

TEMA 47

TERAPIA CELULAR. EXTRACCIÓN E IMPLANTE DE CÉLULAS MADRE DE MÉDULA ÓSEA

AUTORES:

P. Mota Gómez, N. Ortiz de Pinedo García, M^a Velasco Calvo, M^a C. García Álvarez.
Instituto de Ciencias del Corazón. Hospital Clínico Universitario, Valladolid.

47.1 Introducción

En pacientes que ha sufrido un infarto de miocardio, la destrucción isquémica de cardiomiocitos supone un empeoramiento de la función contráctil del corazón.

Recientemente¹ se ha demostrado que, en contra del pensamiento clásico, el miocardio humano destruido o lesionado puede regenerarse a partir de células madre. Esta capacidad, pobre, de regeneración natural que tiene el corazón puede ser estimulada mediante el trasplante de diferentes tipos de células extracardíacas. En concreto, a raíz de los estudios de quimerismo en corazones trasplantados a donantes de sexo diferente, existen datos compatibles con la posibilidad de que la fuente principal de células sea extracardíaca. Se sabe, en concreto, que después de un infarto de miocardio se produce un proceso de regeneración que tiende a sustituir la zona necrosada. Sin embargo, la capacidad, el número de células movilizadas, de este fenómeno de regeneración es insuficiente para suplir el miocardio destruido de una forma funcionalmente adecuada.

Por ello, el área infartada se convierte en un tejido fibrótico afuncional que no contribuye a la función cardíaca y que se dilata progresivamente. La dilatación cardíaca (remodelado) acaba produciendo insuficiencia cardíaca y constituye el marcador pronóstico más potente de la población con infarto agudo de miocardio.

Las células madre con capacidad de regeneración miocárdica podrían tener dos orígenes diferentes. Uno de ellos podría ser el propio corazón con las células madre satélites que se encuentran en el propio tejido cardíaco y el otro las células madre adultas – autólogas – residentes en la médula ósea del propio paciente. En estudios experimentales se ha demostrado que cuando se produce un infarto agudo de miocardio hay una movilización de células procedentes de la médula ósea, que son atraídas por factores quimiotácticos hacia el tejido necrótico, colaborando con las células residentes en la reparación del mismo. Nuestro objetivo es colaborar con esta situación natural colocando el mayor número de células madre adultas de médula ósea en el corazón². La utilización de células con propiedades contráctiles para sustituir el tejido miocárdico destruido se conoce como cardiomiogénesis y se considera como una terapia que podría evitar el desarrollo de insuficiencia cardíaca postinfarto.

Estas células madre, de estirpe mesenquimal, pueden obtenerse fácilmente de la médula ósea, del músculo estriado y de la grasa, y, tras determinados procedimientos de purificación y refinamiento, se implantan en el tejido miocárdico dañado por un infarto diferenciándose a células miocárdicas adultas con la recuperación, esperamos, de la función contráctil de miocardio³.

47.2 Obtención, manipulación e implante de células madre

En la terapia celular aplicada al miocardio utilizamos células de origen adulto.

Las etapas básicas son:

- 1) Obtención y aislamiento de las células requeridas.
- 2) Producción del implante celular mediante la manipulación exvivo de las células.
- 3) Implante de las células.

Existe una relación entre el tipo celular utilizado la vía de administración así como los profesionales que lo realizan.

Mediante biopsia muscular obtendremos células madre de tipo muscular, las cuales cultivaremos durante varios días en medios adecuados para así obtener una cantidad suficiente de ellas que implantaremos de forma intramiocárdica, es la forma de elección de los cirujanos cardiacos por lo que nos detendremos poco en estas células y procedimientos ya que se realizan en los quirófanos.

La aspiración de médula ósea de la cresta iliaca del paciente nos va proporcionar una gran colección de células madre de origen adulto. El origen sanguíneo de estas células nos permite su administración intracoronaria. El tejido adiposo es también una fuente muy rica en células madre de tipo mesenquimal.

Un lipoaspirado nos permite obtener también células madre de tipo mesenquimal que en este caso van a ser cultivadas hasta alcanzar una cantidad suficiente.

Este tipo celular necesita una administración intramiocárdica al igual que los mioblastos, en este caso será en el laboratorio de hemodinámica donde se implante mediante el dispositivo NOGA.

A continuación pasamos a describir de forma pormenorizada la extracción de la sangre de la médula ósea y su implante intracoronario, técnicas que podemos realizar en nuestros laboratorios de hemodinámica.

47.3 Protocolo extracción de médula ósea

47.3.1 Material

MESA EXTRACCION	MEDICACION	VENOPUNCION OBJETIVO
1 batea cuadrada. 1 batea redonda grande.	Midazolam.	2 jeringas de 20 c.c.
4 jeringas de 20 c.c., 1 de 2 cc, 1 de 5cc. 2 agujas I.M.	Fentanilo.	2 agujas I.V. Gasas y compresas.
2 trócares de punción de médula ósea.	Heparina sódica sin conservantes	3 tubos grandes de tapón rojo sin gel.
1 bolsa de transferencia (bolsa receptora de la médula)	Povidona yodada.	1 tubo Edta.

47.3.2 Preparación del material

-En la batea redonda se prepara una dilución de 250 c.c. de suero fisiológico + 2.5 c.c. de heparina sódica sin conservantes. Esta dilución se utiliza para heparinizar las jeringas de 20 c.c. con las que se extrae la médula y para el aclarado de las jeringas tras cada punción.

- Anudar con doble nudo la alargadera que sale de la bolsa.
- Introducir en la bolsa de transferencia 5 c.c. de suero fisiológico + 0.5 c.c. de heparina sin conservantes.

47.3.3 Preparación del paciente

- Colocación del paciente en decúbito prono, procurándole la mayor comodidad, estabilidad y bienestar.
- Monitorización del paciente. ECG y Pulsioximetría.
- Colocación de gafas nasales a 4-6 %.
- Heparinización del paciente con heparina sódica sin conservantes a dosis de 0.5 c.c. / 10 Kg de peso.
- Después de pasados 2 – 3 minutos de la heparinización se procede a la extracción de 20 c.c. de sangre en tres tubos grandes de tapón rojo sin gel y un edta. Esta extracción se puede realizar pinchando al paciente o utilizando la vía venosa para sueroterapia (desechando los primeros 5 – 10 c.c.)
- Sedación del paciente con Midazolam y Fentanilo (en escasas ocasiones se utiliza Propofol).
- Desinfección de la zona de punción (cresta iliaca o sacro) con povidona yodada.
- Con jeringa de 20 c.c. y aguja I.M. se anestesia la zona con dos ampollas de Mepivacaina. En ocasiones, en que la capa de tejido adiposo es muy abundante se utilizan agujas de punción espinal.
- Tras comprobar la sedación del paciente y la analgesia de la zona ósea, se procede a la punción con trócares de extracción de médula. Se puncionará una zona central y cuatro laterales a dos niveles extrayendo con jeringa de 20 c.c., 5 – 6 c.c. de cada vez.
- Cada vez que se cambia la jeringa de 20 c.c. o el trócar se enjuaga con la dilución de suero fisiológico y heparina.
- Una vez realizadas las punciones necesarias, se limpiará la zona con povidona yodada y se colocará un apósito compresivo para evitar el sangrado de la zona.
- Se pasará al paciente a su cama en decúbito supino y se le recomendará que permanezca en esa postura para favorecer la compresión de la zona por su propio peso.

47.4 Protocolo del implante intracoronario

47.4.1 Material

Material común: El habitual para la realización de una angioplastia convencional con balón y/o implante de stent.

Material específico:

- Introdutor 7F. Este diámetro nos permite una monitorización adecuada y continua de presión
- Catéter guía de 6F.
- Alambre-guía de 0,014 “J” con soporte adecuado y de 300 cm. de longitud (en su defecto, guía de 180 cm. + extensión)
- Catéter balón coaxial.
- Alargadera de 25 cm. de alta presión macho-hembra con rotor.
- Bomba de perfusión con jeringa.
- Protector estéril (tipo IVUS).
- Jeringa de 20 c.c. conteniendo las células madre y llave de tres vías.
- Preparación (fuera del campo estéril)
- Ajustar una llave de tres vías en la jeringa de células madre.
- Conectar la jeringa de células madre a la bomba de perfusión, asegurándose que está bien purgada.
- Ajustar la programación de la bomba a 60 ml/h. La relación velocidad / tiempo es de 1ml/min.

47.4.2 Procedimiento

- Premedicación habitual como en otros procedimientos intervencionistas (midazolam, fentanilo, N:T:G., heparina sódica 100 U.I./kg.)
- Colocar el protector estéril en la bomba de perfusión.
- Punción arterial según técnica de Seldinger.
- Colocar introductor de 7F, por la extensión colateral conectar presiones.
- Selectivizar la arteria coronaria izquierda con el catéter guía de 6F.
- Realización de coronariografía izquierda, en tres proyecciones ortogonales previa administración de N.T.G. intracoronaria.
- Avanzar y situar el alambre-guía en la arteria en la que vamos a realizar el implante.
- Pasar a través de la guía el catéter balón previamente purgado con suero fisiológico, por la conexión central, la conexión lateral es para inflado / desinflado del balón.
- Situado el catéter balón comprobar a que presión impide el paso del flujo sanguíneo (2 a 4 atm).
- Extraer la guía y conectar jeringa de 10 c.c. cargada con 2-3 c.c. de suero fisiológico para hacer purgado del catéter con presión negativa, muy lenta e igual a la del flujo sanguíneo, evitando así la entrada de aire al producirse el vacío.
- Conectar la alargadera de alta presión por la terminación-macho al catéter balón y por la terminación-hembra a la llave de tres vías que previamente estará conectada a la jeringa de las células madre
- Es necesario ser muy cuidadoso en todas las conexiones para evitar el paso de burbujas.
- El volumen utilizado a través de todo el sistema es de 1,4 c.c. eso significa que transcurrido 1 min. 40 seg. Comienzan a salir las células madre por el orificio distal del catéter balón.
- En ese momento inflar el balón de 2 a 4 atmósferas (impidiendo el paso del flujo sanguíneo).

- Continuar con la perfusión de células durante 2 min. más.
- Transcurridos los 3 min. 40 seg., cerrar la bomba y desinflar el balón con presión negativa mínima y muy lentamente.
- Dejar reperfundir la arteria durante 1 minuto.
- Repetir el implante de células madre con inflado y desinflado del balón. Los sucesivos implantes serán exactamente de 2 minutos.
- Una vez concluida la perfusión, conectar a la llave de tres vías una jeringa con 5-6 c.c. de suero fisiológico y comenzar a lavar muy lentamente (1' 40") todo el sistema para asegurar una entrada completa de las células madre.
- Se retira el sistema de infusión y el catéter guía. El procedimiento se da por concluido.
- Es necesario ser muy cuidadoso en todas las conexiones para evitar el paso de burbujas.

47.5 Cuidados de enfermería

Comprobar el grado de información que el paciente tiene sobre las pruebas a las que va a ser sometido, solucionar sus dudas y tranquilizarle son en primer lugar el objetivo de nuestros cuidados.

Cuando vuelve al laboratorio de hemodinámica para la realización de la extracción de medula ósea mediante punción de sus crestas iliacas el paciente ya deberá de estar informado de cómo es y en que consiste la prueba. Debemos proporcionarle el mayor confort y tranquilidad. La extracción la realizaremos con el paciente en decúbito prono, durante un tiempo no inferior a los 45 minutos, es, además, una prueba dolorosa, por todo esto:

- Monitorizaremos el ECG y la TA. Es un paciente con un infarto reciente.
- Monitorizaremos la oximetría. Debemos ser muy cuidadosos por dos razones, por la postura del paciente que le dificulta la ventilación y por el uso de drogas depresoras de la respiración que le mantendrán sedado evitan así el dolor que produce la punción.

Una vez finalizada la prueba colocaremos un vendaje compresivo en la zona de punción y daremos la siguiente información y vigilaremos los siguientes parámetros.

- El paciente permanecerá en decúbito supino o sentado en un sillón siempre con la espalda apoyada contra una superficie semi-dura. Esta compresión será suficiente para controlar la hemostasia en la zona de punción.
- Vigilaremos su despertar después de la sedación comprobando su ventilación y el nivel de alerta.

Para el implante de las células madre el protocolo de actuación de enfermería es similar al de cualquier procedimiento intervencionista en el que además utilizamos el IVUS y la guía de presión, debemos recordar:

- Informar de la complejidad del procedimiento al enfermo y a sus acompañantes, haciendo especial hincapié en la larga duración de éste.

Bibliografía

1. Fernández-Avilés F, San Roman A, García-Frade J, Fernández M^a E, Peñarrubia M^a J, de la Fuente L, Gómez-Bueno M, Cantalapiedra A, Fernández J, Gutierrez O, Sanchez PL, Hernández C, Sanz R, García-Sancho J, Sanchez A. Experimental and Clinical Regenerative capability of human bone marrow cells after myocardial infarction. *Circ Res* 2004;95:742-748
2. Fernández Avilés F, San Román A, Sanz R, Sánchez A, García Sancho J, Fernández-Santos M^a E, Peñarrubia M^a J, García Frade J, de la Fuente L, Tejedor P, Durán JM. Regeneración Miocárdica mediante la implantación intracoronaria de células madre en el infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardio* 2004;57:201-208
3. Sanchez PL, San Roman JA, Villa A, Fernandez ME, Fernandez-Aviles F. Contemplating the bright future of stem cell therapy for cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2006 Mar;3 Suppl 1:S138-51.