

# Eficacia de las células madre en las heridas

## Efficacy of stem cells in wounds

Miriam Abdel Karim Ruiz

Hospital Regional Universitario de Málaga

### RESUMEN

**Objetivo principal:** Revisar la literatura sobre la utilización de las células madre derivadas del tejido adiposo en cada tipo de heridas

**Metodología:** La búsqueda de información se ha llevado a cabo consultando las bases de datos Pubmed, Scopus, Biblioteca Cochrane Plus, Clinicaltrial.gov, Scielo y Cuiden Plus. Se escogieron un total de 58 artículos y 8 ensayos clínicos según los criterios previamente establecidos.

**Resultados principales:** Las células madre de tejido adiposo son efectivas en el tratamiento de las heridas, mejoraron el proceso de cicatrización por ello es necesario desarrollar técnicas que mejoren la continuidad y calidad asistencial actual, así como la enfermería de práctica avanzada, referente para los pacientes con heridas crónicas, que tiene en cuenta el curso completo del proceso, con un modelo de trabajo efectivo, atención personalizada, reduce los costes y consiguen la cicatrización y la cura de las heridas.

**Conclusiones:** Las heridas crónicas son una problemática que no solo afecta al paciente, sino también a su entorno. La aplicación de las células madre en las heridas aceleró la curación de las heridas y resulto muy útil en la reducción del dolor. Es un procedimiento simple, seguro y con una capacidad mínima invasiva para el paciente. Así mismo como ha quedado demostrado queda en manos de la enfermería de práctica avanzada elegir el procedimiento para el tipo de herida a tratar.

### PALABRAS CLAVE

células madre derivadas de tejido adiposo, heridas crónicas, humanos, regeneración y tratamiento

### ABSTRACT

**Objective:** To review the literature on the use of stem cells derived from adipose tissue in each type of wound.

**Methods:** The search for information was carried out by consulting the Pubmed, Scopus, Cochrane Plus Library, Clinicaltrial.gov, Scielo and Cuiden Plus databases. A total of 58 articles and 8 clinical trials were chosen according to previously established criteria.

**Results:** Adipose tissue stem cells are effective in the treatment of wounds, they improved the healing process, therefore it is necessary to develop techniques that improve continuity and quality of care today, as well as advanced practice nursing, a reference for patients with chronic wounds, which takes into account the entire course of the process, with an effective work model, personalized attention, reduces costs and achieves wound healing and healing.

**Conclusions:** Chronic wounds are a problem that not only affects the patient, but also their environment. The application of stem cells to wounds accelerated wound healing and was very useful in reducing pain. It is a simple, safe procedure with minimal invasive capacity for the patient. Likewise, as has been demonstrated, it is up to the advanced practice nursing to choose the procedure for the type of wound to be treated.

### KEYWORDS

stem cells derived from adipose tissue, chronic wounds, human, regeneration and treatment

## INTRODUCCIÓN

La historia de las células madre (CM) se inicia a mediados del siglo XIX, con el descubrimiento de que algunas células podían generar otras distintas. Fueron identificadas en el interior de la médula ósea (MO), células madre hematopoyéticas (CMH) y células estromales. En los últimos años se han abierto líneas de investigación de gran interés en el campo de la terapia celular (TC) y en la regeneración de los tejidos. Una CM o troncal, es

aquella que se puede dividir indefinidamente y diferenciarse a distintos tipos de células especializadas, morfológicamente y de forma funcional. Son capaces de llevar a cabo la proliferación, autorrenovación y producción de células diferenciadas<sup>1-3</sup>.

Las heridas son un importante problema de salud en todos los ámbitos del cuidado y tiene un gran impacto en los Sistemas de Salud de todo el mundo<sup>4</sup>. Se estima que, en los países industrializados, casi 1-1, 5% de la población, tengan en alguna ocasión una herida de difícil cicatrización. El tratamiento de las heridas, representan el 2, 4% de los presupuestos sanitarios, se prevé que aumenten, a causa del envejecimiento y las patologías. A nivel mundial, los costes relacionados con el tratamiento al año, son de aproximadamente 9 mil millones de

FECHA DE RECEPCIÓN: 18/02/2021

FECHA DE ACEPTACIÓN: 11/03/2021

**Correspondencia:** Miriam Abdel Karim Ruiz

**Correo electrónico:** melocotoncillo@hotmail.com

euros, y para este año se estima que sea de 19 mil millones de euros<sup>5,6</sup>.

El abordaje de las heridas sigue siendo un proceso que se prolonga en el tiempo o no se consigue y en el que influye el tratamiento, los conocimientos y habilidades de la enfermera. Por lo que surge la figura de enfermera de práctica avanzada (EPA), profesional experto, con autonomía para la toma de decisiones, juicios clínicos, colabora con otros profesionales, prescribe pruebas, reduce las estancias hospitalarias y tiene en cuenta el curso completo del proceso. El Sistema de Salud Pública de Andalucía ha puesto en marcha un programa que promueve la figura de la EPA con respecto a las herida crónica (HC)<sup>7,8</sup>.

En la actualidad las heridas son un grave problema de salud, debido a su frecuencia y cronicidad. La investigación sobre las CM que conducen a la regeneración de tejidos ha permitido el desarrollo de nuevos abordajes terapéuticos<sup>2,3</sup>.

En 1999, el Grupo Nacional para el Estudio y Asesoramiento sobre Úlceras por Presión y Heridas Crónicas (GNEAUPP) se constituye para seguir la evolución de las heridas. En España, la GNEAUPP viene realizando estudios epidemiológicos, cada 4 años, haciendo un seguimiento de la aparición de úlceras por presión (UPP) en pacientes de todos los niveles asistenciales<sup>9</sup>.

En España, los profesionales de enfermería atienden diariamente, entre 57 000 y 100 000 personas, en los diferentes niveles asistenciales por presentar úlceras de extremidad inferior, lesiones cutáneas asociadas a la humedad, heridas neoplásicas o UPP. A este tipo de lesiones se les atribuye una mortalidad directa de más de 600 pacientes al año. Por lo que es necesario, hacer un seguimiento de la prevalencia e incidencia, que analice la situación y planifique procesos, que mejoren el tratamiento de estas lesiones. La utilización de programas de formación la disminuyen el 50%<sup>10</sup>.

### Células madre mesenquimales

Las CM mesenquimales (CMM) se pueden obtener de varios sitios: MO, tejido adiposo (TA), líquido amniótico y dermis. Se consideran muy útiles debido a su diferenciación multilínea, alta frecuencia, facilidad de aislamiento y caracterización, y la capacidad que poseen para migrar a una lesión. Mejoran la cicatrización de heridas, la producción de factores de crecimiento vascular (FCV), la neovascularización y la reepitelización, estimulan la angiogénesis y aceleran el cierre de la herida<sup>11</sup>.

### Células madre derivadas del tejido adiposo

Las CM derivadas del TA (CMTA) son células pluripotentes con la capacidad de diferenciar entre varios tipos de células. Los CMTA pueden promover la cicatrización de heridas y la neovascularización a través de su capacidad para diferenciar las células endoteliales y liberar factor de incremento endotelial vascular (VEGF). Poseen un considerable potencial antiinflamatorio y angiogénico. Se puede aplicar en forma tópica, en forma de gel o inyectadas<sup>12-15</sup>.

Para su obtención, se practica una liposucción tumescente con fórmula anestésica de Klein. La disgregación mecánica de los lobulillos de TA, permite obtener un lipoaspirado, llenando únicamente 20 cm<sup>3</sup><sup>16</sup>.

Para obtener las CMM, el aislamiento se puede hacer por tratamiento físico o mecánico, enzimático o químico<sup>12,16-18</sup>.

Existen estudios que utilizan como tratamiento las CMTA en: las reparaciones óseas y cartilaginosas, enfermedades vasculares y cardiovasculares, cirugía estética (CE) y Diabetes Mellitus (DM)<sup>12,18</sup>.

El objetivo fue revisar la literatura sobre la utilización de las CM derivadas del TA en cada tipo de heridas, conocer la efectividad, la seguridad y la eficacia en cada tipología de herida.

## METODOLOGÍA

El trabajo que se presenta es una revisión bibliográfica basada en la evidencia científica existente sobre el tema planteado.

La búsqueda de información se ha llevado a cabo consultando las bases de datos Pubmed, Scopus, Biblioteca Cochrane Plus, Clinicaltrial. gov, Scielo y Cuiden Plus.

Para delimitar las palabras clave, se utilizó en la base de datos PubMed se utilizó el thesaurus desarrollado por la National Library of Medicine (NLM), llamado Medical Subject Headings (MeSH) y el thesaurus de Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS).

DeCS	MeSH
Células madre	Stem cell
Células madre derivada de tejido adiposo	Adipose-derived stem cell
Heridas	Wounds
Heridas crónicas	Wounds chronic
Humanos	Humans
Regeneración	Regeneration
Tratamiento	Treatment
Tejido adiposo	Adipose tissue

Los términos de búsqueda utilizados han sido: “stem cells” and “wounds” and “humans”, unidos por el operador booleano AND. No fueron utilizados los booleanos OR y NOT. La búsqueda se limitó a los últimos 5 años, en inglés y español, encontrándose 4069 artículos.

A continuación, se detalla cómo se combinaron los descriptores y booleanos, en función de la base de datos, los límites utilizados, los resultados obtenidos y los artículos seleccionados.

**Estrategia de búsqueda de PUBMED**

Búsqueda 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Stem cells and wounds and humans</li> <li>– Inglés y español</li> <li>– Los 5 últimos años</li> </ul>	4069 artículos
Búsqueda 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Adipose-derived stem cell and wounds and humans</li> <li>– Inglés y español</li> <li>– Los últimos 5 años</li> </ul>	327 artículos
Búsqueda 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Adipose-derived stem cells and Chronic wounds and humans</li> <li>– Inglés y español</li> <li>– Los últimos 5 años</li> </ul>	59 artículos
Búsqueda 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Adipose-derived stem cells and Chronic wounds and humans and regeneration</li> <li>– Inglés y español</li> <li>– Los últimos 5 años</li> </ul>	47 artículos
Búsqueda 5	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Adipose-derived stem cells and Chronic wounds and humans and regeneration and treatment</li> <li>– Inglés y español</li> <li>– Los últimos 5 años</li> </ul>	41 artículos
Búsqueda 6	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Adipose-derived stem cells and Chronic wounds and humans and regeneration and treatment and adipose tissue</li> <li>– Inglés y español</li> <li>– Los últimos 5 años</li> </ul>	36 artículos

**Estrategia de búsqueda de SCOPUS**

Búsqueda 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Adipose-derived stem cells and Chronic wounds and humans and regeneration and treatment and adipose tissue</li> <li>– Inglés y español</li> <li>– Los últimos 5 años</li> </ul>	20 artículos
------------	--	--------------

**Estrategia de búsqueda de Biblioteca Cochrane Plus**

Búsqueda 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Adipose-derived stem cells and Chronic wounds and regeneration and treatment and adipose tissue</li> <li>– Últimos 5 años</li> </ul>	2 artículos
------------	---	-------------

**Estrategia de búsqueda de Scielo (Scientific Electronic Library Online), Cuiden plus y Cuidatgo**

Búsqueda 1	– Stem cells and regeneration	No se encuentra ningún artículo
------------	-------------------------------	---------------------------------

**Estrategia de búsqueda de Clinicaltrial.gov**

Búsqueda 1	– Adipose-derived stem cells and Chronic wounds	8 estudios
------------	---	------------

En cuanto a la selección de artículos, se eligieron aquellos cuyos títulos y resúmenes fueron relevantes y gratuitos. A continuación, se leyeron con detalle los textos completos de los artículos para asegurar que cumplieran los criterios de inclusión.

Los criterios de inclusión determinados fueron:

- Sujetos de estudio: pacientes con heridas
- Tipos de estudios: revisiones sistemáticas, ensayo clínico aleatorizado, ensayo clínico controlado, ensayo no controlado (antes-después), estudio cuasi-experimental y ensayo clínico.
- Fecha de publicación: 2015-2020. Los estudios han sido seleccionados a partir de la última revisión sistemática.
- Idioma: inglés y español.

Los criterios de exclusión determinados fueron:

- Tipos de estudios: estudios de animales.
- Artículos que no cumplan los criterios de inclusión.
- Artículos no específicos con la temática planteada.

Finalmente, han sido seleccionados 20 artículos y 8 ensayos clínicos.

**RESULTADOS**

Aparte de las referencias buscadas para sintetizar la introducción, con el uso de las estrategias de búsqueda descritas anteriormente se encontraron 66 referencias. De éstas, se descartaron 31 de las que 24 eran de estudios de animales, 7 de cultivos celulares, 2 no se encontraron, 5 se repetían. Por lo que, se utilizaron 20 referencias para los resultados.

A continuación, se presentan los aspectos más relevantes de los artículos seleccionados para la revisión, realizando para ello una categorización respecto a al tipo de herida centrando los resultados en las heridas crónicas.

**Heridas crónicas.**

Shingyochi et al. (2015), en su revisión mostraron que los ensayos clínicos de las CMTA, son efectivos para el tratamiento de fístulas enterocutáneas y rectovaginales, úlceras cutáneas crónicas causadas por radiación, traumatismo severo y enfermedad de Crohn, aunque todavía están en la Fase I o Fase II, con resultados satisfactorios<sup>49</sup>.

Rapasio et al. (2016), reclutaron durante 18 meses a 24 pacientes del grupo de control con 31 úlceras crónicas (UC), fueron tratados con un tratamiento habitual, mientras que 16 pacientes del grupo experimental con 21 UC fueron tratados con una inyección de CMTA y plasma rico en plaquetas (PRP). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo control y experimental. Los pacientes ambulatorios tuvieron un seguimiento donde fueron sometidos a un tratamiento habitual y se evaluó el proceso de curación de la herida. Al final del estudio, los grupos control y experimental tuvieron tasas de curación similares, pero el cierre de las heridas fueron diferentes ( $P = 0.0257$ ): 0.0890 cm 2 x día y 0.2287 cm 2 x día respectivamente, lo que resulta en una recuperación más rápida para el grupo tratado con una inyección de CMTA y PRP<sup>20</sup>.

Aronson et al (2018), revisaron los usos de las CM para el tratamiento de heridas. Las CM mejoraban la cicatrización de heridas a través de efectos locales y paracrinos. Las poblaciones de CM de utilidad terapéutica incluyen CM embrionarias, CM pluripotentes inducidas, MO adulta y CMMTA, así como CM de piel, sangre del cordón umbilical y tejido fetal. Los FCV y las citocinas liberadas por las células madre introducidas en las heridas promueven la curación a través de una mejor angiogénesis y modulación inmune<sup>21</sup>.

Bateman et al. (2018), describieron la seguridad y la eficacia de las CMTA y los factores de crecimiento vascular endotelial (FVE) en el tratamiento de enfermedades comunes y los usos clínicos. Los CMTA mejoraron los síntomas, la curación de una fístula, la remisión y las tasas de recurrencia en casos graves de enfermedad inflamatoria intestinal. Las CMTA y FVE mejoraron los síntomas y resultados clínicos en: la osteoartritis, accidente cerebrovascular isquémico, esclerosis múltiple, enfermedad obstructiva crónica, fibrosis pulmonar idiopática, insuficiencia hepática crónica, glioblastoma, lesión renal aguda y HC. Estos efectos fueron principalmente de naturaleza paracrina y mediados por la reducción de la inflamación y la promoción de la reparación de tejidos. En la mayoría de los estudios en humanos, se utilizaron CMTA autólogo y FVE de procedimientos de liposucción, minimizando el riesgo para los receptores. El principal evento adverso fue el dolor posprocedimiento<sup>22</sup>

Bertozzi et al. (2017), observaron que las CM pueden experimentar una diferenciación multilínea y secretar FCV que pueden mejorar los procesos de curación de heridas al promover la angiogénesis y el aumento del riego sanguíneo. Los autores proporcionaron una visión general de las CMTA, de sus propiedades biológicas y su aplicación clínica, para ayudar al tratamiento de heridas difíciles de curar<sup>6</sup>.

Deng et al. (2018), investigaron el efecto terapéutico del gel CMTA / FVE en HC. El gel autólogo de CMTA / FVE se preparó y se usó para tratar pacientes con HC en clínicas, con terapia de presión negativa como control positivo. La tasa promedio de curación de heridas por semana en el grupo de gel CMTA / FVE fue de 34.55±11.18% comparado con 10.16±2.67% en el grupo de terapia de heridas con presión negativa (PAGS<.001). El análisis histológico con hematoxilina y eosina, tinción tricrómica de Masson's, y la inmunohistoquímica CD31 mostró menos linfocitos, más acumulación de colágeno y más vasos formados, en comparación con el control<sup>23</sup>.

Goodarzi et al. (2018), observaron tras la revisión el uso de CMM en entornos preclínicos y clínicos para el tratamiento de heridas. Las CMTA son una fuente rentable en el tratamiento

de heridas que pueden extraerse fácilmente de los TA a través de procesos menos invasivos con altos índices de rendimiento. Además, su capacidad para secretar múltiples citocinas y FCV. La diferenciación de las células de la piel los convierten en un tipo de célula ideal para el tratamiento de heridas<sup>17</sup>.

Luck et al. (2018), consideraron todos los estudios clínicos primarios en los que las heridas se trataban con lipotransferido, asistido por células, CMTA y FVE. Como medidas de resultado primarias incluyeron la proporción de heridas completamente curadas a las 12 semanas. Las medidas de resultado secundarias incluyeron la proporción de heridas parcialmente curadas a las 12 semanas; la reducción media del área de superficie de la herida a las 12 semanas; el tiempo medio para curar heridas; y tasas de eventos adversos<sup>24</sup>.

Nourian et al. (2019), revisaron estudios en los que las CMM se consideran una fuente de tratamientos terapéuticos debido a su diferenciación celular, alta frecuencia, facilidad de aislamiento y caracterización, y la capacidad de las CMM para migrar a sitios de lesiones en el cuerpo. Estas células están involucradas en las tres fases durante el proceso de curación de la herida. También mejoran la cicatrización de heridas mediante la modulación inmune, la producción de FCV, que mejoran la neovascularización y la reepitelización, estimulan la angiogénesis y aceleran el cierre de la herida<sup>11</sup>.

Pang et al. (2017), revisaron artículos, en lo que se utilizaban terapias regenerativas que aumentaban la reparación de las heridas, así como, el uso de FCV, CM, biomateriales o una combinación de estas modalidades<sup>14</sup>.

Nguyen et al. (2016), realizaron una búsqueda con respecto a las CMTA y FVE, demostrando que eran eficaces en el tratamiento de lesiones por radiación, quemaduras y DM, entre otros. Además de su uso en condiciones crónicas, el enriquecimiento FVE de los injertos de grasa ha demostrado ser un gran avance. Muchos estudios de FVE se encuentran en fases preclínicas o están pasando a ensayos en humanos<sup>25</sup>.

## Úlceras Venosas

Carstens et al. (2017), consideraron a diez pacientes con enfermedad vascular periférica por arteriosclerosis y/o DM, que trataron con una inyección local de CMTA autólogo, con el propósito de mejorar la neovascularización y la curación de HC. El TA se obtuvo quirúrgicamente y se procesó para producir las células FVE para inyección inmediata. Se evaluó el dolor, la capacidad de curación de heridas, el tiempo y las mediciones del índice tobillo/brazo, mediante angiografía. Todos los pacientes mostraron una mejoría clínica, con signos de imagen de neovascularización (5 de 6). Del mismo modo, 5 de 6 HC cicatrizaron sin intervención quirúrgica adicional. Por lo que las CMTA fueron efectivas como alternativa a la paliación del dolor y a la amputación<sup>26</sup>.

Zollino et al. (2017), revisaron 830 artículos, en los que se presentaba la técnica de Coleman, se utilizaron para la extracción de CMTA, en pacientes durante en el intraoperatorio. Una vez que se obtuvieron las CMTA, se inyectaron en los bordes de la úlcera, produciendo una reducción del diámetro y la profundidad de la úlcera venosa (UV). En más de la mitad de estos casos, hubo curación completa<sup>27</sup>.

Zollino et al. (2019), trataron UV de 38 pacientes, 16 pacientes afectados UV en las piernas no curativas fueron asignados alea-

toriamente al grupo experimental (5 hombres y 3 mujeres) y al grupo control (5 hombres y 3 mujeres). En el grupo experimental, las heridas fueron tratadas por desbridamiento, TA centrifugado (CAT), apósitos de espuma avanzados y compresión. No se administró tratamiento experimental (CAT) al brazo de control. Midieron el tiempo de curación y la seguridad del tratamiento celular, cicatrización completa de la herida a las 24 semanas, el dolor y la cicatrización de la herida<sup>28</sup>.

Vériter et al. 2015, incluyeron a 17 pacientes que no tuvieron éxito con terapias convencionales, se les pusieron CMTA, el proceso no tuvo complicaciones; contaminación microbiológica / micoplasma / endotoxina, no hubo anomalías genómicas. Cada tipo de injerto se obtuvo de manera reproducible sin demora para la implantación y el manejo quirúrgico siempre se realizó de acuerdo con el procedimiento quirúrgico y el sitio de implantación.

Mohan y Singh (2017), presentaron un caso clínico de una mujer de 67 años con una úlcera crónica en la pierna que no cicatrizaba, tenía un carcinoma de células escamosas extirpado, tratado con radioterapia. Después del procedimiento en el que se infiltró CMTA alrededor y debajo de la úlcera, se curó completamente y no volvió a aparecer. Aunque hubo varios factores involucrados en la curación como: el cuidado quirúrgico, el vendaje y el TA<sup>29</sup>.

## Quemaduras

En la Biblioteca Cochrane Plus, se encontró un ensayo clínico de quemaduras, en el que con la terapia de CM autólogas. Las CMM promovieron la formación de nuevos vasos, reclutaron células progenitoras endógenas y diferenciaron las células, además de proliferar y formar la ME durante la reparación de la herida. También mostraron propiedades bactericidas<sup>30</sup>.

## Otros

Torres-Torrillas et al. 2019, revisaron con el fin de encontrar un tratamiento para los trastornos musculoesqueléticos que causaban dolor y defectos funcionales. Las CM podían reparar el daño del trauma físico o químico del tejido, la recuperación funcional musculoesquelética.

Dropkin et al. (2019), revisaron estudios sobre las terapias de CM en incontinencia urinaria de esfuerzo (IUE) posterior a la prostatectomía, para conseguir la regeneración del esfínter uretral<sup>31</sup>.

## Cicatrices

Da Silva et al. (2016), realizaron una revisión, en la que los artículos indicaron que el injerto de grasa autólogo realizado en zonas con cicatrices hipertróficas y queloides en quemados conduce a una revascularización del tejido cicatricial, a una reducción de la fibrosis, del dolor, un aumento en su flexibilidad, con beneficios estéticos y funcionales, y mejor calidad en las cicatrices<sup>32</sup>.

## Ensayos clínicos

Los estudios clínicos registrados en ClinicalTrials.gov estudian la aplicación CMTA y FVE heterogéneo en una variedad de diferentes enfermedades y terapias, como artritis, DM, heridas crónicas, cáncer de mama y CE. Los estudios clínicos en curso,

la mayoría de los cuales se encuentran en Fase I o Fase II, buscan demostrar la seguridad y la eficacia de la terapia de CMTA y FVE en humanos.

En Tower Outpatient Surgical Center, se está realizando ensayo clínico en fase I y II en el que se está investigando el uso las CMTA en la curación de HC, los efectos que tienen al inyectarse en la periferia y las superficies desbridadas de las HC. El objetivo es lograr la curación en dos meses y que las heridas permanezcan curadas durante las siguientes dos semanas, para ello se reclutó a 25 participantes<sup>33</sup>.

En la Universidad de Medicina de Varsovia, se está investigando la eficacia de la aplicación de CMMA, en el tratamiento de HC en el síndrome del pie diabético, con CMMA autólogas suspendidas en la solución de fibrina aplicada directamente sobre el lecho de la herida, para formar una fina capa de gel en la superficie de la herida. Se administrarán tres dosis en intervalos de dos semanas<sup>34</sup>.

InGeneron, está realizando un estudio prospectivo, aleatorizado, de seguridad y eficacia de sujetos con UV crónica. Los pacientes se clasificarán en dos categorías: Grupo de tratamiento (24 sujetos) y grupo sin tratamiento o control (12 sujetos). El grupo de tratamiento se someterá a una liposucción y recibirá la colocación de terapia celular autóloga (FVE) inyectada alrededor del borde de la herida (subcutáneamente) después del desbridamiento estándar de la herida. Los sujetos de control (sin tratamiento) recibirán desbridamiento y cambios de apósito según el estándar de atención sin FVE<sup>35</sup>.

Hope Biosciences, están estudiando la terapia con CMTA autólogas para la lesión crónica de la médula espinal en un paciente<sup>36</sup>.

Antria, está realizando es un estudio de fase I, de un solo grupo de 40 participantes, para demostrar la seguridad del proceso de preparación de células durante el injerto de grasa aumentada con FVE derivado TA autólogo para demostrar la seguridad y la eficacia de la administración de injerto de grasa enriquecida con FVE en HC<sup>37</sup>.

UnicoCell Biomed, están evaluando la seguridad de la inyección alogénica de CMTA expandidas a pacientes con enfermedad renal crónica moderada a severa, en 36 participantes<sup>38</sup>.

Investigación en el Hospital Papa Giovanni XXIII, de 10 pacientes, la aplicación de CM-MO, las CMH y CMTA para el tratamiento de la enfermedad de Crohn y otros trastornos. Es importante destacar que los CMTA no causan incontinencia fecal después de la inyección en el sitio de la lesión en pacientes con enfermedad de Crohn.

Un estudio clínico de fase I de aumento de dosis con CMTA demostró la seguridad y el potencial terapéutico de estas células para el tratamiento de las fístulas de Crohn. Un estudio de fase II demostró una buena tasa de cierre de fístulas relacionadas con Crohn usando una inyección CMTA. El estudio ACCENT II demostró una curación completa de la fístula en el 25% de los pacientes<sup>30</sup>.

Hope Biosciences, mediante un ensayo clínico en 24 pacientes, van a determinar la seguridad y eficacia de las con CMM autólogas para el tratamiento de lesiones cerebrales traumáticas y encefalopatía hipóxico-isquémica<sup>36</sup>.

## DISCUSIÓN

Debido al impacto sobre la salud y calidad de vida en las personas, las HC representan un importante problema asistencial y económico.

La responsabilidad del tratamiento de las heridas siempre recae sobre las enfermeras, por ello es necesario desarrollar técnicas que mejoren la continuidad y calidad asistencial actual, así como la EPA, referente para los pacientes con HC, que tiene en cuenta el curso completo del proceso, con un modelo de trabajo efectivo, atención personalizada, reduciendo los costes y consiguiendo la curación de las heridas.

La presente revisión tiene como objetivo el uso de CMTA para el tratamiento de HC, como un nuevo escenario que permite conocer la eficacia de las CM en la cicatrización y la reducción del dolor, así como valorar la eficacia y seguridad a la aplicación de este medicamento autólogo.

Raposio et al, Deng et al y Vériter et al. , reclutan a pacientes con HC que no cicatrizan, dividiéndose en dos grupos control y experimental. Los datos son favorables en: la regeneración de los tejidos, la seguridad y la eficacia. En la mayoría de los estudios en humanos, se utilizan CM de procedimientos de liposucción, ya que se pueden encontrar en cantidades, con un procedimiento mínimamente invasivo, pueden adquirir distintos linajes, se pueden trasplantar de manera segura y efectiva.

En cuanto a las úlceras venosas, Carstens et al, Zollino et al y Mohan y Singh, reclutan a pacientes que no responden a los tratamientos habituales, con la aplicación de CM, muestran una mejoría clínica (reducción del dolor, mejor neovascularización, cicatrizaron y preservación de los tejidos).

En cicatrices producidas por quemaduras y radiación, el uso de infiltraciones de CMTA conduce a una revascularización acelerada del tejido cicatricial y una reducción de la fibrosis y el umbral de dolor disminuye, produciéndose además un mayor rango de movilidad de la zona afectada<sup>21,25,32,39</sup>.

Las CMM producen una regeneración del tejido, ya que al producirse una lesión en el cuerpo estas migran a la zona reparándolo, cuando se realiza la infiltración en la zona dañada con CMM autólogas estamos aumentando la capacidad numérica celular que actúa en la lesión, por lo que se acelera la curación y la cicatrización<sup>11,32</sup>.

## CONCLUSIONES

De los resultados obtenidos en la revisión realizada podemos deducir:

- La aplicación de CM en las heridas, aceleran la curación y cicatrización, y resultan muy útiles en la reducción del dolor.
- Se caracteriza por ser un procedimiento simple, seguro y con una capacidad mínima invasiva para el paciente.
- El uso de las CMTA alogénicas es efectivo en el tratamiento de las HC y no se presentan reacciones adversas.
- Así mismo, queda demostrado y en manos de los EPA elegir el procedimiento según el tipo de herida a tratar. Ya que el seguimiento puede reducir costes.
- Las CM son el futuro en la regeneración de las heridas y se necesitan más líneas de investigación sobre su aplicación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kanji S, Das H. Advances of Stem Cell Therapeutics in Cutaneous Wound Healing and Regeneration. *Mediators Inflamm.* 2017; 2017.
2. Toyserkani NM, Christensen ML, Sheikh SP, Sørensen JA. Adipose-Derived Stem Cells: New Treatment for Wound Healing? *Ann Plast Surg.* julio de 2015; 75(1): 117-23.
3. Pang C, Ibrahim A, Bulstrode NW, Ferretti P. An overview of the therapeutic potential of regenerative medicine in cutaneous wound healing. *Int Wound J.* 2017; 14(3): 450-9.
4. Soldevilla Agreda JJ, Torra i Bou J-E, Posnett J, Verdú Soriano J, San Miguel L, Mayan Santos JM. Una aproximación al impacto del coste económico del tratamiento de las úlceras por presión en España. *Gerokomos.* diciembre de 2007; 18(4): 43-52.
5. Viera LDCH, Contento RIS, Egues JAN, Ramírez PMA. Falla en la cicatrización de herida quirúrgica. *RECIAMUC.* 1 de julio de 2019; 3(3): 47-62.
6. Bertozzi N, Simonacci F, Grieco MP, Grignaffini E, Raposio E. The biological and clinical basis for the use of adipose-derived stem cells in the field of wound healing. *Ann Med Surg.* 2017; 20: 41-8.
7. García Fernández FP, Lafuente Robles N, Casado Mora MI, Fernández Salazar S. Enfermería de Práctica Avanzada en Andalucía: desarrollo competencial y manuales [Internet]. PiCuida. 2018 [citado 17 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.picuida.es/enfermeria-de-practica-avanzada-en-andalucia-desarrollo-competencial-y-manuales/>
8. Enfermero/a de Práctica Avanzada en Cuidados a Personas con Heridas Crónicas Complejas [Internet]. Agencia de Calidad Sanitaria de Andalucía. [citado 21 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.acsa.junta-andalucia.es/agenciadecalidadsanitaria/blog/manuales/enfermero-a-de-practica-avanzada-en-cuidados-a-personas-con-heridas-cronicas-complejas/>

9. Pancorbo-Hidalgo PL, García-Fernández FP, Pérez-López C, Soldevilla Agreda JJ, Pancorbo-Hidalgo PL, García-Fernández FP, et al. Prevalencia de lesiones por presión y otras lesiones cutáneas relacionadas con la dependencia en población adulta en hospitales españoles: resultados del 5o Estudio Nacional de 2017. *Gerokomos*. 2019; 30(2): 76-86.
10. Corrales Pérez JM, Águila Pollo M del C, Vázquez Aguilera M, Jayne Grantham S, Ramos Sánchez A, Fernandes Ribeiro AS. Repercusión de las heridas crónicas en las unidades de rehabilitación funcional. *Gerokomos*. septiembre de 2015; 26(3): 109-14.
11. Nourian Dehkordi A, Mirahmadi Babaheydari F, Chehelgerdi M, Raeisi Dehkordi S. Skin tissue engineering: wound healing based on stem-cell-based therapeutic strategies. *Stem Cell Res Ther*. 29 de marzo de 2019; 10(1): 111.
12. Socarrás-Ferrer BB, del Valle-Pérez LO, de la Cuétara-Bernal K, Galván-Cabrera JA, Bencomo-Hernández A, Macías-Abraham C. El tejido adiposo como fuente alternativa en la medicina regenerativa. *Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter*. diciembre de 2013; 29(4): 340-8.
13. Yang R, Wang J, Chen X, Shi Y, Xie J. Epidermal Stem Cells in Wound Healing and Regeneration [Internet]. Vol. 2020, *Stem Cells International*. Hindawi; 2020 [citado 11 de mayo de 2020]. p. e9148310. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/sci/2020/9148310/>
14. Chang Y-W, Wu Y-C, Huang S-H, Wang H-MD, Kuo Y-R, Lee S-S. Autologous and not allogeneic adipose-derived stem cells improve acute burn wound healing. *PLOS ONE*. 22 de mayo de 2018; 13(5): e0197744.
15. Tartarini D, Mele E. Adult Stem Cell Therapies for Wound Healing: Biomaterials and Computational Models. *Front Bioeng Biotechnol* [Internet]. 2016 [citado 11 de mayo de 2020]; 3. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fbioe.2015.00206/full>
16. Serna-Cuéllar E, Santamaría-Solís L. Protocolo de extracción y procesamiento de células madre adultas del tejido adiposo abdominal: coordenadas del cirujano plástico en la investigación traslacional. *Cir Plástica Ibero-Latinoam*. diciembre de 2013; 39: s44-50.
17. Goodarzi P, Alavi-Moghadam S, Sarvari M, Tayanloo Beik A, Falahzadeh K, Aghayan H, et al. Adipose Tissue-Derived Stromal Cells for Wound Healing. *Adv Exp Med Biol*. 2018; 1119: 133-49.
18. Cabrera JAG, Rodríguez AM, Delgado J de L, Abraham CM, Cobas AB, Corrales TR, et al. Aislamiento y caracterización de células mesenquimales derivadas de tejido adiposo. *Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 23 de mayo de 2016 [citado 17 de mayo de 2020]; 32(3). Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/454>
19. Shingyochi Y, Orbay H, Mizuno H. Adipose-derived stem cells for wound repair and regeneration. *Expert Opin Biol Ther*. 2015; 15(9): 1285-92.
20. Raposio E, Bertozzi N, Bonomini S, Bernuzzi G, Formentini A, Grignaffini E, et al. Adipose-derived Stem Cells Added to Platelet-rich Plasma for Chronic Skin Ulcer Therapy. *Wounds Compend Clin Res Pract*. 2016; 28(4): 126-31.
21. Aronson A, Laageide L, Powers J. Use of Stem Cells in Wound Healing. *Curr Dermatol Rep*. 2018; 7(4): 278-86.
22. Bateman ME, Strong AL, Gimble JM, Bunnell BA. Concise Review: Using Fat to Fight Disease: A Systematic Review of Nonhomologous Adipose-Derived Stromal/Stem Cell Therapies. *Stem Cells*. 2018; 36(9): 1311-28.
23. Deng C, Wang L, Feng J, Lu F. Treatment of human chronic wounds with autologous extracellular matrix/stromal vascular fraction gel: A STROBE-compliant study. *Medicine (Baltimore)*. agosto de 2018; 97(32): e11667.
24. Luck J, Smith OJ, Malik D, Mosahebi A. Protocol for a systematic review of autologous fat grafting for wound healing. *Syst Rev*. 18 de 2018; 7(1): 99.
25. Nguyen A, Guo J, Banyard DA, Fadavi D, Toranto JD, Wirth GA, et al. Stromal vascular fraction: A regenerative reality? Part 1: Current concepts and review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg JPRAS*. febrero de 2016; 69(2): 170-9.
26. Carstens MH, Gómez A, Cortés R, Turner E, Pérez C, Ocon M, et al. Non-reconstructable peripheral vascular disease of the lower extremity in ten patients treated with adipose-derived stromal vascular fraction cells. *Stem Cell Res*. 2017; 18: 14-21.
27. Zollino I, Zuolo M, Gianesini S, Pedriali M, Sibilla MG, Tessari M, et al. Autologous adipose-derived stem cells: Basic science, technique, and rationale for application in ulcer and wound healing. *Phlebology*. 2017; 32(3): 160-71.

28. Zollino I, Campioni D, Sibilla MG, Tessari M, Malagoni AM, Zamboni P. A phase II randomized clinical trial for the treatment of recalcitrant chronic leg ulcers using centrifuged adipose tissue containing progenitor cells. *Cytotherapy*. 2019; 21(2): 200-11.
29. Mohan A, Singh S. Use of fat transfer to treat a chronic, non-healing, post-radiation ulcer: A case study. *J Wound Care*. 2017; 26(5): 272-3.
30. NCT03686449. Autologous Keratinocyte Suspension Versus Adipose-Derived Stem Cell-Keratinocyte Suspension for Post-Burn Raw Area. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03686449> [Internet]. 31 de enero de 2019 [citado 8 de mayo de 2020]; Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01663653/full?highlightAbstract=treatment%7Cwounds%7Cadipose%7Ctissue%7Ccell%7Cderiv%7Cwound%7Ccells%7Ctissu%7Cadipos%7Culcer%7Cchronic%7Cderived%7Culcers%7Cstem>
31. Dropkin BM, Delpe SD, Kaufman MR. Urethral Bulking and Salvage Techniques for Post-Prostatectomy Incontinence. *Curr Bladder Dysfunct Rep*. 2019; 14(1).
32. Da Silva VZ, Neto AA, De Souza Horácio G, De Andrade GAM, Procópio LD, Coltro PS, et al. Evidences of autologous fat grafting for the treatment of keloids and hypertrophic scars. *Rev Assoc Med Bras*. 2016; 62(9): 862-6.
33. Tower Outpatient Surgical Center. Adipose Derived Regenerative Cellular Therapy of Chronic Wounds [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2019 sep [citado 19 de mayo de 2020]. Report No.: NCT02092870. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02092870>
34. EUCTR2016-004109-15-PL. Evaluation of the safety and efficacy of the treatment of chronic wounds in diabetic foot syndrome with the use of autologous stem cells isolated from adipose tissue - within the project: "Therapeutic potential of adipose-derived stem cells, proven in clinical trials and examined in vitro - rationale for banking of well characterized cells". [Httpwwwwho.int/trials/search/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004109-15-PL](http://www.who.int/trials/search/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004109-15-PL) [Internet]. 31 de marzo de 2019 [citado 8 de mayo de 2020]; Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01904002/full?highlightAbstract=treatment%7Cwounds%7Cadipose%7Ctissue%7Ccell%7Cderiv%7Cwound%7Ccells%7Ctissu%7Cadipos%7Culcer%7Cchronic%7Cderived%7Culcers%7Cstem>
35. InGeneron, Inc. Healing Chronic Venous Stasis Wounds With Autologous Cell Therapy [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2019 may [citado 19 de mayo de 2020]. Report No.: NCT02961699. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02961699>
36. Hope Biosciences. Hope Biosciences Autologous Adipose-derived Mesenchymal Stem Cell Therapy for Chronic Spinal Cord Injury [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2019 sep [citado 19 de mayo de 2020]. Report No.: NCT04064957. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04064957>
37. Antria. A Phase I Safety Study Using Stromal Vascular Fraction From Lipoaspirate in the Treatment of Chronic Non-healing Wounds [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2019 mar [citado 22 de mayo de 2020]. Report No.: NCT03882983. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03882983>
38. Adipose-derived Stem Cells (ADSCs) for Moderate to Severe Chronic Kidney Disease [Internet]. [citado 23 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02933827>
39. NCT03686449. Autologous Keratinocyte Suspension Versus Adipose-Derived Stem Cell-Keratinocyte Suspension for Post-Burn Raw Area. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03686449> [Internet]. 31 de enero de 2019 [citado 16 de mayo de 2020]; Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01663653/full?highlightAbstract=treatment%7Cwounds%7Cregeneration%7Cadipose%7Ccell%7Cderiv%7Cregener%7Cwound%7Ccells%7Cadipos%7Cderived%7Cchronic%7Cstem>

## CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Abdel Karim Ruiz M. Eficacia de las células madre en las heridas. *Hygia de Enfermería*. 2022; 39(1): 25-32