

# Aplicaciones de la ingeniería tisular en urología



**JM Garat.**  
Jefe de la Unidad de Urología  
Pediátrica  
Responsable del Laboratorio  
de Ingeniería Tisular  
Fundació Puigvert Barcelona

El perfil que se adivina del urologo de este siglo, no pasa exclusivamente por el bisturí. La biología molecular, la terapia génica y la ingeniería de tejidos serán los pilares de la nueva medicina y vendrán a complementar, que no a sustituir, al radiodiagnóstico, la farmacología y la cirugía, ámbito en el que actualmente nos desarrollamos. Se abre un nuevo campo interdisciplinario en el que será necesario la participación de nuevos, o mejor, "renovados" especialistas.

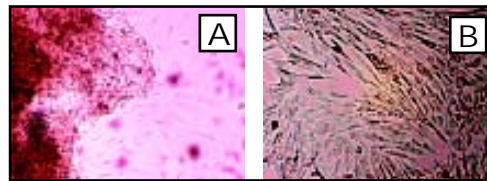
El interés suscitado por la ingeniería tisular es fácilmente cuantificable con un sencillo ejercicio de cálculo predictivo (figura 1). A principios de la década de los 90, los

posibles hasta la fecha pasan por el reemplazo parcial o total del órgano enfermo. Hemos desarrollado "sustitutos" en otras partes de la economía: piel, diferentes segmentos del tubo digestivo u otras mucosas; cada una de ellas con sus limitaciones, inconvenientes y efectos secundarios. Incluso hemos desarrollado tremendamente la terapia sustitutiva del órgano completo, y hoy en día el trasplante renal se constituye como el paradigma en el tratamiento de la insuficiencia renal terminal.

En otras ocasiones, y en la urología infantil estamos habituados a ellos, nos vemos obligados a utilizar sustancias heterólogas (ácido polimetilsiloxano, tetrafluoruro de etileno, silicona, entre otros) y aunque en ocasiones alcanzan grandes resultados a largo plazo, no están exentos de efectos secundarios. Es indudable que la mejor solución a los problemas de sustitución pasa por la anastomosis entre tejidos uroteliales. Al margen de los evidentes resultados obtenidos con el trasplante renal, el resto del aparato urinario no se ha beneficiado de los mismos resultados en la utilización de tejido autólogo donado. Se hacía pues necesario buscar, dentro del propio tejido del enfermo, las soluciones. Que el paciente fuese donante y receptor al mismo tiempo, evitando los fenómenos de hipersensibilidad y rechazo, y evitando al mismo tiempo, los problemas en la obtención de donantes de ór-

ganos en enfermedades benignas, biología molecular y terapia génica en oncología, aplicación de nuevas tecnologías, calidad de vida y sexualidad en oncología), del desarrollo de investigación básica y clínica de la Fundación. En el trabajamos los tres componentes de la unidad de Urología Pediátrica, Jorge Caffaratti, Enrique de la Peña y yo mismo. Nuestras líneas de investigación vienen a continuar con los proyectos de colaboración que se iniciaron hace varios años con el Laboratorio de Ingeniería Tisular del Doctor Atala del Boston Children's Hospital, donde el Dr. Caffaratti y el Dr. De la Peña realizaron sendas estancias.

Los pasos iniciales en Barcelona, después de la experiencia adquirida en Boston, se dieron en la creación del laboratorio de cultivo celular. Así, se habilitaron los espacios y materiales necesarios para comenzar con el proyecto, estableciendo también los procedimientos y protocolos óptimos para los cultivos celulares. Fue necesario la adquisición de material específico para el cultivo de tejidos (fungibles, enzimas, medios de cultivo, etc.) y la compra de equipamiento imprescindible para el laboratorio (campana de flujo laminar, microscopios ópticos, incubadoras) o el aprovechamiento de una gran parte con la que ya contábamos en los Servicios Centrales de Laboratorio de la Fundación que dirige el Doctor Arturo Oliver (cicladoras, congeladores,



**Figura 2** Crecimiento de células de músculo o vesical, realizando varios pases y subcultivos desde una pequeña muestra vesical (A) en la que se pueden observar las células peribiospsia, hasta una superficie extensa de células agrupadas en varias capas (B).

Otra forma de regenerar los tejidos será esperando el crecimiento espontáneo de las células del huésped sobre una matriz acelular, sintética o autóloga con unas características físico-biológicas determinadas [3-6].

El éxito depende de nuestra capacidad de extender el tejido adecuadamente, luchando entre otras cosas con la fácil contaminación bacteriana y micótica de los tejidos cultivados, ya que brindamos las condiciones necesarias no sólo, evidentemente, para que las células crezcan, se diferencien y sobrevivan largo tiempo, sino para cualquier microorganismo que puede beneficiarse de estas mismas condiciones óptimas de crecimiento [7, 8].

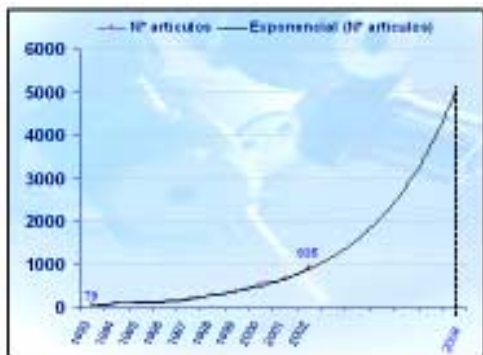
Por último debemos ofrecer una estructura adecuada para el soporte de estas células expandidas que nos sirva para el transporte hasta el huésped, dotándolo de cualidades

muestras celulares, que sometidas a medios de cultivo específicos, con factores de crecimiento concretos para cada línea celular (músculo, urotelio, endotelio vascular, etc) (figura 2 y 4) y dotándolos de las condiciones de humedad, concentración de oxígeno y anhídrido carbónico adecuado, nos permite en el plazo de unas 8 semanas expandir una sola muestra de apenas 1 cm<sup>2</sup> hasta la superficie equivalente a un campo de fútbol (4200 m<sup>2</sup>) [12].

Estos procesos de neovascularización han sido comprobados en modelos animales (ratones atímicos) (figura 3) en los que se implantaba una matriz acelular de colágeno y en la que se demostraban los procesos de neovascularización y la presencia de factores de crecimiento endotelial [10]. Posteriormente se ha demostrado la aparición más temprana y eficaz de procesos de neovascularización y de facto-

## Calma natural sin generar adicción

años emergentes de la ingeniería tisular aplicada a la urología, el número de publicaciones que aparecía en Pubmed (www.ncbi.nlm.nih.gov), bajo el término ingeniería tisular, apenas llegaba al centenar. Su crecimiento exponencial nos hace pensar que dentro de solamente cinco años, el número de publicaciones será el mismo que la totalidad de referencias bibliográficas aparecidas hasta ahora relacionadas, por ejemplo, con el reflujo vesico-ureteral.



**Figura 1** Cálculo predictivo del número de artículos que aparecerán en Pubmed en los próximos cinco años.

Un gran número de patologías que actualmente tratamos: oncológicas, traumáticas o malformativas, vienen a buscar una solución en el ámbito de la reconstrucción o del reemplazo del órgano afecto.

En estos dos casos (reconstrucción o sustitución) las alternativas

ganos. La ingeniería tisular, que se viene aplicando en otras especialidades, como la dermatología desde hace más de 40 años, viene a ofrecernos esta solución, dentro de unas líneas de trabajo interdisciplinarias, en la que se aplican los principios de la ingeniería y las ciencias vivas y que pretenden desarrollar sustitutos biológicos que mantengan, restaurezcan o mejoren las funciones de diferentes órganos o tejidos.

Desde hace dos años hemos ve-

ganos. Además dentro del proyecto de utilización de submucosa vesical obtenida de donante cadáver, se ha creado un circuito de obtención de muestras en colaboración con el Equipo de Trasplante renal de la Fundación que coordina el Doctor Antonio Alcaraz.

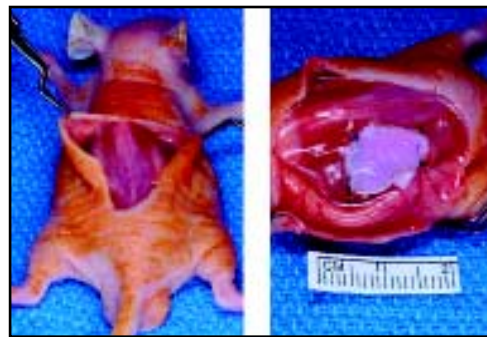
Nuestro deseo en esta reseña es centrarnos en varios campos de la ingeniería tisular aplicada a la urología, fundamentalmente en aquellas en las que tenemos cierta experiencia, en el ámbito de la Urología Pediátrica, pero que son evidentemente trasladables a la urología del adulto.

Nos referiremos a los aspectos relacionados con aplicaciones clínicas actuales y con aquellos trabajos de experimentación que se encuentran más o menos próximos a la práctica clínica, esencialmente los tejidos vesicales, analizando nuestra experiencia.

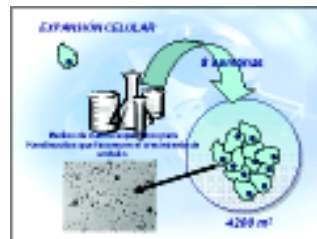
### METODOLOGÍA EN UN PROYECTO DE INGENIERÍA TISULAR APLICADO A LA UROLOGÍA.

Patología vesical:

Los pasos fundamentales que daremos en el desarrollo de un proyecto de ingeniería tisular son los relacionados con la disociación del tejido donante en aquellas líneas celulares sobre las que deseamos trabajar. Esto lo realizaremos mediante procedimientos mecánicos o enzimáticos. Posteriormente expandiremos en cultivo las células candidatas adecuadas, y las reimplantaremos solas o unidas a una matriz soporte en el donante [1, 2].



**Figura 3** Matriz acelular de colágeno sobre ratón atímico, en el que se pueden observar los fenómenos de neovascularización y la presencia de factores de crecimiento endotelial a los 7, 14 y 21 días del implante.



**Figura 4**

bioquímicas para la neovascularización y que le aporte la conformación tridimensional específica que buscamos [9-11].

En cuanto al primer aspecto, la expansión celular se consigue a partir de pequeñas biopsias, incluso

res de crecimiento endotelial en matrices acelulares pediculadas y sembradas con células cultivadas para la sustitución vesical. Igualmente estos datos de neovascularización se han demostrado para el endotelio del tejido corpóreo-cavernoso, factor fundamental para futuros proyectos de genera-

ción y sustitución mediante ingeniería tisular de pene, clítoris y vagina [1, 13-15].

Una vez obtenidas, cultivadas y extendidas las células deseadas para

sigue en pág. 9

**viene de pág 8**

la creación del sustituto tisular necesitaremos un sustrato sobre el que "sembrar" dichas células, que sirva de soporte físico biocompatible y que esté dotado de las peculiaridades físico-biológicas que promuevan las interacciones celulares necesarias para la proliferación, la migración y la diferenciación celular. Es decir buscamos dar la forma y la función a las células que hemos expandido y sembrado.

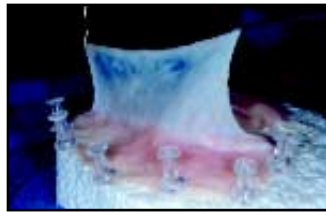
Las matrices utilizadas pueden tener un origen artificial o natural. Dentro de las primeras las hay permanentes o reabsorbibles. Las permanentes son de diversos materiales como los compuestos siliconados, que tienen un enorme riesgo de producir litiasis, úlceras por decúbito, dehiscencia de anastomosis y contaminación y pérdida del injerto [16]. De entre las reabsorbibles destacan una serie de sustancias degradables, la mayoría de ellas por fenómenos de hidrólisis, tal es el caso de las matrices de ácido poliglicólico o láctico o la combinación de ambas, y que son además biocompatibles y maleables. Estas matrices tienen una estructura microtubular que favorece los procesos de neovascularización por imbibición tisular, favorecen igualmente la adhesión celular por fenómenos de polaridad, y garantizan la maleabilidad y el mantenimiento estructural hasta su degradación por hidrólisis [7]. (Figura 5)

Las matrices naturales que se han desarrollado y que incluso hoy en día se están comercializando, son tres fundamentalmente:

1.- El intestino desmucotizado que ha sido utilizado desde las primeras descripciones de Blandy en la década de los 60[17]. Realmente,

adelante los primeros resultados en su uso como matriz para el crecimiento espontáneo de células uroteliales en el tratamiento de la patología uretral.

3.- Por último queremos destacar la submucosa vesical, campo en el que estamos desarrollando nuestra experiencia personal (Fig 6). Se ha demostrado la presencia de factores de crecimiento específicos para el urotelio, y se ha comprobado su comportamiento neurofisiológico similar al tejido vesical normal, en un modelo animal como el perro [21-23].



**Figura 6:** Proceso de disección sobre vejiga cadavérica de la submucosa con el fin de obtener una matriz que se convertirá en el sustrato para el proceso de digestión enzimática y que posteriormente será preservada en un medio específico con antibiótico para su posterior siembra con células uroteliales

Una vez obtenida una matriz de soporte y conseguido el crecimiento y expansión de las células uroteliales y musculares in vitro hemos de proceder a su siembra, simulando la estructura "tricapá" normal. Por un lado el urotelio y por el otro el detrusor vesical.

La discusión se ha planteado entre las dos escuelas fundamentales de regeneración vesical. De una parte los que sostienen que la ma-

trix submucosa intestinal cadavérica como matriz sustitutiva de tejido uretral ha sido presentado en el último congreso americano de urología por el grupo de Boston con largos periodos de seguimiento y buenos resultados.

**REFLUJO VÉSICO-URETERAL**

Uno de los campos más desarrollados en urología pediátrica en los últimos años ha sido el tratamiento del reflujo vésico-ureteral mínimamente invasivo. Desde que en 1986 O'Donnell y Puri [30] describieran

la inyección endoscópica de politetrafluoruro de etileno para el tratamiento del reflujo, la técnica no ha sido discutida y su uso se ha difundido merced a los buenos resultados publicados por la mayoría de las series y prácticamente para cualquier grado de reflujo [31], con mínima invasividad y escasos efectos secundarios. Escasos, salvo la descripción por de la migración a otros órganos (pulmón, cerebro, ganglios linfáticos) de la sustancia, tanto para el politetrafluoruro

de etileno como para el dimetilsiloxano [32, 33]. Como material alternativo ante este problema de migración se intentó utilizar el colágeno bovino pero creaba unas importantes y graves reacciones de hipersensibilidad [34]. De hecho, el uso de macroplastico® (dimetilsiloxano), a pesar de la extensísima experiencia Europea, sólo ha sido aprobado por la FDA americana muy recientemente, y el colágeno bovino ha sido prácticamente abandonado de la

práctica clínica. De esta forma se procedió a la búsqueda de una nueva sustancia que no produjese fenómenos de hipersensibilidad ni de migración. En este caso la ingeniería tisular, paradigma de la compatibilidad inmunogénica, podría brindar soluciones. Así nacen dos aplicaciones de líneas celulares como sustancias inyectables: los condrocitos y las células musculares [35, 36].

**PATOLOGÍA RENAL:**

Algo más lejano en la aplicación clínica está la sustitución de los riñones por órganos desarrollados con ingeniería tisular, dada su complejidad funcional y estructural. En cualquier caso se han realizado avances en el uso de líneas celulares renales aplicadas a modelos experimentales de hemofiltración. Se han conseguido cultivar por separado y diferenciadamente células tubulares proximales y distales y glomerulos, e incluso hacerlos crecer sobre polímeros de ácido poliglicólico. Se han elaborado modelos experimentales sobre ratones atímicos capaces de producir fluidos similares a la orina, con capacidad de producir concentraciones elevadas de creatinina. Es decir, se consigue un modelo experimental, alternativo a la hemodíalisis conocida en la actualidad, de hemofiltración celular [12, 41]. El futuro, no cabe duda, en la alternativa al trasplante renal, está más cerca.

**TERAPIA PRENATAL:**

Por último se abre un nuevo campo en el tratamiento de patologías con diagnóstico prenatal, tal es el caso de la extrofia vesical. Se ha conseguido con éxito la diferenciación, crecimiento y expansión de cualquier línea celular, mediante el uso de medios de cultivo específicos, a partir de células madre obtenidas tras punción de líquido amniótico. Esto abre en estos momentos unas posibilidades inimaginables en

7. Falke, G., J. Cafarati, and A. Atala. Tissue engineering of the bladder. *World J Urol*, 2000. 18(1): p. 36-43.

8. Kawai, K., K. Hattori, and H. Akaza. Tissue-engineered artificial urothelium. *World J Surg*, 2000. 24(10): p. 1160-2.

9. Sievert, K.D. and E.A. Tanagho. Organ-specific acellular matrix for reconstruction of the urinary tract. *World J Urol*, 2000. 18(1): p. 19-25.

10. Saker, S., M. Machado, and A. Atala. Systems for therapeutic angiogenesis in tissue engineering. *World J Urol*, 2000. 18(1): p. 10-8.

11. Nomi, M., A. Atala, P.D. Coppi, and S. Soker. Principles of neovascularization for tissue engineering. *Mol Aspects Med*, 2002. 23(6): p. 463-83.

12. Atala, A., Regenerative medicine and urology. *BJU Int*, 2003. 92(1): p. 58-67.

13. Yoo, J.J., H.J. Park, and A. Atala. Tissue-engineering applications for phallic reconstruction. *World J Urol*, 2000. 18(1): p. 62-6.

14. Kwon, T.G., J.J. Yoo, and A. Atala. Autologous penile corpora cavernosa replacement using tissue engineering techniques. *J Urol*, 2002. 168(4 Pt 2): p. 1754-8.

15. De Filippo, R.E., J.J. Yoo, and A. Atala. Engineering of vaginal tissue in vivo. *Tissue Eng*, 2003. 9(2): p. 301-6.

16. Desgrandchamps, F., Biomaterials in functional reconstruction. *Curr Opin Urol*, 2000. 10(3): p. 201-6.

17. Blandy, J., Neal pouch with transitional epithelium and anal sphincter as a continent urinary reservoir. *J Urol*, 1961. 86: p. 749.

18. Atala, A., New methods of bladder augmentation. *BJU Int*, 2000. 85 Suppl 3: p. 24-34; discussion 36.

19. Dewan, P.A. Autoaugmentation demucosalized enterocystoplasty. *World J Urol*, 1998. 16(4): p. 255-61.

20. Zhang, Y., B.P. Kropp, P. Moore, R. Cowan, P.D. Furness, 3rd, M.E. Kolligian, P. Frey, and E.Y. Cheng. Coculture of bladder urothelial and smooth muscle cells on small intestinal submucosa: potential applications for tissue engineering technology. *J Urol*, 2000. 164(3 Pt 2): p. 928-34; discussion 934-5.

21. Dahms, S.E., H.J. Pichota, R. Dahiya, T.F. Lue, and E.A. Tanagho. Composition and biomechanical properties of the bladder acellular matrix graft: comparative analysis in rat, pig and human. *Br J Urol*, 1998. 82(3): p. 411-9.

22. Kanematsu, A., S. Yamamoto, T. Noguchi, M. Ozeki, Y. Tabata, and O. Ogawa. Bladder regeneration by bladder acellular matrix combined with sustained release of exogenous growth factor. *J Urol*, 2003. 170(4 Pt 2): p. 1635-8.

23. Mergerian, P.A., P.R. Reddy, D.J. Barrietas, G.J. Wilson, K. Woodhouse, D.J. Bagli, G.A. McLorie, and A.E. Khoury. Acellular bladder matrix allografts in the regeneration of functional bladders: evaluation of large-segment (> 24 cm) substitution in a porcine model. *BJU Int*, 2000. 85(7): p. 894-8.

24. Pichota, H.J., S.E. Dahms, M. Probst, C.A. Gleason, L.S. Nunes, R. Dahiya, T.F. Lue, and E.A. Tanagho. Functional rat bladder regeneration through xenotransplantation of the bladder acellular matrix graft. *Br J Urol*, 1998. 81(4): p. 548-59.

25. Probst, M., R. Dahiya, S. Carrier, and E.A. Tanagho. Reproduction of functional smooth muscle tissue and partial bladder replacement. *Br J Urol*, 1997. 79(4): p. 505-15.

26. Atala, A., Tissue engineering of artificial organs. *J Endourol*, 2000. 14(1): p. 49-57.

27. Atala, A., Experimental and clinical experience with tissue engineering techniques for urethral reconstruction. *Urol Clin North Am*, 2002. 29(2): p. 485-92, ix.

28. Chen, F., J.J. Yoo, and A. Atala. Acellular collagen matrix as a possible «off the shelf» biomaterial for urethral repair. *Urology* 1999. 54(3): p. 407-10.

29. De Filippo, R.E., J.J. Yoo, and A. Atala. Urethral replacement using cell seeded tubularized collagen matrices. *J Urol*, 2002. 168(4 Pt 2): p. 1789-92; discussion 1792-3.

30. O'Donnell, B., and P. Puri. Endoscopic correction of primary vesicoureteric reflux. *Br J Urol*, 1986. 58(6): p. 601-4.

31. Cherin, B., D. De Caluwe, and P. Puri. Endoscopic treatment of primary grades IV and V vesicoureteral reflux in children with suburethral injection of polytetrafluoroethylene. *J Urol*, 2003. 169(5): p. 1847-9; discussion 1849.

32. Malizia, A.A., Jr., H.M. Reiman, R.P. Myers, J.R. Sande, S.S. Barham, C. Benson, Jr., M.K. Dewan, and W.J. Utz. Migration and granulomatous reaction after periurethral injection of polytetrafluoroethylene. *JAMA*, 1984. 251(24): p. 3277-81.

33. Henly, D.R., D. Barret, and T.L. Weiland. Particulate silicone for use in periurethral injections: Local tissue effects and search for migration. *J Urol*, 1995. 153: p. 2039.

34. Cukier, J., R. Beauchamp, and J. Spindler. Association between bovine collagen dermal implants and a dermatomyositis or a polymyositis-like syndrome. *Ann Intern Med*, 1993. 118: p. 920.

35. Karshen, R.T., S.D. Fefer, and A. Atala. Tissue-engineered therapies for the treatment of urinary incontinence and vesicoureteral reflux. *World J Urol*, 2000. 18(1): p. 51-5.

36. Senuma, Y., S. Franceschini, J.G. Hilborn, P. Tissieres, I. Bisson, and P. Frey. Bioresorbable microspheres by spinning disk atomization as injectable cell carrier: from prepreparation to in vitro evaluation. *Biomaterials*, 2000. 21(11): p. 1135-44.

37. Caldamea, A.A. and D.A. Diamond. Long-term results of the endoscopic correction of vesicoureteral reflux in children using autologous chondrocytes. *J Urol*, 2001. 165(6 Pt 2): p. 2224-7.

38. Diamond, D.A. and A.A. Caldamea. Endoscopic correction of vesicoureteral reflux in children using autologous chondrocytes: preliminary results. *J Urol*, 1999. 162(3 Pt 2): p. 1185-8.

39. Megegan, C.A., B.D. Weitzner, B. Dore, and L.J. Bonassar. Minimally invasive technique of autologous cartilage harvest for tissue engineering. *Tissue Eng*, 2000. 6(1): p. 69-74.

40. MacLuff, M., A. Orsola, S. Boorjian, R. Karshen, and A. Atala. Microencapsulation of Leydig Cells: A System for Testosterone Supplementation. *Endocrinology*, 2003.

41. Amiel, G.E., J.J. Yoo, and A. Atala. Renal therapy using tissue-engineered constructs and gene delivery. *World J Urol*, 2000. 18(1): p. 71-9.

## Calma natural sin aumento de peso



**Figura 5:** Microfotografía de la estructura de la matriz acelular de ácido poliglicólico en diferentes aumentos que muestra una estructura tridimensional en forma de cúbulo os porosos que favorece los fenómenos de neovascularización a su través y que posee factor es de poliaridad que facilitan la adhesión celular en su superficie

y como comprobó Atala posteriormente, el intestino desmucotizado tiene un elevado potencial de reepitelización intestinal [18]. Si por otro lado por medios físicos o enzimáticos conseguimos hacer desaparecer las capas mucosa, muscular y adventicia, las posibilidades de retracción y fibrosis son altas. Sólo en un modelo clínico de autoampliación, dejando la cúpula vesical con la mucosa intacta en pacientes neurogénos, y posteriormente cubriendo con intestino desmucotizado esta cúpula, se han obtenido unos resultados satisfactorios en cuanto a capacidad y acomodación vesical [19].

2.- La submucosa intestinal es un biomaterial obtenido de intestino de cerdo. Es una delgada capa de 0,1mm de grosor rica en colágeno, que le proporciona alta resistencia, maleabilidad y capacidad para la adherencia celular. Ha sido utilizado para el crecimiento y siembra de células uroteliales, vasos o ligamentos [20]. Hoy se comercializa para el uso de mallas y cabestrillos para la incontinencia urinaria femenina, pero se tienen como veremos más

trix acelular promueve por sí sola la re-epitelización a partir de las células uroteliales del huésped [3, 24, 25], y los que sostienen la idea de utilizar matrices sembradas, pues en definitiva, favorece la aparición de las tres capas muscular, submucosa y mucosa, con un equilibrio entre las tres, muy similar al tejido normal, no así la regenerada a partir sólo de matriz acelular, donde los fenómenos de fibrosis producen una baja capacidad y acomodación en las vejigas ampliadas [12].

**PATOLOGÍA URETRAL:**

En la patología uretral la ingeniería tisular ha alcanzado ya resultados en la aplicación clínica. Los primeros modelos animales en conejo descritos por Atala se realizaron con matrices acelulares de poliglicólico sembradas y tubularizadas con éxito [26, 27]. Se han probado otras matrices solas, sin sembrado urotelial, con submucosa intestinal en modelo animal, utilizando esta matriz en una técnica similar al onlay. También se han aplicado matrices acelulares de colágeno con éxito clínico [28, 29]. Por último el uso de la

práctica clínica.

De esta forma se procedió a la búsqueda de una nueva sustancia que no produjese fenómenos de hipersensibilidad ni de migración. En este caso la ingeniería tisular, paradigma de la compatibilidad inmunogénica, podría brindar soluciones. Así nacen dos aplicaciones de líneas celulares como sustancias inyectables: los condrocitos y las células musculares [35, 36].

De las que tenemos conocimiento de su uso clínico, los condrocitos, sabemos que los resultados publicados por el grupo de Boston no han sido especialmente satisfactorios, ni a los seis meses ni al año de utilizarlo, y que muchos de estos niños han precisado de hasta tres intervenciones para un resultado final cercano al 79% frente al 90-95% del teflon® o del macroplastico®, y además no contamos en la actualidad con largas series de seguimiento [37, 38].

La manera de obtener estos condrocitos es a partir de biopsias de cartilago auricular [39], sembrado posteriormente tras la disociación celular mediante colagenasas y la suspensión con alginato en una proporción aproximada de 40 millones de células por cada ml. de polímero, hasta crear un complejo polimérico celular que puede ser inyectado en el trayecto submucoso uretral.

**TRATAMIENTO HORMONAL SUSTITUTIVO:**

La ingeniería tisular ha obtenido resultados en el tratamiento hormonal sustitutivo que ha sido expe-

el campo de la regeneración y sustitución celular [12].

En conclusión, la sustitución de tejido urogenital en enfermedades congénitas o adquiridas, por afectación severa, tendrá en un futuro, que no parece muy lejano, una alternativa eficaz en el campo de la ingeniería tisular. Podemos abrigar serias esperanzas de que en el tratamiento de patologías tan diferentes como la insuficiencia renal, la estenosis de uretra o las afecciones vesicales (oncológicas o malformativas) tendremos a la ingeniería tisular como un aliado imprescindible.

Tal vez en estos momentos podemos trasladar al ámbito de la ingeniería tisular las palabras pronunciadas por Alexis Carrell, premio Nobel de Medicina en 1912, que en referencia al trasplante de órganos dijo:

“Simple curiosidad operatoria actualmente, el trasplante de un órgano podrá, quizás un día, tener un cierto interés práctico.”

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Atala, A., Engineering tissues and organs. *Curr Opin Urol*, 1999. 9(6): p. 517-26.

2. Atala, A., Tissue engineering in urology. *Curr Urol Rep*, 2001. 2(1): p. 83-92.

3. Probst, M., H.J. Pichota, R. Dahiya, and E.A. Tanagho. Homologous bladder augmentation in dog with the bladder acellular matrix graft. *BJU Int*, 2000. 85(3): p. 362-71.

4. Sievert, K.D., M.E. Bakircioglu, L. Nunes, R. Tu, R. Dahiya, and E.A. Tanagho. Homologous acellular matrix graft for urethral reconstruction in the rabbit: histological and functional evaluation. *J Urol*, 2000. 163(6): p. 1958-65.

5. Farnigotto, P.P., P.G. Gamba, M.T. Conconi, and P. Midrio. Experimental defect in rabbit urethra repaired with acellular aortic matrix. *Urol Res*, 2000. 28(1): p. 46-51.

6. Mantovani, F., A. Trinchieri, B. Mangiarotti, M. Nicola, C. Castelnovo, S. Confalonieri, and E. Pisani. [Reconstructive urethroplasty using porcine acellular matrix: preliminary results]. *Arch Ital Urol Androl*, 2002. 74(3): p. 127-8.