



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

***DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"***

**DETECCIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE CÉLULAS MADRE MESENQUIMALES EN
TEJIDO ADIPOSO OBTENIDO POR LIPOSUCCIÓN**

TESIS PROFESIONAL

**Que para obtener el título de Especialista en Medicina
(CIRUGIA PLÁSTICA, ESTÉTICA Y RECONSTRUCTIVA)**

PRESENTA:

DR. AARÓN GONZÁLEZ ESPINOSA

ASESOR DE TESIS:

DR. RAYMUNDO PRIEGO BLANCAS

DRA. ANABEL VILLANUEVA MARTINEZ

México D.F., Julio de 2015.



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

HOJA DE FIRMAS

JEFE DE SERVICIO CIRUGIA PLASTICA , ESTÉTICA Y RECONSTRUCTIVA

*PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"*

Dra. Silvia Espinosa Maceda

ASESOR DE TESIS

*MÉDICO ADSCRITO, SERVICIO CIRUGÍA PLÁSTICA, ESTÉTICA Y RECONSTRUCTIVA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"*

Dr. Raymundo Priego Blancas

ASESOR DE TESIS

*MÉDICO ADSCRITO, SERVICIO CIRUGÍA PLÁSTICA, ESTÉTICA Y RECONSTRUCTIVA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"*

Dra. Anabel Villanueva Martínez

AUTOR DE TESIS

*RESIDENTE DE CIRUGIA PLÁSTICA, ESTÉTICAS Y RECONSTRUCTIVA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"*

Dr. Aarón González Espinosa

INDICE	Página
Hoja de firmas	2
Índice	3
Glosario.....	4
Resumen.....	5
Abstract.....	6
1. Antecedentes.....	7
2. Planteamiento del Problema	11
3. Justificación.....	12
4. Objetivos.....	13
4.1 Objetivo General.....	13
4.2 Objetivos Particulares.....	13
5. Material y Métodos.....	14
6. Resultados.....	15
7. Discusión.....	16
8. Conclusiones.....	16
9. Referencias.....	17

Glosario

1. Tejido adiposo. El tejido adiposo actualmente se considera un tejido endócrino, cuyas funciones no se limitan únicamente al depósito inerte de triglicéridos y la regulación de reservas energéticas del organismo, sino que interactúa de manera relevante con otros tejidos por medio de adipoquinas, influyendo en el comportamiento metabólico y conductual del organismo. ¹
2. Liposucción. Descrito como procedimiento quirúrgico inicialmente en 1977 por Yves-Gerard Illouz, consiste en la remoción de grasa a través de incisiones cutáneas mínimas por medio de cánulas unidas a un sistema de presión negativa. ²
3. Célula troncal. Población celular caracterizada por su capacidad de autorreplicación y diferenciación en múltiples líneas celulares. Se clasifica en dos subtipos, las totipotenciales, tejido embrionario capaz de originar todos los tipos celulares o un organismo, y las pluripotenciales presentes en tejido adulto y cuya diferenciación es limitada.
4. Célula troncal mesenquimal Célula troncal presente en tejido adiposo, médula ósea o en tejidos de origen de la capa mesodérmica embrionaria, que debe de cumplir tres criterios que son la adherencia al plástico en condiciones de cultivo , un fenotipo celular de marcadores de membrana definido por citometría de flujo y la capacidad de diferenciación en linaje celular osteogénico, condrogénico y adipogénico.
5. Potencial de Diferenciación. Capacidad de una población celular para lograr características morfológicas distintas y especializadas de acuerdo a su origen embriológico y al estímulo estromal presente en el medio. ³
6. Injerto Graso. Trasplante de grasa autóloga, consistente en la transferencia heterotópica de células grasas y tejido estromal.
7. Lipoinyección. Técnica quirúrgica para el traslado de tejido adiposo, consistente en su aplicación en el sitio receptor por medio de cánulas de diversos calibres. ⁴

Resumen:

Antecedentes: Las células troncales se caracterizan por su potencial de proliferación y autorreplicación, con presencia en tejidos adultos, incluido el tejido adiposo, del cual se pueden obtener por medio de liposucción. El tejido adiposo es una fuente adecuada para la obtención de estas células, las cuales tienen múltiples aplicaciones clínicas y varias aun en desarrollo.

Planteamiento del Problema: De las técnicas de liposucción descritas no hay un estudio que demuestra cual es la ideal en relación a porcentaje de obtención de células troncales derivadas de tejido adiposo.

Objetivos: Evaluar el potencial de diferenciación adipocítica de las células troncales mesenquimales obtenidas por liposucción. *Resultados.* En la literatura actual se reporta el potencial de diferenciación de las células troncales en el tejido adiposo utilizado para injertos, lo cual crearía un sustento para el uso de injertos grasos. Sin embargo también hay literatura que reporta el potencial de las células troncales transplantadas para interactuar con tejido local para promover la recidiva de neoplasia, en particular en cáncer de mama. *Conclusión:* El tejido adiposo obtenido por liposucción representa una fuente adecuada de células troncales para su uso conjunto al injerto graso, o las múltiples aplicaciones ya descritas. Su uso como una herramienta exclusiva, y no aunado al injerto graso, en el cual esta contenido, aun esta en etapas iniciales, así como la verificación de su seguridad en particular respecto a las interacciones descritas en recidivas de cáncer de mama.

Palabras clave: Adipocito, Injerto Graso, Liposucción, Células Troncales

Abstract:

Background: Stem cells hold a proliferation and self replication potential and are present in adult tissue, including adipose tissue. Stem cells can be obtained from liposuction obtained adipose tissue. Adipose tissue has proven to be an adequate source of stem cells that have multiple clinical uses and still more in development. Problem. Up to date there is no study to determine the best liposuction technique to obtain adipocyte derived stem cells. Objectives: To evaluate the differentiation potential of liposuction obtained mesenchymal stem cells. Results. Present literature presents the differentiation potential of stem cells of adipocyte origin obtained through liposuction . Also, present literature is reporting unexpected interactions of the transplanted stem cells and local tissue, particularly in recidivant breast cancer. Conclusion: Adipose tissue obtained through liposuction is an adequate source of stem cells. Such cells can be used as part of a fat graft or in multiple reconstructive options described elsewhere. Such uses are still experimental and further research is needed to clarify the association implied with the use of stem cells and breast cancer cells.

Key Words: Adipocyte, fat graft , liposuction , stem cells.

1. Antecedentes:

Las células troncales son una población celular única que ha desencadenado gran interés científico, se caracterizan por su capacidad de autorreplicación y diferenciación en múltiples líneas celulares. Se pueden clasificar de subtipos totipotenciales o pluripotenciales. ⁵Las células totipotenciales tienen la capacidad de diferenciarse en todos los tipos celulares o a un organismo, se derivan de embriones y su obtención es controversial. Por otro lado las células pluripotenciales se derivan del tejido adulto y se pueden diferenciar en varios tipos celulares pero no en todos. La razón para la existencia de las células pluripotenciales en tejidos adultos es desconocida pero se postula que juegan un papel en la renovación tisular posterior a trauma, enfermedad o envejecimiento. ⁶Un ejemplo de esta renovación tisular es la presencia de células troncales hematopoyéticas en la médula ósea. Estas células juegan un papel regenerativo continuo en el recambio celular de las células circulantes del torrente sanguíneo. Existe otra población de células troncales, las células troncales mesenquimales, las cuales se ha demostrado *in vitro* que se diferencian en tejidos como músculo, hueso, cartílago y adipocitos. El estudio de estas poblaciones celulares por medio de muestras obtenidas por aspirado de médula ósea arroja escasa cantidad de aspirado, dolor importante y morbilidad del sitio donador. El tejido adiposo de la economía se deriva del mesenquima embriológico y es tejido fácilmente obtenido, accesible a varios niveles del organismo. Basado en este principio desde los estudios de Zuk, ⁷⁸se comenzó a analizar el tejido obtenido por liposucción para verificar la presencia de células troncales, encontrándose una población celular similar a las células troncales de médula ósea y con marcadores de superficie similares, además de demostrarse la diferenciación de estas células a músculo, hueso, cartílago y adipocitos.

En la actualidad el uso de células troncales mesenquimales en la práctica clínica ha desarrollado gran relevancia para el tratamiento de enfermedades que comprometen tejido óseo, cartilaginoso o en el caso de la cirugía plástica, adiposo así como miogénico o incluso en tejido no derivado de líneas mesenquimales como tejido nervioso. La principal fuente de células troncales mesenquimales se ha considerado la médula ósea, pero estas células constituyen únicamente el 0.001 al 0.01 % de la población de células nucleadas de la médula ósea. Diversos estudios las han aislado de fuentes tan diversas como sangre de cordón umbilical, sangre periférica, tejido adiposo folicular, ligamento periodontal, pulpa dental o grasa periorbitaria.

Se han establecido estándares para poder comparar los diversos estudios realizados a nivel mundial para la determinación de células troncales, por la International Society for Cellular Therapy. Estos tres criterios son la capacidad de adherencia al plástico en condiciones de cultivo estándar, el segundo, un fenotipo celular determinado por citometría de flujo y por último la capacidad de diferenciarse *in vitro* a los linajes celulares osteogénico, condrogénico y adipogénico. El fenotipo celular al que se hace referencia es sobre la presencia o ausencia de antígenos de membrana ya establecidos. Para cumplir con los criterios de inmunofenotipo se deben de estudiar los marcadores de membrana por citometría de flujo, con más del 95% de las células expresando CD 105, CD 73 y CD 90, perdiendo la expresión de CD45, CD34, CD14, CD 11b, CD79a, CD19 y HLA clase II. ⁹

La gran importancia del uso de células troncales se ha sustentado en múltiples estudios con diversas aplicaciones clínicas por su facilidad de acceso y de aislamiento, capacidad de migración hacia tejido lesionado, propiedades inmunomoduladoras, propiedades antifibroticas, angiogénicas. Además las células troncales mesenquimales no involucran las cuestiones de dilema ético que se ven estrechamente relacionados con el uso terapéutico o como material de estudio de las células troncales embrionarias.

Las múltiples aplicaciones de células troncales mesenquimales se han visto involucradas en diversos estudios, por ejemplo obteniendo muestras de tejido adiposo por medio de biopsia de pacientes sanos que se someterán a procedimientos que involucran reconstrucción ósea como defectos a nivel maxilofacial y al desarrollo y caracterización de dichas muestras por medio de citometria de flujo para la determinación del fenotipo celular y su desarrollo in vitro para la detección de los diversos linajes esperados. Se diferencia la capacidad de diferenciación osteogenica por medio de la detección de la enzima fosfatasa alcalina, mientras que la diferenciación adipogenica se realiza por medio de la tinción positiva del aceite rojo O que evidencia las vacuolas lipidicas.

El tejido adiposo deriva de la capa mesodérmica del embrión y tiene un desarrollo pre y pos natal, la formación del tejido adiposo en la especie humana tiene lugar durante el segundo trimestre de la gestación. Estas células en el embrión se caracterizan por un aspecto fibroblastico, con abundante retículo endoplásmico, con un elevado índice núcleo citoplasma, mitocondrias de localización perinuclear y presencia de vacuolas lipidicas. En el tejido adiposo del adulto estas células troncales coexisten en conjunto con adipocitos adultos, fibroblastos, células sanguíneas, endotelio y pericitos. Se cree que estas células provienen de la medula ósea y han llegado a través de la circulación. El tejido adiposo del adulto posee la habilidad de modificar su volumen, por medio de hipertrofia celular, pero también por medio de hiperplasia y aumento de la vascularización. Esta plasticidad se le atribuye a la presencia de estas células troncales en el tejido adiposo y es parte de las ventajas evolutivas brindadas al ser humano por el tejido adiposo.

El tejido adiposo humano puede ser obtenido por biopsia por medio de pequeñas incisiones pero también puede ser obtenido por medio de liposucción en grandes cantidades. Un gramo de tejido adiposo contiene 5×10^3 células troncales, aproximadamente 500 veces más que un gramo de medula ósea. Por su función y su aspecto macroscópico se ha clasificado el tejido adiposo en 5 tipos, el tejido adiposo de la medula ósea ocupa espacio no utilizado para la hematopoyesis. El tejido adiposo pardo es muy termogénico y rodea órganos principalmente en el recién nacido para desaparecer en el adulto. El tejido adiposo mamario provee aminoácidos y triglicéridos durante la lactancia y responde a los cambios hormonales. El tejido adiposo de soporte mecánico se encuentra en la grasa orbitaria y en la palma de la mano, planta del pie y no presenta cambios ante la influencia hormonal. Y por último el tejido adiposo blanco provee aporte energético y aislamiento aparte de funcionar como un órgano endocrino al secretar adiponectina y leptina con cambios a nivel sistémico y es el que presenta cambios de volumen a lo largo de la vida y de acuerdo al aporte energético y gasto calórico del individuo. Se ha demostrado la presencia de células troncales en muestras de tejido adiposo de diversas localizaciones, periorbitario, extremidades o tronco. La presencia de células troncales en el tejido adulto varía con la edad de acuerdo a estudios previos en

que en el paciente joven presentan mayor cantidad en el tronco mientras que en la edad avanzada son más abundantes en las extremidades.¹⁰

Las células troncales derivadas de adipocitos no poseen únicamente la capacidad de multidiferenciación sino que además secretan factores de crecimiento como VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial), HGF (Factor de crecimiento hepatocítico) y el factor de crecimiento similar a la insulina.¹¹

Se ha demostrado que las células troncales derivadas de adipocitos no solo poseen la capacidad de diferenciación sino que pueden realizar una diferenciación cruzada, es decir desarrollar tejido no proveniente de origen mesodérmico como neuronas¹², células pancreáticas endocrinas^{13,14}, hepatocitos¹⁵, endotelio,¹⁶ epitelio, cardiomiocitos¹⁷ y miocitos¹⁸. Para la diferenciación de cada linaje celular in vitro se han determinado factores inductivos específicos para el medio de cultivo.

El método de obtención del tejido adiposo presenta varias modalidades de acuerdo a lo reportado en la literatura. Se han procesado muestras de tejido adiposo periocular obtenido por procedimientos de cirugía de rejuvenecimiento peri orbitario.¹⁹ Se han procesado muestras de tejido adiposo obtenidas por medio de biopsia directa aunada a procedimientos maxilofaciales y se han procesado muestras de tejido adiposo obtenidas por liposucción de diversos sitios de la anatomía humana del plano subcutáneo. Existen diversas técnicas de liposucción de acuerdo al contenido celular obtenido, de acuerdo a la cantidad y el tipo de solución infiltrada (o si no se infiltra solución alguna), de acuerdo a la proporción entre el líquido infiltrado y el obtenido.²⁰ Otras variables del procedimiento de liposucción abarcan el tipo de presión con el que se adquiere el aspirado, desde una presión manual por medio de jeringas hasta presión controlada por medio de medidores de atmosferas en el dispositivo de succión. También hay distintos grosores y acabados de las cánulas de succión que influyen en las dimensiones del aspirado y las características celulares obtenidas. Existen métodos de liposucción que adicionan otros tipos de energía, como ultrasónica o térmica a la presión del aspirado, sin embargo para fines de estudio tisular provocan lesión del tejido obtenido y aunque tienen sus indicaciones bien delimitadas no ayudan en la preservación de las células del aspirado. Se han definido las técnicas de liposucción tumescente, súper húmeda, húmeda y seca. La técnica de infiltración de solución salina y posterior aspiración por medio de cánulas fue descrita por Illouz, mientras que Fournier, su colaborador, abogaba por la realización de liposucción sin infiltración previa, técnica determinada como seca. Se han establecido patrones de proporción entre la cantidad de solución infiltrada y la cantidad obtenida por liposucción, así como la proporción de hemorragia en cada caso, para cada técnica de liposucción.²¹

La técnica seca de liposucción, en la cual no se realiza una infiltración previa presenta una pérdida sanguínea en relación al volumen aspirado de entre 20 al 45%. La técnica húmeda en la cual se infiltra 200 a 300 mls por área a tratar presenta un porcentaje de pérdida sanguínea de 4 a 30%. La técnica superhúmeda presenta infiltración abundante del tejido a tratar, con una proporción entre el infiltrado y el aspirado de 1:1, con un porcentaje de sangrado esperado del 1%. Mientras que en la técnica tumescente la proporción entre el infiltrado y el aspirado es de 1:2-3, con un sangrado esperado en porcentaje de 1%.²²

La solución descrita inicialmente por Klein en 1987 se aplicó para lipoaspirados con técnica tumescente. Se describieron varias ventajas del uso de esta técnica como la disminución del sangrado y mejor manejo del dolor postoperatorio y menor uso de anestesia general. La fórmula original de Klein ²³ consta de 50 mls de solución de lidocaína al 1% (500 mg), 1 ml de solución de epinefrina al 1:1,000 (1 mg), 1000 mls de solución de NaCl al 0.9% y 12.5 ml de solución de NaH₂CO₃ al 8.4% (12.5 mEq). En la actualidad se han publicado modificaciones a esta fórmula original o incluso se ha abogado por la supresión de alguno de sus componentes. Los estudios iniciales de Klein y posteriormente de Lillis demostraban los cambios en la cinética de la lidocaína con esta aplicación. Se menciona que la dilución de la lidocaína en la solución administrada disminuye y retrasa las concentraciones máximas de esta en plasma, con una absorción más lenta y un menor pico de concentración, reduciendo la potencial toxicidad. En estos trabajos el límite superior de seguridad del fármaco es de 35 mg/kg, en contraste con la aplicación local del medicamento con vasoconstrictor, sin dilución, de 7mg/kg. ²⁴ Asimismo se documentó que los niveles pico de lidocaína en plasma se encuentran a las 12 a 14 hrs posterior al inicio de la infiltración y un efecto analgésico local de hasta 18 hrs. ^{25 26}

El uso de injertos grasos en cirugía plástica no es reciente, reportándose transferencia de tejido graso desde 1893 y en forma inyectable desde 1926, sin embargo el uso de este recurso en la cirugía tanto estética como reconstructiva se fundamentó en ensayo y error y en el ajuste empírico de cada autor para el manejo del injerto graso. ²⁷ Por lo que se han desarrollado teorías sobre la supervivencia e integración del injerto graso en el sitio receptor. Estas teorías involucran la supervivencia del adipocito transferido o su reemplazo por nuevos adipocitos en el sitio injertado a partir de células locales o de células troncales provenientes del injerto.

Se ha descrito la aplicación clínica de las células troncales derivadas de adipocitos en reconstrucción de defectos óseos aunado a colgajos óseos ²⁸, a matrices biodegradables, ²⁹ para cierre de fistulas entero cutáneas en enfermedad de Crohn, ³⁰ para manejo de úlceras cutáneas de difícil control secundarias a radioterapia, ³¹ así como por su actividad inmunomodadora en casos de rechazo agudo. ³² Se ha publicado que en el caso de injertos grasos, más células troncales derivadas de adipocitos mejoran la supervivencia e integración del injerto graso en un 35%. ³³

2. Planteamiento del problema

El uso de grasa autóloga para fines estéticos y reconstructivos representa una herramienta importante y relevante para el quehacer diario del cirujano plástico. Su aplicación en manejo de contorno corporal, así como para mejoría de defectos finos a nivel facial, con fines estéticos o reconstructivos hace estos procedimientos del dominio y aplicación frecuente de esta especialidad. Sin embargo, ¿Cuál es el potencial, en cuanto a calidad y cantidad, de las células mesenquimales obtenidas de tejido adiposo para la generación de adipocitos?

3. Justificación

Los injertos grasos son una aplicación muy relevante en el trabajo diario del cirujano plástico, estético y reconstructivo. La supervivencia del injerto y las teorías de integración de los adipocitos trasladados son hasta ahora variables, y en la actualidad se ha brindado mas relevancia a la presencia de células troncales en el tejido injertado. El potencial de las células troncales presentes en el tejido adiposo ha brindado un amplio panorama de aplicaciones no solo en su diferenciación adipocítica, sino en su aplicación en otros tejidos, descritos en los antecedentes de este trabajo. Al corroborar el estado actual de la literatura en cuanto a la diferenciación adipocítica de las células troncales injertadas se justifica el uso de injertos grasos basado en su contenido de células troncales mesenquimales y el potencial de diferenciación de estas hacia adipocitos maduros.

4. Objetivos:

Objetivo General:

- Determinar la Capacidad de las células troncales mesenquimales obtenidas por liposucción para generar adipocitos.

Objetivos Específicos:

- Determinar la Capacidad de las células troncales mesenquimales obtenidas por liposucción para generar adipocitos, basados en el porcentaje de obtención.
- Determinar la Capacidad de las células troncales mesenquimales obtenidas por liposucción para generar adipocitos, basados en el potencial de diferenciación
- Determinar la Capacidad de las células troncales mesenquimales obtenidas por liposucción para generar adipocitos, dependiendo del sitio donador de tejido adiposo.

5. Material y Métodos

Revisión de Series y bases de datos, OVID y PubMed de acuerdo a criterios basados en los términos de búsqueda: diferenciación adipocítica (adipocyte differentiation), células troncales mesenquimales (mesenchymal stem cells), células mesenquimales derivadas de adipocitos (adipocyte mesenchymal stem cells), injerto graso (autologous fat grafting), injerto graso obtenido por liposucción (autologous fat grafting from liposuction), injerto graso con células troncales (autologous fat grafting stem cells).

Tipo y diseño del estudio

Metanálisis, de los estudios presentes como se reportan en las bases de datos y análisis de sus resultados en cuanto a la diferenciación adipocítica de las células troncales derivadas de tejido adiposo.

Población

Bases de datos OVID y PubMed. De acuerdo a los criterios de búsqueda de las palabras clave se limitaron el número de estudios analizados. Para el criterio de búsqueda diferenciación adipocítica (adipocyte differentiation) se encontraron 11,632 trabajos, para células troncales mesenquimales (mesenchymal stem cells) 34,855, para células mesenquimales derivadas de adipocitos (adipocyte mesenchymal stem cells), para injerto graso (autologous fat grafting) fueron 1,499 trabajo, para injerto graso obtenido por liposucción (autologous fat grafting from liposuction) fueron 224 y finalmente para injerto graso con células troncales se obtuvieron 214 resultados. Se limitaron los estudios al uso en tejido humano, descartando los estudios encontrados que reportan la aplicación de células troncales derivadas de adipocitos en tejido graso injertado en sujetos murinos.

6. Resultados

Los injertos grasos han funcionado como herramientas útiles en la reparación y aumento de tejidos blandos. Las ventajas de este uso se han mencionado en varios de estos estudios e incluyen la biocompatibilidad, versatilidad, aspecto natural y baja morbilidad del sitio donador, con la mayor ventaja reportada en su permanencia, o supervivencia, poco predecible, variando en rangos de entre 25 al 80%. La tendencia actual se enfoca a aprovechar el tejido mesenquimal troncal presente en el tejido adiposo trasplantado y mejorar su índice de supervivencia, verificado por diversos métodos.

De los estudios presentes en los criterios de búsqueda se analizó la evaluación de aquellos que se enfocaban en las células troncales derivadas de adipocitos y su diferenciación en adipocitos en el tejido injertado, con lo que se descartaron diversos estudios enfocados únicamente en los injertos grasos o en aplicaciones distintas de las células troncales o en cuestiones de la técnica de obtención o aplicación de las células troncales derivadas de adipocitos.

No se encontraron estudios en particular que analizaran el potencial de diferenciación, ni que se realizara una medición cuantitativa o cualitativa del mismo, como se plantea en los objetivos, por medio del análisis del porcentaje de obtención de células troncales del tejido adiposo obtenido, ni de la medición de la diferenciación por estudio de los cultivos celulares ni con la diferenciación cualitativa hacia líneas condrocíticas, adipocíticas o osteocíticas o una medición cuantitativa de esta diferenciación por medio de la medida de proteínas o marcadores particulares de cada línea celular o en específico de la línea adipocítica.

Los estudios en humano sobre el uso de injertos grasos mas células troncales derivadas y realizaban una medición del resultado fueron publicaciones de Yoshimura en cuanto a las aplicaciones en injertos grasos a nivel mamario y en atrofia facial. En uno de los estudios en la aplicación de injertos grasos a nivel de mama, se comprara el injerto per se contra injertos grasos mas la adición de células troncales derivadas de tejido adiposo, con una medición de la circunferencia de la mama como punto de comparación, sin embargo la metodología del estudio no esta clara en cuanto al grupo control.³⁴ En el estudio en pacientes con atrofia facial el método de medición y comparación entre el grupo control (solo de lipoinyección) contra el grupo de lipoinyección mas uso de células troncales, fue una comparación visual subjetiva de los resultados, además de presentar cuestiones metodológicas como el tamaño de la muestra y las características de los injertos en ambos grupos.³⁵ En los estudios no se realizo una medición histológica subjetiva de los resultados ni del uso de las células troncales.

Cabe hacer un paréntesis sobre las posibles implicaciones del uso de células troncales derivadas de adipocitos en casos de restauración del contorno por secuelas de cáncer de mama. Se han mencionado ya las importantes interacciones parácrinas y endócrinas del tejido adiposo y de las células troncales. Se ha reportado, la asociación de microcalcificaciones a sitios de lipoinyección,³⁶ pero se esta estudiando una asociación verdadera entre el sitio de lipoinyección y eventos de recurrencia local de cáncer de mama. El estudio de Schweizer et al. analiza la asociación de diversos marcadores de membrana de células troncales derivadas de adipocitos y su efecto en líneas particulares de cáncer de mama. Cabe resaltar que el mismo estudio aclara que la mayoría de estos estudios son a nivel experimental y que a nivel clínico no se hay estudios que demuestren una

asociación clara.³⁷ El trabajo de Bertolini reporta la presencia de recurrencias locales en pacientes con ca intraepitelial de mama sometidas a procedimientos de lipoinyección, mencionando las interacciones moleculares del tejido injertado y el tejido local, mencionando la necesidad de estudios estadísticos adecuados.³⁸

7. Discusión y Oportunidades

El presente estudio demuestra el campo de investigación disponible para la aplicación, medición histológica y seguridad del uso de células troncales derivadas de adipocitos. Se limito el uso exclusivamente a los injertos grasos, excluyendo todas las aplicaciones en estudio de las células troncales derivadas de tejido adiposo que se encuentran en estudio. El uso del injerto graso y las cuestiones respecto a su supervivencia y permanencia se encuentran aun en fases empíricas y aun el uso de injertos enriquecidos con células troncales no presentan mediciones subjetivas y estandarizados para soportar su uso.

A pesar de esto los injertos grasos son una importantísima herramienta en el quehacer diario del cirujano plástico y sus ventajas son indiscutibles. Por lo que merece la pena ahondar en las cuestiones histológicas de la aplicación de células troncales. Otro campo importante de oportunidad para investigación es en cuanto a la seguridad del uso de este tejido. Es una fuente autóloga y biocompatible de tejido para el manejo de tejidos blandos, pero se debe de tener en cuenta la gran interacción del tejido mesenquimal y las células troncales derivadas de tejido adiposo por su profundo efecto parácrino, que se cree es el fundamento para su asociación con células premalignas. Falta incluso encontrar la forma de estudiar esta asociación en cuanto a las interacciones para saber si se deben a una aceleración de un proceso local que ya estaba iniciado o un proceso local que se inicia debido al trasplante y efecto de las células troncales.

Sin duda se representan múltiples áreas de oportunidad para la investigación tanto a nivel experimental como a nivel clínico. La ausencia de estudios histológicos adecuados a este nivel representa la importancia del uso diario de esta herramienta del cirujano plástico.

8. Conclusiones

No existen estudios que determinen la capacidad de diferenciación de células troncales mesenquimales obtenidas por liposucción para generar adipocitos, por medio de mediciones de porcentajes de obtención o mediciones cualitativas o cuantitativas del potencial de diferenciación o del sitio donador del tejido.

9. Referencias

-
- ¹ Halberg, Wernstedt-Asterholm; The adipocyte as an endocrine cell. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37:753-68.
- ² Grazer, Grazer, Sorensen, Suction Assisted Lipectomy, en *Plastic Surgery Indications, Operations and Outcomes, Vol V, Cap 156, Guyuron Ed. Mosby, 2000, pp 2859 - 2887*
- ³ Dominici, Le Blanc, Muller, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International society for cellular therapy position statement. *Cytotherapy*, 8(4): 315-7, 2006.
- ⁴ Del Vecchio, Espinosa; Injertos grasos en cirugía estética facial; *Cir plast iberolatinoam, Vol 39 Supl 1-2013, p 26-28*
- ⁵ Meruane, Rojas, Adipose Tissue Derived Stem Cells. *Int J Morphol* 28(3): 879-889, 2010.
- ⁶ McCulloch EA. Normal and leukemic hematopoietic stem cells and lineages. En : Sells, ed. *Stem Cells Handbook*. New Jersey: Humana Press, 2003.
- ⁷ Zuk PA, Zhu M, Ahsjian P, et al. Human Adipose tissue is a source of multipotent stem cells. *Mol Biol Cell* 2002; 13: 4279 – 95.
- ⁸ Zuk, Zhu, Mizumo, et al, Multilineage cells from human adipose tissue: implication for cell-based therapies. *Tissue Eng*, 7:211-28, 2001
- ⁹ Wagner, Wein, Seckinger, et al, Comparative characteristics of mesenchymal stem cells from human bone marrow, adipose tissue and umbilical cord blood. *Exp. Hematol*, 33, 1402-16, 2005.
- ¹⁰ Fraser, Wulur, Alfonso, et al. Fat tissue: an underappreciated source of stem cells for biotechnology. *Trends Biotechnol*. 24: 150-4, 2006.
- ¹¹ Wang, Crisostomo, Herring, et al. Human progenitor cells from bone marrow or adipose tissue produce VEGF, HGF and IGF-1 in response to TNF by a p38 mitogen activated protein kinase dependent mechanism. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*. 291: 880-4, 2006.
- ¹² Ashjian, Elbarbary, Edmonds, et al. In vitro differentiation of human processed lipoaspirate cells into early neural progenitors. *Plast Reconst Surg*, 111:1922-21, 2003
- ¹³ Lee, Han, Kim, In Vitro differentiation of human adipose tissue stem cells into cells with pancreatic phenotype by regenerating pancreas extract. *Biophys. Res. Commun*. 375: 547-51, 2008.
- ¹⁴ Timper, Seboek, Eberhardt, et al, Human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells differentiate into insulin, somatostatin, and glucagon expressing cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 341: 1135-40, 2006.
- ¹⁵ Kim, Je, Sin, Effecto of Partial Hepatectomy on in vivo engraftment after intravenous administration of human adipose tissue stromal cells in Mouse. *Microsurgery*, 23: 424-31, 2003.

-
- ¹⁶ Cao, Sun, Liao, et al, Human adipose tissue-derived stem cells differentiate into endothelial cells in vitro and improve postnatal neovascularization in vivo. *Biochem. Biophys. Res. Commun*, 332: 370-9, 2005.
- ¹⁷ Singh, Arora, Handa; Stem cells improve left ventricular function in acute myocardial infarction. *Clin. Cardiol.*, 32: 176-80, 2009.
- ¹⁸ Mizuno, Zuk, Zu, et al, Myogenic differentiation by human processed lipoaspirate cells. *Plast. Reconstr. Surg.* 109: 199-209, 2002.
- ¹⁹ Korn, Kikkawa, Hicok, Identificación and Characterization of adult stem cells from human orbital adipose tissue, *Ophtal Plast Reconst Surg* 2009; 25:27-32.
- ²⁰ Rohrich, Beran, Fodor, The role of subcutaneous infiltration in suction-assisted lipoplasty: A review. *Plast. Resonstr. Surg.* 99:514, 1996
- ²¹ Grazer, Grazer, Sorensen, Suction Assited Lipectomy, en *Plastic Surgery Indications, Operations and Outcomes*, Vol V, Cap 156, Guyuron Ed. Mosby, 2000, pp 2859 - 2887
- ²² Fodor PB, Wetting solutions in aspirative lipoplasty: a plea for safety in liposuction. *Aesthet Plast Surg.* 1995; 19 (4): 379-380.
- ²³ Klein JA. The tumescent technique for liposuction surgery. *Am J Cosmet Surg* 1987; 4:263
- ²⁴ Klein JA. Tumescent technique for regional anesthesia permits lidocaine doses of 35 mg/kg for liposuction. *J Dermatol Surg Oncol.* 1990; 16(3): 248.63
- ²⁵ Rohrich, Leedy, et al. Fluid Resuscitation in Liposuction: A Retrospective Review of 89 Consecutive Patients. *Plast. Reconstr. Surg.* 117: 431,2006
- ²⁶ Lillis PJ. Liposuction surgery under local anesthesia: limited blood loss and minimal lidocaine absorption. *J Dermatol Surg Oncol.* 1998, 14(10): 1145-8.
- ²⁷ Del Vecchyo, Espinosa; Injertos grasos en cirugía estética facial; *Cir plast iberolatinoam*, Vol 39 Supl 1-2013, p 26-28
- ²⁸ Mesimaki, Lindroos, Tornwall, et al, Novel Maxillary reconstruction with ectopic bone formation by GMP adipose stem cells. *Int. J. Oral Maxillofac Surg*, 38:201-9, 2009.
- ²⁹ Cui, Liu, Liu, et al, Repair of cranial bone defects with adipose derived stem cells and coral scaffold in a canine model, *Biomaterials*, 28:5477-86, 2007
- ³⁰ Garcia-Olmo, Herreros, Pascual, et al, Treatment of enterocutaneous fistula en Crohn's Disease with adipose-derived stem cells: a comparison of protocols with and without cell expansion. *Int. J. Colorrectal Dis.*, 24:27-30, 2009
- ³¹ Rigotti, Marchie, Galie, A clinical treatment of radiotherapy tissue damage by lipoaspirate transplant: a healing process mediated by adipose-derived adult stem cells. *Plast. Reconst. Surg.* 119: 1409-22, 2007.

-
- ³² Fang, Song, Favorable response to human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Transplant. Proc.* 39;3358-62, 2007.
- ³³ Matsumoto, Sato, Gonda, et al, Cell-assisted lipotransfer: Supportive use of human adipose-derived cells for soft tissue augmentation with lipoinjection. *Tissue Eng.* 12:3375-82, 2006.
- ³⁴ Yoshimura, Sato, et al. Cell assisted lipotransfer for cosmetic breast augmentation: supportive use of adipose derived stem /stromal cells. *Aesthetic Plast Surg* 2008 ; 16: 169 - 75
- ³⁵ Yoshimura, Sato, et al. Cell assisted lipotransfer for facial lipoatrophy: efficacy of clinical use of adipose derived stem cells. *Dermatol Surg* 2006; 118: 121-8
- ³⁶ Yoshimura, Asano, et al. Progenitor-enriched adipose tissue transplantation as rescue for breast implant complications. *Breast J* 2010; 16: 169-75.
- ³⁷ Schweizer, Tsuji, et al, The Role of Adipose Derived stem cells in breast cancer progression and metastasis, *Stem Cells International*, Vol 2015, ID 120949, p 17.
- ³⁸ Bertolin, Petit, Kolonin, Stem cells from adipose tissue and breast cancer: hype, risks and hope; *British Journal of Cancer* (2015) 112, 419-423.