



INFORMACION CLINICO · TERAPEUTICA

COMITE DE EVALUACION CLINICO Y TERAPEUTICA

Coordinador: Carlos R. Pacheco, **Secretario:** Guillermo S. Díaz Mejía, **Vocales:** José Luis Arredondo, Aquiles R. Ayala Ruiz, Carlos Campillo Serrano, Mariano Hernández Goribar, Enrique Hong Chong, Carlos Lavallo Montalvo, Alberto Lifshitz Guinzberg, Juan Maldonado, Marco A. Martínez Ríos, Miguel Ángel Montoya Cabrera, Fernando Quijano Pitman, José Rojas Dosal, Alejandro Ruiz Argüelles, Ricardo Sánchez Martínez, Miguel Tanimoto, Alejandro Treviño Becerra, Juan Somolinos Palencia, Roberto Uribe Elias, Juan Urrusti Sáez.

Valvuloplastia mitral

Introducción

La valvulotomía quirúrgica ha sido ampliamente aceptada como tratamiento de elección para la estenosis mitral (EM) reumática severa, e incluye técnicas que comprenden desde la comisurotomía digital "cerrada" hasta la cirugía "abierta", que en muchos países desplazó a la cirugía cerrada.

En México, aún se realiza la comisurotomía cerrada con buenos resultados.

En 1984, Inoue y col informaron el primer caso de comisurotomía mitral transvenosa percutánea (CMT) mediante un catéter de diseño especial provisto de un globo de caucho insufable (catéter-globo), con lo que surgió una atractiva alternativa al tratamiento quirúrgico. Por justicia se debe subrayar que estas técnicas nacieron con la primera descripción de valvulotomía de las válvulas pulmonares y tricúspideas con un ingenioso catéter introducido por vía venosa por Limón y Rubio en México.

El conocimiento de la existencia de esta alternativa terapéutica es importante dada la elevada frecuencia en México de esta patología.

Indicaciones:

Los criterios de inclusión universalmente aceptados son: EM aislada pura, no calcificada, con importante hipertensión venocapilar y sin coexistencia de otra lesión valvular.

Contraindicaciones

1. Valvas mitrales con calcificación extensa
2. Importante fusión subvalvular
3. Presencia de trombos en aurícula izquierda o historia reciente de embolismo sistémico
4. Ausencia de manifestaciones de hipertensión venocapilar pulmonar

La ecocardiografía bidimensional se utiliza para evaluar previamente las anteriores características de la válvula mitral.

Técnica

Cateterismo cardiaco: Se realiza cateterismo cardiaco basal derecho e izquierdo, con cuantificación de gradiente transvalvular mitral.

Punción transeptal: A través de la vena femoral derecha se introduce hasta la vena cava superior un introductor de Mullins con dilatador y aguja transeptal de *Brokenbrogh* con lo que se efectúa la punción del *septum* auricular en el sitio de la fosa oval.

Valvuloplastia mitral: En nuestro medio se utiliza la técnica descrita por Inoue, que se describe a continuación, sin embargo, en algunos centros se utilizan dos catéteres balón y requieren dos punciones transeptales.

A través de la "camisa" de Mullins se introduce una guía hasta la aurícula izquierda. Se retira la camisa de Mullins y sobre la guía se introduce el catéter globo, hasta la aurícula y

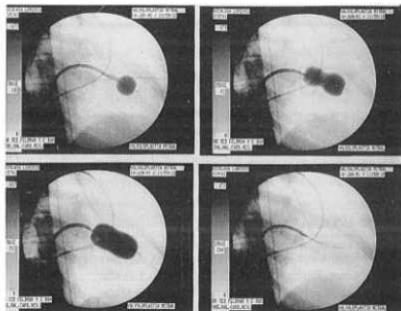


Fig. 1. Se muestra en los cuatro cuadros de cine las fotografías de un Balón de Inou en la válvula mitral; en el cuadro superior izquierdo se encuentra inflado el segmento distal del balón, en el superior derecho inflados los dos segmentos, observándose una "cintura" en el momento que se inicia la apertura de la válvula estrecha. En el cuadro inferior izquierdo desaparece la "cintura" al dilatarse la válvula y el cuadro inferior derecho el balón está desinflado.

ventrículo izquierdo, procediendo a dilatar la válvula inflando el globo en la válvula mitral con cantidades conocidas de material que permite observar y filmar la distensión del globo y que forma con su perfil, primero una figura "8" con una nueva concéntrica medial y después de forma cilíndrica una vez lograda la dilatación completa de la válvula (Figura 1). Se realizan las insuflaciones necesarias hasta que el gradiente diastólico a través de la válvula mitral sea menor de 4 mmHg.

Mecanismo de la valvuloplastia: Se sabe actualmente que con el catéter globo se separan las comisuras fusionadas de las valvas mitrales, en forma similar al observado en la comisurotomía quirúrgica.

Complicaciones: En menos del 3% puede aparecer insuficiencia mitral severa que requiere en forma no inmediata de cambio valvular.

Resultados

Inmediatamente después de la valvuloplastia se incrementa el área valvular mitral, con la consecuente disminución de la presión en la aurícula izquierda y de la presión en arteria pulmonar, lo que se lleva aparejado un aumento del gasto cardíaco.

La mejoría clínica de las manifestaciones de la hipertensión venocapilar como es la tos y la disnea de esfuerzo son inmediatos.

Los resultados tanto iniciales como a mediano plazo son excelentes, logrando la dilatación de más del 95% de los casos.

En México ya se han realizado más de 50 valvuloplastias con los mismos buenos resultados. No se tienen aún resultados a largo plazo pero es de esperarse que sean tan buenos como los obtenidos con la comisurotomía digital.

Conclusión

En casos seleccionados de EM reumática en adultos, la CMTP es una terapéutica segura, eficaz y de bajo riesgo que permite una rápida recuperación del paciente y una breve estancia hospitalaria. La CMPT incrementa el área valvular mitral, reduce el gradiente transvalvular y la presión en aurícula izquierda, con lo que mejoran los síntomas de hipertensión venocapilar pulmonar del paciente.

Angioplastia transluminal de las coronarias o cirugía coronaria intraluminal

El refinamiento de la cateterización intracardiaca, la introducción del intensificador de imagen, de la angiocardiógrafa, trajeron aparejadas técnicas de intervención sobre lesiones cardíacas estenosantes.

En su desarrollo, investigadores mexicanos tuvieron un honroso e importante papel de verdaderos precursores, adelantados o "pioneros": Roque Macouzet, de Morelia, Mich., en 1895 reportó dos casos de desobstrucción de ilíacas por medio de cateterismo; Carlos Adalid, en 1930 introdujo el cateterismo cardíaco a México, fue casi seguramente el segundo en el mundo e hizo cruciales propuestas proféticas; Gómez del Campo y Meneses Hoyos en 1945 realizaron las primeras coronariografías en 1946; A. C. en 1946 Víctor Rubio y Rodolfo Limón en 1950 fueron los primeros en el mundo en hacer valvulotomías de la pulmonar y de la tricúspide con catéter diseñado especialmente, a ellos se les puede considerar con justicia como los padres y los iniciadores de la llamada Cardiología Intervencionista.

Fogarty introdujo el catéter con manguillo inflable para embolotomías y Dotter en 1964 la dilatación coaxial intraluminal de arterias trombadas por medio de catéteres y finalmente Gruntzing de Zurich ideó un delgado catéter de doble luz con un resistente balón para dilatar coronarias estenosadas en 1977. El método se desarrolló rápidamente y se difundió por doquier.

Técnica

Se localiza la lesión por medio de la cinecoronariografía, se

introduce el catéter operador al sitio adecuado por control radiológico y se infla el balón hasta obtener una dilatación y una ampliación satisfactoria de la luz del vaso coronario.

Previamente, durante dos días se administran antiplaquetarios (aspirina, dipiridamol) y el día de la intervención (dextrán) de peso molecular bajo endovenoso; durante la manipulación, se inyecta por la vena nitroglicerina (Img. x hora) para provocar vasodilatación coronaria.

Indicaciones.

Según el protocolo original de Gruntzig

- Angina de pecho refractaria a medicación, de menos de un año de duración
- Buena función ventricular
- Estenosis severa de coronaria principal, proximal, anular y no calcificada

A medida que se acumuló experiencia estas indicaciones se han modificado y se han ampliado.

Las calcificaciones no son ya una contraindicación, en cambio la estrechez proximal, antes de la primera septal en la descendente anterior si es contraindicación; las lesiones distales múltiples son tratadas con éxito y la estenosis del tronco principal izquierdo es contraindicación, contrariamente a lo que se pensó en los inicios, los resultados en personas mayores de 70 años son mejores con la cirugía de homoductos que con angioplastia.

Es controversial su indicación en el infarto agudo del miocardio; según unos grupos es una indicación formal, para otros no; unos la realizan inmediatamente después de aplicar medicamentos trombolíticos y otros prefieren retardar su empleo. En lesiones de tres vasos es preferible la cirugía de homoductos ya que la mortalidad con angioplastia es más alta; 2.8 % contra 0.9 % de la cirugía abierta. Como se ve hay un gran campo de especulación al respecto y sólo la acumulación de experiencia y resultados a largo plazo darán bases definitivas.

Complicaciones.

El infarto del miocardio es la más frecuente: 4.3%; las complicaciones mecánicas, rupturas, aneurismas, etc., que requieren cirugía abierta de urgencia son: 2.9% en lesiones de una sola coronaria; 3.7 % en lesiones de dos vasos y 4.3% en lesiones triples.

Resultados

La mortalidad inmediata es muy aceptable: 1 a 4% (Registro NHLBI) y varía con el número de vasos afectados 0.2% en un

sólo vaso, 0.9% en dos y 2.8% en triple lesión. El infarto de miocardio antiguo tiene influencia, 4.3% de los muertos tuvieron infarto previo lo que afecta indudablemente la función ventricular. En el muy reciente estudio (marzo 1991) oficial de las dos más prestigiosas sociedades cardiológicas norteamericanas, muestran que los resultados tardíos son discretamente mejores con la cirugía abierta.

Las reestenosis constituyen un serio problema, ocurren entre el 30 y el 50 % de los casos en los seis primeros meses. La angioplastia es una lesión traumática controlada y su cicatrización es causa de reestenosis, la ruptura del endotelio, la fractura o fisura de la placa aterosclerótica, con acumulación plaquetaria, acúmulo de fibrina, proliferación de células de músculo liso, formación de trombo, son reacciones cicatriciales a un traumatismo, que cuando es más severo llega a ruptura de la túnica media y a la formación de aneurisma, la tendencia a la aterogénesis es importante factor causal de reestenosis.

Factores predisponentes de la reestenosis.

Angina reciente de menos de 6 meses, angina inestable con gran factor vaso espástico (35%), localización anatómica: en descendente anterior 34, en la coronaria derecha 24%, en la circumfleja 18%; la mayor severidad de la estenosis dilatada; las estenosis proximales y la magnitud de la dilatación obtenida. La diabetes y la hiperlipidemia.

Como medidas preventivas de la reestenosis se utilizan: la aspirina y el dipiridamol como antiplaquetarios, el dextrán de peso molecular bajo durante el procedimiento; la heparina, cumarínicos; antagonistas del calcio, glucocorticoides y dietas.

Como se observa el gran número y la variabilidad de estas medidas revelan su poca efectividad; afortunadamente las reestenosis son susceptibles de ser tratadas por subsecuentes dilataciones.

Se experimenta con nuevos métodos: colocación de prótesis intraluminales auto expandibles que como todo cuerpo extraño son trombogénicos; el láser quirúrgico no ha dado los resultados que se esperaban debido a que produce una lesión térmica en la pared vascular, así como la radiofrecuencia.

Un procedimiento mexicano, la angio-sono-plastia, es decir el uso de ultrasonido para pulverizar la placa sin provocar lesión térmica que ha dado excelentes resultados a largo plazo en arterias de las extremidades, ha sido usado en un pequeño número de casos coronarios con éxito, la poca experiencia en estas arterias no permite ninguna conclusión aunque por analogía de los resultados obtenidos en arteria ilíaca y en femorales hace abrigar esperanzas.

Como en todo procedimiento quirúrgico, las indicaciones precisas, la experiencia y habilidad del equipo son factores fundamentales para obtener éxito.

Es un procedimiento útil, en evolución y que ya tiene un

lugar definitivo en el arsenal terapéutico de la cardiopatía isquémica; no obstante el muy alto índice de reestenosis, estas son susceptibles de ser dilatadas subsecuentemente.

Quedan interrogantes serias respecto a las indicaciones que sólo serán resueltas por el seguimiento de los casos a largo plazo de grupos bien definidos de enfermos. El punto importante a dilucidar en su papel en el infarto agudo del miocardio.

Un problema administrativo es que para realizarlo es necesario contar con un equipo de cirugía extracorpórea alerta para intervenir de inmediato en caso necesario, lo que paraliza una sala y un equipo completo.

Quizás la solución radique en que en el piso en donde se encuentra el quirófano se equie una sala para angioplastias con el equipo quirúrgico *in situ*.

La cirugía coronaria intraluminal y la revascularización por hemoductos han probado su rotunda superioridad sobre el tratamiento medicamentoso de la cardiopatía isquémica, empero hay que insistir y recordar que no son el tratamiento etiológico de la aterosclerosis pero son muy eficaces en corregir la fisiopatología de la isquemia causada por las placas estenosantes aterosclerosas.

Hormona de crecimiento

Historia

El papel funcional de la glándula hipófisis fue reconocido por primera vez a través de las manifestaciones clínicas generadas por hipersecreción de la hormona de crecimiento o GH. Fue Oscar Minkowski quien en 1887 refirió la asociación del cuadro clínico de acromegalia con un tumor de la glándula. El nombre de pituitaria proviene del latín "pituita", que significa "flema", pues se pensaba que servía para proveer de humedad las fosas nasales hasta el hallazgo de Minkowski. Sin embargo, la relación causa-efecto fue establecida hasta el año de 1900 por Hutchinson quien dijo "... en el cuerpo de la pituitaria parece que tenemos una especie de centro regulador del crecimiento para todo el cuerpo, cuya alteración en etapas iniciales de la vida producirá el fenómeno de gigantismo y más tarde acromegalia". Para 1921 Evans y Long lograron inducir crecimiento a ratas mediante la inyección de extractos hipofisarios; simultáneamente se reconocieron por primera vez efectos gonadotrópicos. La hipofisectomía como modelo experimental fue introducida por Aschner en 1909, aunque no fue sino hasta 1927 que Smith demostró sus consecuencias en mamíferos. Smith observó que las ratas hipofisectomizadas no podían crecer además de exhibir atrofia de las gonadas, tiroides y suprarrenales y que estos efectos se hacían reversibles mediante la colocación de implantes hipofisarios. Esto había sido anticipado 10 años antes por Allen (1917) quien efectuó

estudios paralelos en renacuajos (larvas de rana) hipofisectomizadas describiendo varias funciones de la hipófisis que involucraban las tres porciones descritas por Smith. Para 1929 Aron y Loeb y Bassett definieron la actividad tirotrópica, en 1933 Collip y col. lograron la extracción de un preparado con acción corticotrópica y en el mismo año Riddle la de prolactina. También en 1933 Fevold y col. publicaron la identidad separada de las gonadotropinas (LH y FSH). Durante los cincuenta y sesenta el desarrollo de técnicas para análisis y purificación de proteínas ayudó a mejorar la calidad de los preparados hormonales empleados en investigaciones biológicas. Así fue posible percibirse que la actividad de la hormona de crecimiento era específica para cada especie, culminando con el primer tratamiento exitoso de un niño con deficiencia en la secreción de hormona de crecimiento con extracto hipofisario humano por Raben en 1958. Por otro lado, el reconocimiento anatómico hecho a principios de 1940 de que el aporte vascular de la hipófisis anterior se hacía con sangre que ya había circulado por capilares de la eminencia media del hipotálamo, hicieron intuir la existencia de un control neuro-humoral. Ahora se sabe que el hipotálamo estimula la secreción de hormonas hipofisarias vía liberación de neurotransmisores que pasan por un circuito portal denominado hipotálamo adenohipofisario. Los miembros de la familia hormonal somatotrópica, hormona de crecimiento (GH), prolactina (PRL), y lactógeno placentario (HPL) son semejantes en estructura y al parecer han surgido como resultado de la evolución de un sólo gen ancestral. Estas hormonas coordinan la distribución de nutrientes en el cuerpo apoyando el crecimiento selectivo y general de diversos tejidos.

Fisiología

La forma principal de hormona de crecimiento (GH) es una sola cadena protéica formada por 191 aminoácidos, que contiene dos puentes disulfuro y un compuesto amino terminal libre. Esta forma de GH se produce biosintéticamente por tecnología de DNA recombinante (ingeniería genética) y se expende en el mercado como GH sintética (Somatropin). Una proteína idéntica pero que contiene metionina amino-terminal se expende como metionil-GH sintética (Somatrem). GH tiene un peso molecular aproximado de 22000 y pueden encontrarse varios isómeros en circulación. Al parecer toda la GH circulante es derivada de un empalme alterno y modificación post-transcripcional codificados por un gen localizado en el cromosoma 17.

La idea de una hormona con capacidad para hacer crecer, surgió de las observaciones clínicas sobre gigantismo y acromegalia y fueron reforzadas por el hallazgo que los extractos hipofisarios de buey al ser inyectados a perros y ratas promovían su crecimiento. Diferentes estudios han dejado ver

que la administración de GH afecta prácticamente todos los órganos y tejidos del cuerpo, con las posibles excepciones del cerebro y el ojo. Los tejidos responden con un aumento proporcional en tamaño acorde al incremento total del peso corporal. El crecimiento óseo se refleja en un aumento de la longitud del cuerpo; la piel y succedáneos crecen, y el músculo esquelético se expande. El crecimiento del timo es considerado como un índice sensible de la acción de GH. En los ganglios linfáticos el estímulo de desarrollo de GH puede alternarse con corticosteroides. GH agranda el hígado y aumenta su proliferación celular, favorece la acumulación de grasa y aumento del peso. También hay un desarrollo atribuible a GH de las gónadas, suprarrenales y tiroides independiente de las hormonas tróficas hipofisarias. En la mayoría de tejidos, GH actúa aumentando el número más que el tamaño de las células. Las respuestas de crecimiento a GH se han estudiado bastante en enanos sobretodo los hipopituitarios con efectos notables. El crecimiento es al principio normalmente proporcionado. Sin embargo, la administración continuada de GH a enanos con hipogonadismo puede producir eunucoidismo clásico (extremidades largas y tronco acortado), debido a que los esteroides sexuales son los responsables de promover el crecimiento de los cuerpos vertebrales. GH provoca también retención de nitrógeno y esta propiedad se iguala con su efecto anabólico. No obstante, dado que sólo 0.3 g/día de nitrógeno son indispensables de retener para apoyo del crecimiento rápido en la pubertad, el balance nitrogenado positivo causado por GH puede ser difícil de medir. De hecho cuando GH se administra en humanos a la dosis de 5-10 mg/día se retienen un total de 3 a 5 gramos de nitrógeno y esto excede por mucho la cantidad requerida para una tasa de crecimiento normal. El destino de este nitrógeno extra es desconocido. GH también aumenta el transporte de aminoácidos al interior de los tejidos y acelera su incorporación a proteínas. Además del nitrógeno, GH promueve la disponibilidad de otros elementos como calcio, fosfatos, magnesio, sodio y potasio. A nivel de tejido conectivo aumenta la síntesis de colágena lo que da como resultado una elevación en los niveles de hidroxiprolina urinaria y un aumento en la síntesis de condroitinsulfato y ácido hialurónico. Un hallazgo reciente es que GH puede imitar los efectos de insulina; además se ha visto que junto con insulina, glucocorticoides, catecolaminas y glucagon influye en la homeostasis de lípidos y carbohidratos. De hecho GH e insulina pueden verse como las mayores influencias anabólicas, con los glucocorticoides y catecolaminas como los principales antagonistas catabólicos. Sin embargo, las cosas no son tan sencillas pues aún se desconoce mucho de esta interacción hormonal. Pero sí ha quedado claro cuando menos que cuando la insulina favorece el aprovechamiento de carbohidratos y su conversión a grasas, GH tiene un efecto opuesto. Así se ha visto que la administración de GH a pacientes diabéticos aumenta los requerimientos

de insulina. Lo mismo acontece a sujetos con tumores productores de GH. Es de interés señalar, que en el mecanismo de acción de GH no se promueve la formación de nucleótidos cíclicos, cambios en el calcio intracelular o cualquier otro mecanismo de transducción de señales. Más bien actúa por medio de intermediarios denominados factores insulinoides de crecimiento (IGF), que son proteínas de aproximadamente 60-70 aminoácidos y que comparten cierta homología entre sí y con insulina. El control de la secreción de GH a nivel del sistema nervioso central se efectúa en forma alterna por una sustancia estimuladora (GHRH) y otra inhibidora (somatostatina). Además de drogas, neurotransmisores, metabolitos y otros estímulos, la insulina es un regulador poderoso de la secreción de GH, ya que la hipoglucemia inducida con insulina puede elevar hasta 10 veces las cifras basales de GH circulante.

Aspectos farmacológicos

Hasta mediados de 1985 la mayoría de hormonas del crecimiento utilizadas en los Estados Unidos provenían de cadáveres humanos y eran distribuidas por la Agencia Nacional de la Pituitaria de los Institutos Nacionales de Salud. Este procedimiento fue suspendido después de que tres individuos que habían recibido GH durante los años sesenta y setenta desarrollaron una enfermedad neurodegenerativa fatal (enf. de Creutzfeldt-Jakob) causada por un virus difícil de detectar en las preparaciones de GH. La súbita falta de GH aceleró el que fuesen aprobados a mediados de 1985 los preparados obtenidos por ingeniería genética como metionil-GH (Somatrem) y más tarde en 1987 una GH recombinante menos inmunogénica (Somatropin). El Somatrem inyectable (Protropin) se surte en viales con 5 mg de polvo liofilizado (aproximadamente 10 UI) para solución.

GH se administra por vía intramuscular a la dosis de 0.06 a 0.1 mg/kg tres veces a la semana. La concentración máxima en plasma se alcanza de 2 a 6 horas después de su administración; la vida media es de 20 a 30 minutos. Su acción puede prolongarse vía la elevación de los niveles de IGF-1 hasta por 20 horas. GH se degrada en hígado, riñón y tejidos periféricos. Su aplicación subcutánea es igual de eficiente que IM lo que facilita su autoadministración. El esquema óptimo de tratamiento no ha sido establecido. Hasta 1985 el tratamiento con GH se había reservado para niños con deficiencias importantes en el crecimiento y la selección de candidatos debía ser hecha por especialistas. Recientemente se han investigado efectos de GH para el tratamiento de quemaduras, síndromes de mala absorción, osteoporosis, fracturas y para promover la longevidad, con resultados muy estimulantes. Por sus ventajas aparentes se ha tendido a abusar de GH, particularmente atletas que desean ver aumentada su masa muscular y reducida la grasa corporal,

en niños cuyos padres quieren que se vean altos sin tomarse en cuenta aspectos genéticos, afectivos o nutricionales. El panorama médico para el empleo de GH es de optimismo, pero aun

se requiere de información antes que precipitarse al muy humano "potencial de acción" sirve para todo y para nada.



Biblioteca Histórica en la Academia Nacional de Medicina y el señor Alejandro Moreno, bibliotecario de la misma (1992)