

Revisión narrativa

Medicina Regenerativa en Ginecología

Julia L. Balough, Emy Pamela Moalli, Maryland, Doctor

El tracto reproductivo femenino sufre cambios dinámicos a lo largo de la vida. Las anomalías congénitas, los acontecimientos de la vida y las intervenciones médicas pueden afectar negativamente la estructura y función de los órganos del tracto reproductivo, lo que provoca secuelas de por vida. El objetivo de la ginecología regenerativa es descubrir y promover mecanismos endógenos mediante los cuales un tejido sano mantiene la integridad tisular general después de una lesión, una enfermedad o con la edad. En esta revisión, analizamos algunas de las terapias de andamiaje y basadas en células de última generación que se han aplicado para regenerar tejidos y órganos ginecológicos principalmente en modelos animales y de cultivo de tejidos. Además, discutimos las limitaciones de las tecnologías actuales, los problemas de implementación y escalabilidad, y las perspectivas futuras del campo.

(Obstet Gynecol 2024;143:767-73) DOI:

10.1097/AOG.0000000000005590

t El tracto reproductivo femenino es un sistema altamente dinámico y con respuesta hormonal que cambia significativamente a lo largo de la vida. La ausencia congénita de un órgano, la extirpación quirúrgica o los tratamientos que dañan los tejidos, como la quimioterapia y la radiación, pueden provocar la pérdida de la integridad estructural y fisiológica de los órganos y tejidos reproductivos. Además, acontecimientos de la vida normal como el embarazo, el parto vaginal, la menopausia,

Del Departamento de Obstetricia, Ginecología y Ciencias Reproductivas, el Departamento de Bioingeniería, la Escuela de Ingeniería Swanson y el Instituto McGowan de Medicina Regenerativa, la Universidad de Pittsburgh, el Instituto de Investigación de Mujeres Magee, el Centro Médico de la Universidad de Pittsburgh y la División de Uroginecología y cirugía pélvica reconstructiva, Centro médico Magee - Women's Hospital de la Universidad de Pittsburgh, Pittsburgh, Pensilvania.

Cada autor ha confirmado el cumplimiento de los requisitos de autoría de la revista.

Autor para correspondencia: Pamela Moalli, MD, PhD, Departamento de Obstetricia, Ginecología y Ciencias de la Reproducción, Facultad de Medicina, Universidad de Pittsburgh, Pittsburgh, PA; pmoalli@mail.magee.edu .

Divulgación de información financiera

Los autores no informaron ningún posible conflicto de intereses.

© 2024 por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos. Publicado por Wolters Kluwer Health, Inc. Todos los derechos reservados.

ISSN: 0029-7844/24

y el envejecimiento puede provocar cambios sustanciales en el tracto reproductivo que alteran la vida.

Prácticamente todos los tejidos del cuerpo tienen la capacidad de remodelarse y sanarse. Sin embargo, cuando la capacidad de remodelación es incompleta, se producen cicatrices, lo que conduce a la pérdida de función y otros efectos sistémicos perjudiciales a lo largo de la vida. Los vertebrados de orden inferior, incluidos las planarias, los urodelos, los peces y los reptiles, regeneran completamente tejidos, órganos enteros o extremidades, lo que lleva a una resolución completa de las lesiones y a la restauración de la estructura y función normales después de la lesión. Los mamíferos, sin embargo, tienen una capacidad regenerativa limitada que favorece la resolución rápida de la curación en lugar de la restauración estructural y funcional.¹ Esta pérdida de una respuesta regenerativa completa en especies de orden superior es una compensación evolutiva de un sistema inmunológico cada vez más complejo que favorece la formación de tejido fibrótico no funcional que comprende una cicatriz.²

Las cicatrices después de una lesión del tracto reproductivo muestran secuelas negativas de por vida. Por ejemplo, el parto vaginal, el parto por cesárea y las cirugías del tracto reproductivo pueden provocar cicatrices, lo que aumenta el riesgo de prolapso de órganos pélvicos (POP), adherencias intrauterinas, placentación anormal e infertilidad.³⁻⁵ Se ha observado curación de heridas sin cicatrices en fetos de mamíferos; sin embargo, la regeneración depende de la edad. En el desarrollo humano, el tipo de tejido, el tamaño de la herida y la edad gestacional son factores que influyen en la transición de la cicatriz.

Menos regeneración para la formación de cicatrices.⁶ El fenotipo de curación de heridas en adultos muestra una diferencia intrínseca en la respuesta del huésped. Por ejemplo, el andamiaje tisular en la reparación de tejidos en adultos favorece el colágeno tipo 1, que no es elástico y proporciona resistencia mecánica y rigidez pero impide la migración celular, mientras que la cicatrización de heridas fetales muestra un predominio de la deposición de colágeno tipo III, que favorece la migración y proliferación celular. Los componentes de la matriz extracelular, incluido el ácido hialurónico y las metaloproteinasas de la matriz, se reducen en la cicatrización de heridas en adultos, lo que promueve la deshidratación y la acumulación de colágeno. La curación de heridas en adultos también se considera proinflamatoria con infiltración de muchos tipos de células inmunes y un rápido aumento de las células proinflamatorias.



expresión de citocinas, incluidas la interleucina (IL) -6 y la IL-8, mientras que la curación fetal es antiinflamatoria con una mayor expresión de IL-10. Finalmente, la regeneración del tejido fetal está mediada por una rápida regulación positiva de genes implicados en el crecimiento y la proliferación celular, además de la presencia de abundantes células progenitoras que migran al sitio de la lesión.⁶Aunque aún se desconocen los mecanismos exactos de la regeneración del tejido fetal, la naturaleza constructiva y sin cicatrices es atribuible a diferencias en la matriz extracelular, la respuesta inflamatoria y la población de células madre y de nicho presentes.

El objetivo de la medicina regenerativa es redirigir la respuesta predeterminada del huésped desde la formación destructiva de cicatrices hacia un rejuvenecimiento y reparación constructivos. El objetivo de nuestro campo es descubrir y promover mecanismos endógenos de un tejido sano para mantener la integridad general del tejido después de una lesión, una enfermedad o con la edad. Así, se están investigando estrategias regenerativas para tratar o reemplazar órganos y tejidos comprometidos. Aquí, nos centramos en las terapias basadas en células y de andamiaje, su aplicación en ginecología regenerativa, sus limitaciones y las perspectivas futuras del campo.

TERAPIAS CELULARES

Plasma rico en plaquetas

El proceso de cicatrización de heridas está mediado por factores de crecimiento liberados por los gránulos de plaquetas. El plasma rico en plaquetas es rico en factores quimiogénicos y mitogénicos que promueven la angiogénesis, la proliferación celular y la cicatrización de heridas.⁷El plasma rico en plaquetas es una terapia celular beneficiosa porque es autólogo y no presenta riesgo de respuesta inmune del huésped ni de transmisión de microorganismos del donante. El plasma rico en plaquetas se ha utilizado en la medicina regenerativa ginecológica, incluido el tratamiento del endometrio adelgazado, el síndrome de Asherman, la insuficiencia ovárica prematura, la incontinencia urinaria de esfuerzo, el liquen escleroso y la fístula genitourinaria.^{8,9}Pequeñas series de casos han demostrado que la infusión intrauterina de plasma rico en plaquetas aumenta el grosor del endometrio en un 20% en comparación con un grupo de control.^{10,11}

Además, el 73,7% de las mujeres (n=519) Mujeres de 33 a 45 años en tratamiento de fertilidad que experimentaron endometrio refractario o adelgazamiento después de la estimulación hormonal tuvieron una prueba de embarazo positiva después de dos intervenciones de plasma rico en plaquetas antes de la transferencia de embriones.¹⁰ Aunque el tratamiento con plasma rico en plaquetas es prometedor para promover la bioestimulación tisular, existen muchas limitaciones para adoptar el uso de plasma rico en plaquetas, incluida la falta de estandarización de las técnicas de preparación y la ausencia de beneficios definitivos derivados de ensayos clínicos prospectivos aleatorizados.

Se necesitan estudios adicionales para demostrar si los factores específicos del paciente afectan la calidad, la composición y el resultado clínico del plasma rico en plaquetas.

Células madre

Las células madre se definen por su capacidad para autorrenovarse, proliferar y dar lugar a tipos celulares diferenciados.¹² Las células madre tienen diferentes grados de capacidad regenerativa denominada potencia según el grado de diferenciación de la célula. Por ejemplo, un cigoto o un óvulo fecundado es una célula madre totipotente porque puede dar origen tanto al embrión como a estructuras extraembrionarias como la placenta. Las células del embrión se dividen en blastocisto según lo definido por la masa celular interna, que contiene células madre embrionarias (ESC), que son pluripotentes y dan lugar a todos los tejidos fetales.¹³Las ESC dan lugar a células madre multipotentes, como las células madre mesenquimales (MSC) o las células madre hematopoyéticas, que tienen múltiples linajes posteriores. Las células madre adultas se conservan durante toda la vida para mantener la salud de los tejidos y orquestar la reparación en el contexto de una lesión.¹⁴

La aceptación de CME humanas enfrenta obstáculos, incluidas preocupaciones éticas con respecto al uso de embriones humanos y el rechazo inmunológico después del trasplante. Se han desarrollado células madre pluripotentes inducibles para superar estas limitaciones. Las células madre pluripotentes inducibles se derivan de células somáticas adultas, como los fibroblastos de la piel, y pueden reprogramarse en un estado similar al pluripotente con una potencia similar a la de las ESC mediante la activación de factores de transcripción, incluidos 3/4 de octubre, sox2, klf4,yc-myc.¹⁵Con un cóctel específico de factores de crecimiento, las células madre pluripotentes inducibles pueden diferenciarse en el tipo de célula objetivo deseado e inyectarse nuevamente en el huésped en el sitio lesionado. Por ejemplo, se han utilizado células progenitoras del músculo liso generadas por células madre pluripotentes inducibles para tratar la disfunción del esfínter uretral en un modelo de incontinencia de esfuerzo en ratas. Específicamente, las células de músculo liso derivadas de células madre pluripotentes inducibles humanas aumentaron la remodelación de la matriz del tejido nativo al promover el contenido de elastina y colágeno III, de manera similar a las células de músculo liso trasplantadas derivadas de CME humanas.^{dieciséis}El beneficio del uso de células madre pluripotentes inducibles en la medicina regenerativa ginecológica es la naturaleza autóloga. Sin embargo, la generación de células madre pluripotentes inducibles es lenta. El uso de células de donantes de biobancos es posible, pero la variabilidad del antígeno leucocitario humano es un peligro potencial. Además, las células o tejidos derivados de células madre pluripotentes inducibles podrían retener una actividad de proliferación descontrolada o células inmaduras después del trasplante, lo que puede conducir a la formación de tumores, con mayor frecuencia teratomas.^{17,18}



La purificación de derivados de células madre pluripotentes inducibles es un enfoque para reducir la heterogeneidad y la potencial tumorigenicidad. La clasificación de células activadas magnéticamente utilizando un marcador diferenciado de la superficie de las células del músculo liso, CD34, redujo significativamente el porcentaje de células indiferenciadas derivadas de células madre pluripotentes inducibles e ilustra un camino a seguir para reducir la tumorigenicidad en terapias con células madre pluripotentes inducibles.¹⁹

Las células madre mesenquimales están presentes en la mayoría de los tejidos adultos, incluida la médula ósea, el tejido adiposo, el endometrio, el cordón umbilical y la placenta, así como en el líquido amniótico y la sangre menstrual.²⁰ Las células madre mesenquimales han mejorado la capacidad de expansión y cultivo *in vitro* y han reducido las preocupaciones éticas en comparación con las células madre pluripotentes inducibles.^{21,22} Las células madre mesenquimales se han utilizado como terapia en una amplia variedad de afecciones ginecológicas, incluido el síndrome de Asherman, el adelgazamiento del endometrio, la atrofia vulvovaginal y el liquen escleroso.²³ Las células madre mesenquimales exhiben efectos antiinflamatorios, son migratorias y secretan factores de crecimiento.²⁴ El trasplante de células madre mesenquimales en un modelo de rata con disfunción del suelo pélvico muestra migración de MSC al sitio de la lesión, y las MSC estuvieron presentes en la vagina curada durante 30 días después del trasplante sistémico.²⁵ En un modelo de primates de deterioro vaginal inducido por ovariectomía, el trasplante de MSC promovió la remodelación de la matriz extracelular al aumentar la elastina y el colágeno I en la lámina propia de la vagina, aumentó el músculo liso en la muscular y mejoró las propiedades biomecánicas.²⁶

Las células madre adultas o somáticas se conservan de la organogénesis durante toda la vida para el mantenimiento y reparación de los tejidos. Estas células generalmente se activan en el contexto de una lesión tisular y pueden autorrenovarse y generar los tipos de células diferenciadas que se necesitan para orquestar la reparación del tejido. Las células madre residentes están presentes en múltiples tejidos adultos, incluidos el estómago, el intestino y el hígado, y brindan información única sobre la reparación de tejidos específicos de órganos.²⁷⁻³⁰ En el contexto de la reproducción humana, el endometrio sufre una espectacular regeneración tisular durante el ciclo menstrual. Se ha observado un nuevo crecimiento endometrial en pacientes que se sometieron a ablación electroquirúrgica del endometrio para el tratamiento de sangrado uterino anormal, lo que sugiere que había células residentes que retienen la capacidad regenerativa.³¹

Por lo tanto, se ha propuesto que las células madre epiteliales y de tipo estromal repoblarán la capa endometrial funcional en respuesta a la estimulación endocrina.³² Además, estas células han sido aisladas y cultivadas para demostrar autorrenovación y multi-

diferenciación de linaje. Las células madre endometriales se han utilizado en modelos murinos de lesión endometrial y han demostrado una reparación tisular acelerada, proliferación, angiogénesis y aumento de la tasa de embarazo.^{33,34}

Aprovechar la función de las células madre es la base para la regeneración de células y tejidos y es una herramienta poderosa en la medicina regenerativa para el reemplazo de tejidos y órganos. Sin embargo, las células madre son difíciles de cultivar y mantener en cultivo y requieren una gran cantidad de células para trasplantarlas de manera factible. Además, los principales beneficios del trasplante de células madre se derivan de sus propiedades antiinflamatorias, con poca evidencia de injerto y proliferación en el sitio de la lesión. Este fracaso en la traducción en un beneficio regenerativo probablemente se deba a que no se ha logrado recapitular el nicho de las células madre, un microambiente altamente especializado en el que reside una célula madre. El nicho regula la función de las células madre y su destino, indicándoles que permanezcan inactivas, proliferen o se diferencien. Además, aunque la potencia es la clave para la reparación de tejidos, la fuente de células madre es controvertida y el trasplante de células madre plantea un riesgo de proliferación celular aberrante.

ANDAMIOS SINTÉTICOS

Mallas Sintéticas Interactivas de Tejido

Los materiales de andamiaje sintéticos o las mallas quirúrgicas están diseñados para actuar en lugar de los tejidos nativos para proporcionar la **soporte mecánico y de carga como el que** necesario para la reparación de POP. Desafortunadamente, las tecnologías actuales se basan en la premisa de la inercia con polímeros destinados a ser no reactivos, no cancerígenos y no tóxicos para los tejidos blandos del huésped. Sin embargo, el uso de materiales sintéticos en medicina ginecológica ha ilustrado que el sistema inmunológico del huésped reconoce todos los materiales inertes como extraños, lo que da como resultado una respuesta extraña sólida con predominio de macrófagos y miofibroblastos proinflamatorios M1.³⁵ Los miofibroblastos depositan colágeno y producen fibras contráctiles, lo que les permite tirar del tejido, lo que provoca fibrosis y dolor. Un ejemplo de esta respuesta se observa cuando los implantes mamarios de silicona están encapsulados por miofibroblastos, lo que puede provocar la contracción de la cápsula hasta el punto de que el implante se deforme y resulte doloroso, por lo que es necesario retirarlo.³⁶ Las mallas uroginecológicas de polipropileno se comportan de manera similar.³⁷ Se produce un desajuste biomecánico entre los dispositivos de malla y el tejido vaginal, lo que conduce a la degeneración y atrofia del tejido a medida que la vagina queda "protegida" de las tensiones que necesita para mantener su estructura y función. Micromotion induce ciclos repetitivos de lesión y reparación,



desencadenando inflamación crónica y dolor. Las geometrías de malla inestables bajo tensión hacen que los poros de la malla colapsen y todo el dispositivo se arrugue, lo que da como resultado una distribución desigual de la tensión en la vagina. Datos recientes sugieren que en áreas de alto estrés, predomina el miofibroblasto, lo que produce cicatrices, fibrosis y dolor, mientras que en áreas de bajo estrés (debajo de una arruga), predomina el macrófago, lo que inicia la degradación y adelgazamiento del tejido y predispone el tejido para la malla. exposición.³⁸

El futuro de los andamios sintéticos en la medicina regenerativa se alejará de los materiales inertes que comprometen los tejidos ya lesionados y promueven una respuesta constructiva del huésped. Un enfoque de ingeniería emergente es el uso de mallas elastoméricas más suaves con geometrías que son estables con la carga.³⁹ Los materiales auxéticos tienen una relación de Poisson negativa, que describe la capacidad de un material para expandirse con una mayor capacidad de carga en lugar de colapsar. El beneficio de los materiales auxéticos en la reparación de POP es que los poros de la malla permanecerán abiertos cuando se carguen, lo que permitirá el crecimiento interno del tejido nativo.⁴⁰

Bioandamios

Los bioandamios de matriz extracelular acelular, generalmente derivados de cerdos, han sido una poderosa tecnología libre de células en medicina regenerativa. La matriz extracelular es el producto de las secreciones celulares que se organizan en una estructura tridimensional que sustenta el anclaje del tejido, la adhesión, la comunicación y la migración celular. El beneficio de utilizar la matriz extracelular como plantilla para la regeneración de tejidos es que puede recrear el entorno celular del tejido nativo. La matriz extracelular es biointeractiva y se degradará después de la implantación para liberar péptidos bioactivos y factores de crecimiento que promueven una respuesta de remodelación constructiva. Los bioarmazones de matriz extracelular derivados de la vejiga urinaria han demostrado una mejor regeneración de tejido en un modelo POP en macacos rhesus.⁴¹ Se observaron uniones de tejido conectivo recién formadas entre la vagina y la pared lateral pélvica después del trasplante de bioestructura de matriz extracelular de la vejiga. Además, en comparación con los implantes tradicionales de malla de polipropileno, la vagina implantada con matriz extracelular en la vejiga mostró preservación del músculo liso y el contenido de colágeno y una disminución de la rigidez vaginal. Además, la población de macrófagos M2 antiinflamatorios aumentó en los trasplantes de matriz extracelular en comparación con la malla de polipropileno, lo que sugiere una promoción de una respuesta constructiva del huésped.⁴¹ Aunque se necesitan estudios adicionales, la implantación de matriz extracelular como bioestructura para la regeneración de tejidos es una tecnología prometedora para la reparación de tejidos en un modelo POP.

La matriz extracelular nativa proporciona el soporte estructural para el tejido tridimensional, y su composición y rigidez mecánica dirigen la proliferación y diferenciación celular. El colágeno es secretado principalmente por fibroblastos. En la cicatrización de heridas en adultos, los miofibroblastos son proinflamatorios y son importantes para secretar colágeno rápidamente después de una lesión para proporcionar una matriz provisional y apoyo a la migración de las células inmunitarias.⁴² Sin embargo, en tejidos envejecidos o con lesiones crónicas, los miofibroblastos pueden persistir en los tejidos mucho después de que la respuesta de curación debería haberse resuelto, creando un ambiente inflamatorio crónico con un exceso de deposición de matriz extracelular, lo que lleva a tejidos fibróticos rígidos.^{43,44} La alteración de la composición de la matriz extracelular durante la cicatrización de heridas tiene el potencial de mejorar la regeneración del tejido en tejido adulto al redirigir la respuesta predeterminada del huésped a un mecanismo de reparación constructivo antiinflamatorio. La matriz extracelular se puede aislar del tejido mediante la descelularización, que elimina el ADN y el ARN pero deja los componentes de la matriz extracelular. La matriz extracelular se puede procesar y rehidratar para crear un hidrogel, un soporte biológico tridimensional que se puede utilizar como gel para la impresión con biotinta.⁴⁵ La lesión del parto vaginal se asocia con atrofia del músculo pélvico, fibrosis, aumento del depósito de matriz extracelular y una respuesta inflamatoria persistente, que conduce al POP. En un modelo de lesión al nacer en ratas, la inyección de un hidrogel de matriz extracelular acelular derivado de músculo esquelético porcino descelularizado en el momento de la lesión o 4 semanas después de la lesión mejoró la regeneración de los músculos del suelo pélvico. La inyección de hidrogel se asoció con miogénesis, atrofia reducida y disminución de la expresión de genes profibróticos.⁴⁶ Los hidrogeles pueden proporcionar un microambiente propicio para la reparación de tejidos que aprovecha las propiedades endógenas de la matriz extracelular.

DISCUSIÓN

Se han logrado avances significativos en las terapias basadas en células y en andamios en la medicina ginecológica regenerativa que han ampliado la comprensión en el campo de las vías constructivas y destructivas presentes durante la remodelación de tejidos en adultos. Sin embargo, muchos de los enfoques discutidos tienen limitaciones en cuanto a uso ético y escalabilidad en pacientes humanos. Sin embargo, es necesario comprender los mecanismos fundamentales de reparación de tejidos en los órganos pélvicos y sus tejidos asociados para informar futuras terapias.

Las investigaciones actuales se centran principalmente en las células o en el andamio; sin embargo, está bien establecido que el microambiente informa la identidad celular y



función y viceversa. La biomimesis del microambiente saludable es un enfoque emergente en el que los bioandamios y los dispositivos de reparación se funcionalizan mediante la incorporación de factores peptídicos que dirigen la señalización celular y estimulan una respuesta de remodelación constructiva.⁴⁷

La funcionalización mediante la conjugación de bioandamios de hidrogel sintéticos y descelularizados con factores de crecimiento y miogénicos ha demostrado una capacidad regenerativa prometedora en el contexto de la reparación de tejidos de huesos, cartílagos, músculos y vejiga.⁴⁸⁻⁵¹ Por ejemplo, cuando el factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1) se une covalentemente a una estructura de fibrina-colágeno y se trasplanta a un modelo de reparación de vejiga en ratas, la vejiga mostró reuterización después de la cirugía con un aumento dependiente de la dosis de IGF-1. en la formación de células de músculo liso del huésped.⁵²

Las tecnologías más nuevas exploran el aprovechamiento tanto de las "semillas" como del "suelo" para mejorar los resultados de la medicina regenerativa mediante la combinación de tecnologías de bioestructura y células madre. Por ejemplo, se observaron embarazos y desarrollo fetal normales en una rata trasplantada con un armazón uterino descelularizado sembrado con células uterinas primarias o MSC derivadas de médula ósea.⁵³ Sin embargo, los resultados del embarazo se vieron influenciados por el procedimiento de descelularización, lo que sugiere que se necesitan componentes críticos de la matriz extracelular para una reconstrucción eficaz. Los andamios alternativos, incluida una submucosa intestinal porcina, demostraron un entorno de nicho eficaz para la proliferación y adhesión de MSC del cordón umbilical y, dependiendo de la longitud de la resección, los resultados de la reparación uterina y el embarazo fueron similares a los de los animales de control.⁵⁴ En humanos, un estudio piloto de mujeres jóvenes con agenesia vaginal en quienes se creó quirúrgicamente una neovagina con células epiteliales y musculares autólogas derivadas de la vulva sembradas en estructuras biodegradables tuvo evidencia de capas musculares y epiteliales vaginales en las biopsias posoperatorias.⁵⁵ Aunque estos estudios son prometedores, se necesitan estudios más amplios y bien controlados y un avance hacia soluciones biomiméticas bioinspiradas para abordar los componentes celulares y ambientales (andamio) para una regeneración y reparación óptima de los tejidos.

Por último, todavía no se sabe qué órganos reproductivos albergan las células madre adultas. El enfoque óptimo para la bioingeniería de tejidos incluiría la reacción de tejido reconstruido a partir de matriz extracelular nativa y con células madre endógenas. Aunque se han confirmado células madre adultas en la placenta y el endometrio, es imperativo investigar si otros órganos reproductivos, como la vagina y las trompas de Falopio, contienen células madre.⁵⁶⁻⁶⁰ Esta información ampliará el conocimiento de la reparación tisular básica en

estos órganos, pero también podría proporcionar una rica fuente de tipos de células endógenas para mejorar la terapia celular y la regeneración de tejidos.

REFERENCIAS

- 1 Londoño R, Sun Tuan AX,RS, Lozito TP. Reparación de tejidos y regeneración epimórfica: una descripción general. *Curr Pathobiol Rep* 2018;6:61-9. doi: 10.1007/s40139-018-0161-2
- 2 Yannas IV, Tzeranis DS. Los mamíferos no logran regenerar órganos cuando la contracción de la herida impulsa la formación de cicatrices. *NPJ Regen Med* 2021;6:39. doi: 10.1038/s41536-021-00149-9
- 3 Memon H, Handa VL. Parto vaginal y disfunciones del suelo pélvico. *pedidos. Salud de la mujer (Londres)* 2013;9:265-77. doi:10.2217/cuando.13.17
- 4 Danielpour PJ, Layke JC, Durie N, Glickman LT. Endome de cicatriz triosis: una causa rara de cicatriz dolorosa: reporte de un caso y revisión de la literatura reporte de un caso y revisión de la literatura. *Can J Plast Surg* 2010;18:19-20. doi: 10.1177/229255031001800110
- 5 Armstrong F, Mulligan K, Dermott RM, Bartels HC, Carroll S, Robson M, et al. Nicho de cicatriz de cesárea: una preocupación en evolución en la práctica clínica. *Int J Gynaecol Obstet* 2023;161:356-66. doi: 10.1002/ijgo.14509
- 6 Larson Longaker BJ, MT, Lorenz HP. Curación de heridas fetales sin cicatrices. *ing: una revisión de ciencia básica. Plast Reconstr Surg* 2010;126:1172-80. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181ee781
- 7 Verma R, Kumar S, Garg P, Verma YK. Plasma rico en plaquetas: a Terapia comparativa y económica para la cicatrización de heridas y la regeneración de tejidos. *Banco de tejidos celulares* 2023;24:285-306. doi: 10.1007/s10561-022-10039-z
- 8 Streit-Cieckiewicz D, Ko1odin -ska A, Futyma-Gabka k, Grzybowska ME, Ir1acki J, Futyma K. Plasma rico en plaquetas en ginecología: descubrimiento por descubrir: revisión. *Int J Environ Res Salud Pública* 2022;19:5284. doi: 10.3390/ijerph19095284
- 9 Dawood AS, Salem HA. Aplicaciones clínicas actuales de las plaquetas. Plasma rico en diversos trastornos ginecológicos: una valoración de la teoría y la práctica. *Clin Exp Reprod Med* 2018;45:67-74. doi: 10.5653/cerm.2018.45.2.67
- 10 Molina A, Sánchez J, Sánchez W, Vielma V. Rico en plaquetas plasma como coadyuvante en la preparación endometrial de pacientes con endometrio refractario. *JBRA Assist Reprod* 2018;22: 42-8. doi: 10.5935/1518-0557.20180009
- 11 Nazari L, Salehpour S, Hoseini S, Zadehmodarres S, Azargashb E. Efectos del plasma rico en plaquetas autólogo sobre la expansión endometrial en pacientes sometidas a transferencia de embriones congelados-descongelados: un ECA doble ciego ECA doble ciego. *Int J Reprod Biomed* 2019;17:443-8. doi: 10.18502/ijrm.v17i6.4816
- 12 Fuchs E, Tumber T, Guasch G. Socializar con los vecinos: Las células madre y su nicho. *Celda* 2004;116:769-78. doi: 10.1016/s0092-8674(04)00255-7
- 13 Hanna JH, Saha Jaenisch K,R. Pluripotencia y reprogramación celular embestida: hechos, hipótesis, cuestiones no resueltas. *Celda* 2010;143: 508-25. doi: 10.1016/j.cell.2010.11.019
- 14 Gurusamy N, Alsayari A, Rajasingh S, Rajasingh J. Tallo adulto células para terapia regenerativa. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2018; 160:1-22. doi: 10.1016/bs.pmbts.2018.07.009
- 15 Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, et al. Inducción de células madre pluripotentes a partir de fibroblastos humanos adultos mediante factores definidos. *Celda* 2007;131:861-72. doi: 10.1016/j.cell.2007.11.019
- 16 Li Y, Wen Y, Wang Z, Wei Y, Wani P, Green M, et al. Liso células progenitoras musculares derivadas de tallo pluripotente humano



- Las células inducen cambios histológicos en el esfínter uretral lesionado. *Células madre Transl Med* 2016;5:1719–29. doi: 10.5966/sctm.2016-0035
- 17 Gutiérrez-Aranda I, Ramos-Mejía V, Bueno C, Muñoz-López M, Real PJ, Mácia A, et al. Las células madre pluripotentes inducidas por humanos desarrollan teratoma de manera más eficiente y rápida que las células madre embrionarias humanas, independientemente del lugar de inyección. *Células madre* 2010;28:1568–70. doi: 10.1002/stem.471
- 18 Bedel A, Beliveau F, Lamrissi-García I, Rousseau B, Moranvillier I, Rucheton B, et al. Prevención del teratoma de células pluripotentes en medicina regenerativa aplicada a los trastornos hematológicos. *Stem Transl Med* 2017;6:382–93. doi: 10.5966/sctm.2016-0201
- 19 Li Y, Green M, Wen Y, Wei Y, Wani P, Wang Z, et al. Eficacia y la seguridad de las células progenitoras del músculo liso clasificadas inmunomagnéticamente derivadas de células madre pluripotentes inducidas por humanos para restaurar la función del esfínter uretral. *Células madre Transl Med* 2017;6:1158–67. doi: 10.1002/sctm.16-0160
- 20 Caplan AI. Células madre mesenquimales adultas: cuándo, dónde y cómo. *Células madre Int* 2015;2015:628767. doi: 10.1155/2015/628767
- 21 Samsonraj RM, Raghunath M, Nurcombe V, Hui JH, van Wijnen AJ, Cool SM. Revisión concisa: caracterización multifacética de células madre mesenquimales humanas para su uso en medicina regenerativa. Traducción de células madre 2017;6:2173–85. doi: 10.1002/sctm.17-0129
- 22 Uder C, Bruckner S, Winkler S, Tautenhahn HM, Christ B. MSC de mamíferos de especies seleccionadas: características y aplicaciones. *Citometría A* 2018;93:32–49. doi: 10.1002/cyto.a.23239
- 23 Erceg Ivkovic I, Fure-s R, C - osi-c V, Mikelin N, Buli-c L, Dobrani-c D, et al. Liberar el potencial de las células madre mesenquimales en ginecología: ¿dónde estamos ahora? *J Pers Med* 2023;13:1253. doi: 10.3390/jpm13081253
- 24 Jin QH, Kim HK, Na JY, Jin C, Seon JK. Antiinflamatorio
 Los efectos de los medios condicionados por células madre mesenquimales inhibieron la activación de los macrófagos in vitro. *Representante de ciencia ficción* 2022;12:4754. doi: 10.1038/s41598-022-08398-4
- 25 Ben Menachem-Zidon O, Gropp M, Ben Shushan E, Reubinoff B, Shveiky D. Las células madre mesenquimales trasplantadas sistemáticamente inducen la formación de estructuras de tipo vascular en un modelo de lesión vaginal en ratas. *PLoS One* 2019;14:e0218081. doi: 10.1371/journal.pone.0218081
- 26 Zhang Y, Ma Y, Chen J, Wang M, Cao Y, Li L, et al. Mesen-
 Trasplante de células madre quimales para reparación vaginal en un modelo de macaco rhesus ovariectomizado. *Stem Cell Res Ther* 2021;12: 406. doi: 10.1186/s13287-021-02488-2
- 27 Xiao S, Zhou L. Células madre gástricas: fisiológicas y patológicas. perspectiva física. *Front Cell Dev Biol* 2020;8:571536. doi: 10.3389/fcell.2020.571536
- 28 Guiu J, Hannezo E, Yui S, Demharter S, Ulyanchenko S, Maimets M, et al. Rastreado el origen de las células madre intestinales adultas. *Naturaleza* 2019;570:107–11. doi: 10.1038/s41586-019-1212-5
- 29 Herrera MB, Bruno S, Buttiglieri S, Tetta C, Gatti S, Deregibus MC y col. Aislamiento y caracterización de una población de células madre de hígado humano adulto. *Células madre* 2006;24:40–50. doi: 10.1634/células madre.2006-0114
- 30 da Silva Meirelles L, Chagastelles Nardi PC, NB. mesenquimatoso
 Las células madre residen en prácticamente todos los órganos y tejidos posnatales. *J Cell Sci* 2006;119 (parte 11): 2204–13. doi: 10.1242/jcs.02932
- 31 Tresserra F, Grases P, Úbeda A, Pascual MA, Grases PJ, Labastida R. Cambios morfológicos en histerectomías después de la ablación endometrial. *Hum Reprod* 1999;14:1473–7. doi: 10.1093/humrep/14.6.1473
- 32 de Miguel-Gomez L, López-Martínez S, Francés-Herrero E, Rodríguez-Eguren A, Pellicer A, Cervelló I. Células madre y endometrio: del descubrimiento de las células madre adultas a los modelos preclínicos. *Células* 2021;10:595. doi: 10.3390/celdas10030595
- 33 Zhang Y, Lin X, Dai Y, Hu X, Zhu H, Jiang Y, et al. endome-
 Las células madre de prueba reparan el endometrio lesionado e inducen la angiogénesis a través de las vías AKT y ERK. *Reproducción* 2016;152: 389–402. doi: 10.1530/REP-16-0286
- 34 Yin M, Zhou HJ, Lin C, Long L, Yang X, Zhang H, et al.
 Las células madre estromales CD34(+)KLF4(+) contribuyen a la regeneración y reparación del endometrio. *Representante celular* 2019;27:2709–24. doi: 10.1016/j.celrep.2019.04.088
- 35 Brown BN, Mani D, Nolfi AL, Liang R, Abramowitch SD.,
 Caracterización de la respuesta inflamatoria del huésped tras la implantación de una malla para prolapso en macacos rhesus. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:668 e1–10. doi: 10.1016/j.ajog.2015.08.002
- 36 Fleury EF, Rêgo MM, Ramalho LC, Ayres VJ, Seleti RO, Ferreira CAP, et al. Granuloma de cápsula de implante mamario inducido por silicona (SIGBIC): similitudes y diferencias con el linfoma anaplásico de células grandes (ALCL) y su diagnóstico diferencial. *Cáncer de mama (Dove Med Press)* 2017;9:133–40. doi: 10.2147/BCTT.S126003
- 37 Nolfi AL, Brown BN, Liang R, Palcsey SL, Bonidie MJ, Abramowitch SD, et al. Respuesta del huésped a la malla sintética en mujeres con complicaciones de la malla. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:206. e1–8. doi: 10.1016/j.ajog.2016.04.008
- 38 Knight KM, King GE, Palcsey SL, Suda A, Liang R, Moalli PA.
 Deformación de la malla: un mecanismo subyacente a las complicaciones de la malla de prolapso de polipropileno in vivo. *Acta Biomater* 2022; 148:323–35. doi: 10.1016/j.actbio.2022.05.051
- 39 Knight KM, Rey GE, Palcsey SL, Artsen AM, Abramowitch SD, Moalli PA. Una alternativa de elastómero blando al polipropileno para la reparación del prolapso de órganos pélvicos: un estudio preliminar. *Int Urogynecol J* 2022;33:327–35. doi: 10.1007/s00192-021-04792-0
- 40 Knight KM, Moalli PA, Abramowitch SD. Prevención de malla
 Colapso de poros mediante el diseño de poros de malla con geometrías auxéticas: una evaluación integral mediante modelado computacional. *J Biomech Eng* 2018;140: 0510051–8. doi: 10.1115/1.4039058
- 41 Liang R, Knight K, Barone W, Powers RW, Nolfi A, Palcsey S, et al. El injerto regenerativo de matriz extracelular atenúa el impacto negativo de la malla de polipropileno para prolapso en la vagina en macacos rhesus. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:153.e1–9. doi: 10.1016/j.ajog.2016.09.073
- 42 Gabbiani G. El miofibroblasto en la cicatrización de heridas y fibroconfermedades tractivas. *J Pathol* 2003;200:500–3. doi: 10.1002/ruta.1427
- 43 McNulty RJ. Fibroblastos y miofibroblastos: su origen,
 Función y papel en la enfermedad. *Int J Biochem* 2007;39:666–71. doi: 10.1016/j.biocel.2006.11.005
- 44 Kato K, Logsdon NJ, Shin YJ, Palumbo S, Knox A, Irish JD, et al. La alteración de la desdiferenciación de miofibroblastos contribuye a la fibrosis que no se resuelve en el envejecimiento. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2020;62:633–44. doi: 10.1165/rcmb.2019-0092OC
- 45 Saldin LT, Cramer MC, Velankar SS, White LJ, Badylak SF.
 Hidrogeles de matriz extracelular de tejidos descelularizados: estructura y función. *Acta Biomater* 2017;49:1–15. doi: 10.1016/j.actbio.2016.11.068
- 46 Durán P, Boscolo Sesillo F, Cook M, Burnett L, Menefee SA, zE, et al. El hidrogel de matriz extracelular proregenerativo mitiga las alteraciones patológicas de los músculos esqueléticos pélvicos después de una lesión en el parto. *Sci Transl Med* 2023;15:eabj3138. doi: 10.1126/scitranslmed.abj3138



- 47 Carmagnola I, Ranzato E, Chiono V. Ingeniería de tejido funcional 3D cercando andamios. Deng Y, Kuiper J, editores. Publicación de Woodhead; 2018. pág. 255-77.
- 48 Srouji S, Blumenfeld I, Rachmiel A, Livne E. Reparación de defectos óseos en tibia de rata por TGF-beta1 e IGF-1 liberados del andamio de hidrogel. Banco de tejidos celulares 2004;5:223-30. doi: 10.1007/s10561-004-0503-7
- 49 Capito RM, Spector M. Andamios de colágeno para IGF-1 no viral Entrega de genes en la ingeniería de tejidos del cartílago articular. Gene Ther 2007;14:721-32. doi: 10.1038/sj.gt.3302918
- 50 Davis ME, Hsieh PC, Takahashi T, Song Q, Zhang S, Kamm RD, et al. La administración local del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) del miocardio con nanofibras peptídicas biotiniladas mejora la terapia celular para el infarto de miocardio. Proc Natl Acad Sci EE.UU. 2006; 103:8155-60. doi: 10.1073/pnas.0602877103
- 51 Vardar E, Larsson HM, Engelhardt EM, Pinnagoda K, Briquez PS, Hubbell JA, et al. Andamios híbridos de colagenfibrina multicapa que contienen IGF-1 para la ingeniería de tejidos de la vejiga. Acta Biomater 2016;41:75-85. doi: 10.1016/j.actbio.2016.06.010
- 52 Hellstrom M, Moreno-Moya JM, Bandstein S, Bom E, Akouri RR, Miyazaki K, et al. El tejido uterino creado mediante bioingeniería favorece el embarazo en un modelo de rata. Fertil Steril 2016;106:487-96.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.03.048
- 53 Mangir N, Bullock AJ, Roman S, Osman N, Chapple C, MacNeil S. Producción de biomateriales liberadores de ácido ascórbico para la reparación del suelo pélvico. Acta Biomater 2016;29:188-97. doi: 10.1016/j.actbio.2015.10.019
- 54 Qu M, He M, Wang H, Zeng H, Wang C, Han Q. Umbilical células madre mesenquimales del cordón umbilical sembradas en la submucosa del intestino delgado para reparar la pared uterina. Tissue Eng 2022;28:589-98. doi: 10.1089/diez.TEC.2022.0007
- 55 Raya-Rivera AM, Esquiliano D, Fierro-Pastrana R, López-Bayghen E, Valencia P, Ordorica-Flores R, et al. Órganos vaginales autólogos fabricados mediante ingeniería tisular en pacientes: un estudio piloto de cohorte. Lanceta 2014;384:329-36. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60542-0
- 56 Wulf GF, Viereck V, Hemmerlein B, Haase D, Vehmeyer K, Pukrop T, et al. Células progenitoras mesengénicas derivadas de placenta humana. Tissue Eng 2004;10:1136-47. doi: 10.1089/diez.2004.10.1136
- 57 Wolbank S, van Griensven M, Grillari-Voglauer R, Peterbauer-Scherb A. Fuentes alternativas de células madre adultas: membrana amniótica humana. Adv Biochem Eng Biotechnol 2010;123:1-27. doi: 10.1007/10_2010_71
- 58 Schwab KE, Gargett CE. Coexpresión de dos células perivasculares. Los marcadores aíslan células madre mesenquimales del endometrio humano. Hum Reprod 2007;22:2903-11. doi: 10.1093/humrep/dem265
- 59 Masuda H, Matsuzaki Y, Hiratsu E, Ono M, Nagashima T, Kajitani T, et al. Propiedades similares a las células madre de la población del lado endometrial: implicación en la regeneración endometrial. PLoS One 2010;5:e10387. doi: 10.1371/journal.pone.0010387
- 60 Nguyen HPT, Sprung CN, Gargett CE. expresión diferencial de moléculas de señalización Wnt entre las células epiteliales endometriales pre y posmenopáusicas sugiere que una población de supuestas células madre epiteliales/progenitoras reside en la capa basal. Endocrinología 2012;153:2870-83. doi: 10.1210/en.2011-1839

HISTORIAL DE REVISIÓN POR PARES

Recibido el 20 de diciembre de 2023. Recibido en forma revisada el 15 de marzo de 2024. Aceptado el 21 de marzo de 2024. Las revisiones por pares y la correspondencia de los autores están disponibles en <http://links.lww.com/AOG/D650>.

Save 20% on Books Published by Wolters Kluwer

As a special benefit, all members of the American College of Obstetricians and Gynecologists are eligible to receive a 20% discount on books published by Wolters Kluwer when ordering online at www.lww.com.

To take advantage of this special offer, enter the code WGA330WW in the promotion code box during the online ordering process.

For information on Wolters Kluwer books and to place an order, visit www.lww.com.

rev 8/2019

