

# Revisión bibliográfica

## Ensayo preliminar de un sistema programable implantable para administración de insulina

C.D. Saudek y cols. N Engl J Med 1989; 321: 574-579.

Los autores llevaron a cabo un estudio para determinar si un sistema de administración de insulina implantable, el sistema de medicación implantable programable (PIMS), podría usarse para tratar pacientes con diabetes insulino dependiente. Se han realizado varios intentos para utilizar bombas de insulina implantables a principios de los 80, y recientemente se ha llevado a cabo un ensayo multicéntrico en Europa, sin embargo no ha habido ningún ensayo a largo plazo de aparatos programables con dosis variable. Los principales obstáculos incluyen la precipitación de insulina dentro de la bomba o el catéter, una batería de corta duración, erosiones en la piel y una elevada tasa de fallos mecánicos.

El PIMS es un sistema programable de administración de insulina de circuito abierto y dosis variable, que inyecta pulsos de insulina al espacio peritoneal. La frecuencia de los pulsos y por tanto el flujo son controlados por el paciente mediante un transmisor externo.

18 pacientes recibieron insulina mediante el PIMS durante un período entre 4 a 25 meses (18 de media). Se consiguió y mantuvo un buen control de glucemia durante el tratamiento (niveles de glucemia medios de 7,3 mmol/l; niveles de glicohemoglobina medios de 8% [el límite superior de la normalidad es 7,5%]) con reducción significativa en las fluctuaciones de la glucemia.

No se presentaron complicaciones cutá-

neas o quirúrgicas, episodios severos de hipoglucemia, ni casos de cetoacidosis. Una bomba tuvo que ser sustituida por un defecto de fabricación, y cuatro pacientes presentaron obstrucciones del catéter por encapsulación en el tejido peritoneal; dos fueron retirados del estudio y en los otros dos, los aparatos pudieron ser reparados. El 78% de los catéteres funcionaban correctamente pasados 1,5 años.

El reservorio se rellenaba por vía transcutánea cada dos meses con una preparación de insulina humana estabilizada con un surfactante conteniendo 400 U/ml.

Los autores concluyen en este estudio piloto que la administración de insulina mediante el PIMS es factible durante períodos de hasta 2 años, sin embargo se necesitan más estudios para valorar si el PIMS controla mejor la glucemia que otras formas de administración de insulina y cual es el papel que las bombas de infusión deberían jugar en el tratamiento regular de pacientes con DMID.

D. Portela

## Cambios en el reflejo tusígeno tras tratamiento con enalapril y ramipril

J.R. McEwan y cols. Br Med J 1989; 299: 13-16.

Este es el primer estudio prospectivo, randomizado, a doble ciego, con placebo, para valorar si dos potentes inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), el enalapril y ramipril (todavía en fase de ensayo clínico) provocaban cambios en la sensibilidad del reflejo tusígeno o tos sintomática en pacientes con hipertensión.

Varios trabajos han señalado la tos como un efecto colateral no frecuente asociado con el tratamiento con inhibidores de la ECA. La incidencia estimada podría estar entre el 1 y el 14%.

Se valoraron 20 pacientes (nueve hombres y once mujeres) que precisaban inhibido-

res de la ECA para controlar su hipertensión. Todos los pacientes recibieron 10 mg de enalapril o 10 mg de ramipril o placebo diarios durante una semana de modo aleatorio, manteniendo entre cada período de tratamiento, al menos una semana de descanso. Para valorar la sensibilidad de reflejo tusígeno los pacientes inhalaban diversas concentraciones de una solución de capsaicin, de modo aleatorio. El capsaicin estimula fibras sensitivas desmielinizadas tipo C, presentes en la pared de las vías aéreas.

Los resultados se analizaron en base a la medida de las dosis de capsaicin necesarias para provocar dos o más y cinco o más golpes de tos para desarrollar tos sintomática.

Se registraron tensión arterial, tos sintomática, y la sensibilidad del reflejo tusígeno al principio del estudio, así como antes y al final de cada período de tratamiento. Las concentraciones de urea y creatinina y la actividad de la ECA se midieron al principio y al final de cada período de tratamiento.

Ningún paciente refirió tos mientras tomaban el placebo, aunque sí lo hicieron 3 mujeres mientras tomaban tanto enalapril como ramipril. Estas 3 pacientes presentaron además una sensibilidad normal al capsaicin después del tratamiento con placebo, pero considerablemente elevada tras el tratamiento con enalapril o ramipril. Los autores concluyen que ambos inhibidores de la ECA incrementan de un modo apreciable la sensibilidad del reflejo tusígeno en los pacientes que refieren tos durante el tratamiento, pero no parece ser así en los demás pacientes que toman dichos fármacos. Es interesante señalar además que en este estudio todos los pacientes que presentaron tos fueron mujeres; las mujeres constituyen dos tercios de los casos publicados de tos durante el tratamiento con inhibidores de la ECA.

De todas formas, se necesitan más estudios para valorar mejor los cambios en el reflejo tusígeno con los diferentes inhibidores de la ECA, así como otros factores fisiopatológicos, farmacocinéticos y de acceso del fármaco a los tejidos. No hay to-

avía evidencias de que el síntoma señalado sea dosis dependiente.

La tos provocada por este tratamiento puede adquirir una importancia creciente según la prescripción de estos fármacos se vaya generalizando.

D. Portela

### **Ensayo aleatorio comparando ticlopidina con aspirina en la prevención del ictus en pacientes de alto riesgo**

W.K. Hass y cols. N Engl J Med 1989; 321: 501-507.

Los tratamientos actuales para la prevención del ictus en pacientes de alto riesgo incluyen: cirugía vascular, anticoagulantes y fármacos antiagregantes plaquetarios. Dos estudios randomizados de endarterectomía carotídea, no han demostrado una reducción significativa en la morbilidad y mortalidad de origen vascular, y las intervenciones de by-pass extracraneal-intracraneal no ha demostrado beneficio alguno. El valor de los anticoagulantes en la prevención del ictus en pacientes con aterosclerosis no ha sido probado. El dipiridamol no parece ser de valor en la prevención primaria del ictus.

Numerosos ensayos clínicos han valorado los efectos de la aspirina en pacientes con accidentes isquémicos cerebrales. El beneficio global en la reducción de problemas cardiovasculares o cerebrovasculares mayores se ha estimado en el 22%, pero su valor en la profilaxis del ictus, especialmente en mujeres todavía es discutida. La ticlopidina es un nuevo antiagregante plaquetario que actúa principalmente como inhibidor de la vía del adenosín difosfato en la agregación plaquetaria.

Para valorar la utilidad de la ticlopidina en la profilaxis del ictus o muerte en pacientes de alto riesgo, los autores llevaron a cabo un estudio aleatorio comparando la ticlopidina y aspirina; la dosis de la prime-

ra fue determinada en base a ensayos previos y estudios de agregación plaquetaria entre voluntarios normales; se utilizó una dosis de 1.300 mg de aspirina diarios como control, dicha dosis es la única aceptada actualmente en Norte América y Canadá para la profilaxis del ictus en hombres.

La medicación fue administrada a 3.069 pacientes con isquemia cerebral transitoria reciente o focal persistente leve o isquemia retiniana. El seguimiento duró de 2 a 6 años.

La tasa a los 3 años de ictus no fatal o muerte por cualquier causa fue del 17% para la ticlopidina y del 19% para la aspirina, lo cual representa una reducción del riesgo del 12% con ticlopidina. Las tasas del ictus fatal y no fatal a los 3 años fueron del 10% para la ticlopidina y del 13% para la aspirina, con una reducción del riesgo del 21% con ticlopidina. Dicho fármaco fue más efectivo en ambos sexos, y el tipo de ictus y severidad fueron similares en ambos fármacos.

Los efectos adversos de la aspirina incluyeron: diarrea (10%), rash (5,5%), úlcera péptica (3%), gastritis (2%) y sangrado gastrointestinal (1%). Con ticlopidina se observó: diarrea (20%), rash cutáneo (14%) y neutropenia severa pero reversible (menos del 1%); los episodios de neutropenia severa se produjeron durante los 3 primeros meses de tratamiento. El aumento medio del nivel de colesterol total fue del 9% con ticlopidina y 2% con aspirina.

Los autores concluyen que la ticlopidina fue más efectiva que la aspirina en la profilaxis del ictus en el grupo estudiado, observándose los efectos beneficiosos tanto en mujeres como hombres, aunque los riesgos de efectos secundarios fueron mayores.

D. Portela

## Adicciones

Con este título acaba de aparecer el primer número de una revista de *Socidrogalcohol*. Una asociación de ámbito nacional que preside un psiquiatra valenciano, Miguel Angel Torres Hernández y de la que es primer vicepresidente un mallorquín, nuestro admirado compañero el doctor Amador Calafat Far. Quien, a la vez, es el director de *Adicciones*, editada, en su totalidad, en Palma de Mallorca.

Esta vinculación de la nueva revista a nuestra Isla sería ya motivo suficiente para que señalaríamos con alegría su salida a la luz. Mas hay que añadir, en su honor, otras favorables y muy meritorias circunstancias. *Adicciones* aborda en sus páginas iniciales temas tan fascinantes como el porqué de las recaídas de los alcohólicos, la historia interminable de los heroinómanos, los factores de protección del consumo de drogas en la adolescencia, la prevención de su uso en los escolares, la opinión de los estudiantes no universitarios de Pontevedra sobre los estupefacientes. La revista, pulcramente impresa, está redactada en lengua castellana y lleva unos resúmenes en inglés. Tiene una tirada de 4.500 ejemplares. Colaboran en ella psiquiatras, psicólogos, sociólogos, educadores, de todas las Comunidades Autónomas del país.

Su empeño, pues, no puede ser más ambicioso y loable. Felicitamos cordialmente al doctor Calafat, alma del ilusionado proyecto y, ni que decir tiene, deseamos a la novel publicación una larga y fructífera singladura.

Jose M.R. Tejerina