado en Norte América en 2008 fue publicado por Carr L.K.(29) y cols., en donde se incluyeron 8 mujeres a las que se inyectó células madre derivadas de músculo para el tratamiento de incontinencia urinaria de esfuerzo con seguimiento a un año. Los criterios de inclusión fueron mujeres mayores de 18 años, con incontinencia urinaria clínica y corroborada por pruebas de consultorio como prueba de la toalla y estudio de urodinámica en donde se corroboraba una actividad normal del detrusor y capacidad vesical mayor de 200ml, así mismo todas contaban con diario miccional y cuestionarios de calidad de vida. Las pacientes previamente se habían sometido a tratamiento conservador por 12 meses sin mejoría clínica. Se inyectaron $18-22 \times 10^6$ células madre derivadas de músculo, transuretral en al menos 4 puntos circunferenciales. Las primeras tres mujeres recibieron inyecciones transuretrales en sentido de las manecillas del reloj a las 3 y a las 9 mediante cistoscopia con una aguja Williams de 8mm. Otras 2 pacientes recibieron inyección transuretral a las 3, 6, 9 y 12, con una aguja Williams de 10mm. Las últimas tres recibieron inyección periuretral a las 3, 6, 9 y 12 pero con una aguja de 1.5 pulgadas de calibre 25. Adicionalmente tres de estas pacientes recibieron nuevamente inyección de células a los sitios 3,6,9 y 12 en sentido de las manecillas del reloj 3 meses posteriores a la primera aplicación. El seguimiento fue al mes a los tres, seis y 12 meses después de aplicado el tratamiento. La media de edad fue de 54 años y del índice de masa corporal $<30\text{kg}/\text{cm}^2$, se

perdieron 3 pacientes en seguimiento. Se observó mejoría en 5 de las 8 pacientes, 2 pacientes reportaron disminución en los episodios de incontinencia y mejores resultados en la prueba de la toalla (50% de la basal) y se sometieron a una segunda inyección entre 3 y 8 meses después de la primera aplicación reportándose una mejoría adicional, sin embargo aun refiriendo episodios de incontinencia y con prueba de la toalla positiva, únicamente una paciente reportó continencia total. La mejoría se observó de 3-8 meses después de la aplicación. La cura o mejoría continuó por una media de 10 meses. No se reportaron efectos adversos.

Mitterberger M. (42) y su grupo de trabajo en 2008 realizaron otro estudio en donde incluyeron 20 mujeres a las que se inyectaron células madre derivadas de músculo para el manejo de incontinencia urinaria de esfuerzo, con seguimiento a 1-2 años reportando el 80-90% de cura respectivamente, se evaluaron parámetros clínicos y urodinámicos. Reportando únicamente como efectos adversos infección de vías urinarias y trastorno de vaciamiento que requirió el uso de sonda uretral durante las primeras 24 horas postquirúrgicas.

Fu Q. (34) y cols, en 2009 investigaron la aplicación de células madre derivadas de tejido adiposo para el tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo en un modelo animal. Se obtuvo tejido adiposo de ratas y se diferenciaron mioblastos con tecnología de inducción 5-Aza in vitro, los cuales se inyectaron en la capa muscular de la uretra a nivel del cuello vesical de animales con incontinencia urinaria de esfuerzo, con un seguimiento al mes y a 3 meses por estudio de urodinámica e histología. Células madre derivadas de tejido adiposo no diferenciadas se implantaron también como control. En el grupo de inyección de mioblastos se observó aumento en la capacidad vesical máxima y en la presión de los puntos de pérdida durante el seguimiento comparada con

el grupo control ($p < 0.05$), así como aumento del grosor de la capa muscular uretral y un mayor número de fibras musculares. Debajo de la mucosa se observó un aumento en el número de mioblastos demostrado por análisis de inmunohistoquímica.

Dentro de los estudios más recientes, Herschorn S. (44) y su grupo de trabajo en 2010 publican un estudio ciego aleatorizado de 29 mujeres con incontinencia urinaria de esfuerzo que se sometieron a inyección transuretral asistida por cistoscopia de células madre derivadas de músculo autólogo con diferentes concentraciones celulares, con una segunda inyección 3 meses posteriores a la primera y con seguimiento a un año. Casi la mitad de las pacientes que recibieron una segunda inyección no reportaron episodios de pérdida en el seguimiento a 12 meses. De las 29 pacientes, 25 (86.2%) eligieron aplicarse una segunda inyección. En el seguimiento a 12 meses desde la última aplicación, 26 pacientes (3 pacientes con 1 aplicación y 23 pacientes con 2 aplicaciones) no reportaron efectos adversos. De las 23 pacientes con 2 aplicaciones, 10 pacientes (43%) no reportaron pérdidas en seguimiento a un año después de la segunda inyección, 14 pacientes (61%) reportaron una disminución de más del 50% en el número de episodios de pérdida, igual que en el grupo con una sola aplicación. Se reportó una mejoría en los resultados del cuestionario de calidad de vida en un 35% en los pacientes con dos aplicaciones y 19% en las pacientes con una sola aplicación. Una paciente empeoró después del tratamiento.

Sébe P. (33) y cols., en 2011 realizaron un estudio prospectivo abierto en donde se incluyeron 12 pacientes con incontinencia urinaria severa y uretra fija, posterior a un tratamiento quirúrgico fallido. Se sometieron a inyección intraesfintérica de células madre musculares autólogas aisladas por biopsia de músculo deltoides. Tres de las 12 pacientes se reportaron continentales a los 12 meses de seguimiento, 7 pacientes

mejoraron en el resultado de la prueba de la toalla, pero no así en el diario miccional y 2 pacientes reportaron empeoramiento con el procedimiento. El cuestionario de calidad de vida mejoró en sus resultados en el 50% de las pacientes.

En la Tabla 2 se muestra la experiencia clínica de la aplicación de células madre para el tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo.

COMENTARIO

En México, la Ley General de Salud en sus artículos 100, 313 y 316 en lo que respecta al trasplante de órganos, tejidos y células establece que la investigación en seres humanos deberá adaptarse a principios científicos y éticos que justifiquen la investigación médica y su posible contribución a la solución de problemas de salud, contando con un consentimiento informado y sin exponer al paciente a daños innecesarios (45). De esta manera podremos tener entonces un acceso a realizar el procedimiento siguiendo las normas establecidas y pudiendo ofrecer a la paciente un tratamiento mínimamente invasivo que hasta el momento ha reportado buenos resultados en cuanto a los episodios de incontinencia.

El tratamiento con trasplante autólogo de células madre es una buena opción ya que no se han reportado complicaciones importantes, el hecho de ser un trasplante autólogo genera mínimas complicaciones inmunológicas y problemas éticos ya que existen otras fuentes de obtención de las células sobre las embrionarias que por necesidad de obtenerlas del embrión provoca gran controversia.

La inyección de células madre derivadas de músculo autólogas en la uretra media ofrece restaurar la respuesta contráctil del músculo estriado y el rabdoesfínter, así como la regeneración estructural y funcional de la uretra buscando así mejorar la presión de cierre uretral y la actividad del músculo estriado. El objetivo principal es aumentar los índices de mejoría con mínimos riesgos, actualmente se reportan tasas de éxito de hasta 80-90% en estudios reportados con 1-2 años de seguimiento sin haberse reportado efectos secundarios o complicaciones importantes, sin embargo aun no se ha establecido con certeza la forma en la que las células madre derivadas de músculo median sus efectos en el mecanismo de continencia.

En México aún no hay estudios reportados acerca del trasplante de células madre en el campo de la urología ginecológica para el manejo de la incontinencia urinaria de esfuerzo, por lo que se requieren estudios y ensayos clínicos aleatorizados de este procedimiento con un mayor número de pacientes para mejorar la supervivencia celular y aumentar la restauración de la función en los tejidos tratados, así como evaluar el número de células que se deben aplicar, los sitios de inyección y como la regeneración de los componentes neuronales o vasculares pueden contribuir al manejo de la incontinencia urinaria de esfuerzo y regenerar el tejido tratado. Debe considerarse el costo y los beneficios de la terapia en comparación con los demás tratamientos y la eficacia y seguridad a largo plazo.

REFERENCIAS

1. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, Swift SE, Berghmans B, Lee J, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn*. 2010;29(1):4-20.
2. Velázquez Magaña M, Bustos López HH, Rojas Poceros G, Oviedo Ortega G, Neri Ruz ES, Sánchez Castrillo C. [Prevalence and quality of life in women with urinary incontinence. A population base study] *Ginecol Obstet Mex*. 2007;75(6):347-356.
3. Proaño AR, Medrano A, Garrido G, Mazza O. [Muscle-derived stem cell therapy for stress urinary incontinence]. *Actas Urol Esp*. 2010;34(1):15-23.
4. Staack A, Rodríguez LV. Stem cells for the treatment of urinary incontinence. *Curr Urol Rep*. 2011;12(1):41-46.
5. Nikolavasky D, Stangel-Wójcikiewicz K, Stec M, Chancellor MB. Stem cell therapy: a future treatment of stress urinary incontinence. *Semin Reprod Med*. 2011;29(1):61-70.
6. Latthe PM, Foon R, Khan K. Nonsurgical treatment of stress urinary incontinence (SUI): grading of evidence in systematic reviews. *BJOG*. 2008;115(4):435-444.
7. Deepak P, Kumar TN, Sen TK. Evaluation of efficacy of duloxetine in stress urinary incontinence in women. *Indian J Pharmacol*. 2011;43(2):176-179.
8. Appell RA, Dmochowski RR, Herschorn S. Urethral injections for female stress incontinence. *BJU Int*. 2006;98 Suppl 1:27-30; discussion 31.
9. Avilez Cevalco JC, Rodríguez Colorado ES, Escobar del Barco L, Ramírez Isarraraz C. [Burch procedure: experience of 45 years of history]. *Ginecol Obstet Mex*. 2007;75(3):155-163.
10. Jeon M-J, Jung H-J, Chung S-M, Kim S-K, Bai S-W. Comparison of the treatment outcome of pubovaginal sling, tension-free vaginal tape, and transobturator tape for stress urinary incontinence with intrinsic sphincter deficiency. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(1):76.e1-4.

11. Wang H-J, Chuang Y-C, Chancellor MB. Development of cellular therapy for the treatment of stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2011 Abr 20 [cited 2011 Jul 21]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21505907>
12. Blau HM, Brazelton TR, Weimann JM. The evolving concept of a stem cell: entity or function? *Cell*. 2001;105(7):829-841.
13. López Günther VD. Terapia celular en la incontinencia urinaria de esfuerzo [Internet]. En: **PRIMER CONSENSO VENEZOLANO DE UROGINECOLOGÍA 2008**. Ateproca; 2008. p. 97-100.
14. Keller G. Embryonic stem cell differentiation: emergence of a new era in biology and medicine. *Genes Dev*. 2005;19(10):1129-1155.
15. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*. 1998;282(5391):1145-1147.
16. Conrad C, Huss R. Adult stem cell lines in regenerative medicine and reconstructive surgery. *J Surg Res*. 2005;124(2):201-208.
17. Smaldone MC, Chancellor MB. Muscle derived stem cell therapy for stress urinary incontinence. *World J Urol*. 2008;26(4):327-332.
18. Aboushwareb T, Atala A. Stem cells in urology. *Nat Clin Pract Urol*. 2008;5(11):621-631.
19. Smaldone MC, Chen ML, Chancellor MB. Stem cell therapy for urethral sphincter regeneration. *Minerva Urol Nefrol*. 2009;61(1):27-40.
20. Lakshmipathy U, Verfaillie C. Stem cell plasticity. *Blood Rev*. 2005;19(1):29-38.
21. Becker C, Jakse G. Stem cells for regeneration of urological structures. *Eur Urol* 2007;51(5):1217-1228.
22. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*. 1999;284(5411):143-147.
23. Jankowski RJ, Deasy BM, Huard J. Muscle-derived stem cells. *Gene Ther*. 2002;9(10):642-647.

24. 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 an animal model of stress urinary incontinence. *Urology*. 2006;68(2):449-454.
25. Rende M, Brizi E, Conner J, Treves S, Censier K, Provenzano C, et al. Nerve growth factor (NGF) influences differentiation and proliferation of myogenic cells in vitro via TrKA. *Int J Dev Neurosci*. 2000;18(8):869-885.
26. Furuta A, Jankowski RJ, Honda M, Pruchnic R, Yoshimura N, Chancellor MB. State of the art of where we are at using stem cells for stress urinary incontinence. *Neurourol Urodyn*. 2007;26(7):966-971.
27. Chermansky CJ, Tarin T, Kwon D-D, Jankowski RJ, Cannon TW, de Groat WC, et al. Intraurethral muscle-derived cell injections increase leak point pressure in a rat model of intrinsic sphincter deficiency. *Urology*. 2004;63(4):780-785.
28. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, Huang J, Futrell JW, Katz AJ, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng*. 2001;7(2):211-228.
29. Carr LK, 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 Pelvic Floor Dysfunct*. 2008;19(6):881-883.
30. Mitterberger M, Marksteiner R, Margreiter E, Pinggera GM, 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(5):1081-1085.
31. Betson LH, Siddiqui G, Bhatia NN. Intrinsic urethral sphincteric deficiency: critical analysis of various diagnostic modalities. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2003;15(5):411-417.
32. Hosker G. Is it possible to diagnose intrinsic sphincter deficiency in women? *Curr Opin Urol*. 2009;19(4):342-346.
33. Sèbe P, Doucet C, Cornu J-N, Ciofu C, Costa P, de Medina SGD, et al. Intrasphincteric injections of autologous muscular cells in women with refractory stress urinary incontinence: a prospective study. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2011;22(2):183-189.
34. Fu Q, Song X-F, Liao G-L, Deng C-L, Cui L. Myoblasts differentiated from adipose-derived stem cells to treat stress urinary incontinence. *Urology*. 2010;75(3):718-723.

35. Rivas DA, Chancellor MB, Liu J-B, Hanau C, Bagley DH, Goldberg B. Endoluminal ultrasonographic and histologic evaluation of periurethral collagen injection. *J Endourol.* 1996;10(1):61-66.
36. Tang YL, Shen L, Qian K, Phillips MI. A novel two-step procedure to expand cardiac Sca-1+ cells clonally. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;359(4):877-883.
37. Rosenblatt JD, Lunt AI, Parry DJ, Partridge TA. Culturing satellite cells from living single muscle fiber explants. *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 1995;31(10):773-779.
38. Deasy BM, Li Y, Huard J. Tissue engineering with muscle-derived stem cells. *Curr Opin Biotechnol.* 2004;15(5):419-423.
39. Sharifiaghdas F, Taheri M, Moghadasali R. Isolation of human adult stem cells from muscle biopsy for future treatment of urinary incontinence. *Urol J.* 2011;8(1):54-59.
40. Strasser H, Marksteiner R, Margreiter E, Mitterberger M, Pinggera GM, Frauscher F, et al. Transurethral ultrasonography-guided injection of adult autologous stem cells versus transurethral endoscopic injection of collagen in treatment of urinary incontinence. *World J Urol.* 2007;25(4):385-392.
41. Appell RA. Urethral and bladder injections for incontinence including botox. *Urol Clin North Am.* 2011;38(1):1-6, v.
42. Strasser H, Marksteiner R, Margreiter E, Pinggera GM, Mitterberger M, Frauscher F, et al. Autologous myoblasts and fibroblasts versus collagen for treatment of stress urinary incontinence in women: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;369(9580):2179-2186.
43. Mitterberger M, Pinggera G-M, Marksteiner R, Margreiter E, Fussenegger M, Frauscher F, et al. Adult stem cell therapy of female stress urinary incontinence. *Eur Urol.* 2008;53(1):169-175.
44. Society of Urodynamics and Female Urology 2010 Winter Meeting, February 23-27, 2010, St. Petersburg, Florida. Abstracts. *Neurourol Urodyn.* 2010;29(2):243-326.
45. Ley General de Salud [Internet]. [cited 2011 Jul 21]; Available from: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/legis/lgs/index-indice.htm>

TABLAS

Tabla 1. Pruebas diagnósticas para Deficiencia Intrínseca del Esfínter

| TIPO DE ESTUDIO | SENSIBILIDAD (%) | ESPECIFICIDAD (%) |
|---|------------------|-------------------|
| Prueba de la tos con vejiga llena | 85% | 83% |
| Prueba de la tos con vejiga vacía | 65% | 75% |
| Puntos de pérdida positivos con presión vesical <60cmH ₂ O y PMCU* <20cmH ₂ O | 81% | |
| Prueba con sonda foley pediátrica 8Fr | 76% | 81% |
| Díámetro uretral por ultrasonido | 92% | 76% |
| Tunelización del cuello vesical al esfuerzo por ultrasonido | 60% | 69% |

***PMCU: Presión máxima de cierre uretral**

Tabla 2. Experiencia clínica de aplicación de células madre en el tratamiento de incontinencia urinaria de esfuerzo (IUE)

| AUTOR | NUMERO DE PACIENTES | INDICACIÓN | TIPO DE APLICACIÓN | CÉLULAS MADRE | MEJORÍA (1 AÑO) |
|-------------------------------|----------------------------|-------------------|-----------------------------|---------------------------------------|------------------------|
| Mitterberger et.al. 2007 (30) | 123 | IUE | Transuretral Periuretral | Mioblastos Fibroblastos | 79% |
| Strasser et.al. 2007 (43) | 63 | IUE | Transuretral | Mioblastos Fibroblastos | 90% |
| Strasser et.al. 2007 (40) | 42 | IUE | Transuretral | Mioblastos Fibroblastos | 93% |
| Carr et.al. 2008 (29) | 8 | IUE | Transuretral Periuretral | Células madre derivadas de músculo | 62% |
| Mitterberger et.al. 2008 (42) | 20 | IUE | Transuretral | Células madre derivadas de músculo | 80-90% |
| Herschorn et.al. 2010 (44) | 29 | IUE | Transuretral | Células madre derivadas de músculo | 43% |
| Sébe et.al. 2011 (33) | 12 | IUE | Transuretral | Células madre derivadas de músculo | 25% |

***IUE: Incontinencia urinaria de esfuerzo**