

Dr. Luis O. J. Colombato (1920-1996)

El 28 de diciembre último murió Luis O. J. Colombato, quien fuera en numerosas oportunidades juez de trabajos presentados a esta Revista. Había nacido en 1920 en Alta Italia, La Pampa, de donde vino a Buenos Aires para cursar sus estudios secundarios, afincándose definitivamente. Para quienes tuvimos la oportunidad de conocerlo, la evocación surge prioritariamente del afecto, aunque lo consideremos uno de los gastroenterólogos más importantes de la Argentina con una frondosa trayectoria académica. Lo sentimos como un maestro afable y sabio, que enseñaba con sencillez, casi sin quererlo, con una lógica clínica contundente, apoyada en su gran experiencia, su inteligencia y su inagotable capacidad de estudio. Y que transmitía más que conocimientos médicos. Sus pasiones cotidianas, como el jazz y el fútbol, facilitaban un diálogo siempre atractivo y dinámico. El tiempo y la energía dedicados a su vida familiar configuraban una personalidad especialmente íntegra. Recordamos que el año pasado, en oportunidad de concurrir a una clínica llamada en consulta, alguien comentó "está el "Viejo" Colombato viendo un enfermo en Terapia". Cuando terminó el examen del paciente, el círculo que escuchaba sus comentarios era de doce o quince colegas. Aún algunos residentes que sin conocerlo, sabían por tradición oral que a Colombato valía la pena conocerlo, verlo trabajar y escucharlo.

Fue discípulo de Padilla y luego por muchos años de Marcelo Royer, trabajó en París y Marsella con Millormand, Caroli y Sarles. Fundó el "Club del Páncreas". Desarrolló una intensa tarea profesional en el Instituto Bonorino Udaondo, en el Instituto Nacional de la Salud y por fin en el Pol. Prof. A. Posadas, donde se jubiló en 1986, aunque continuó asistiendo como consultor honorario hasta su muerte. Fue Presidente de la Sociedad Argentina de Gastroenterología (1971) y publicó numerosos trabajos de investigación clínica y experimental predominantemente vinculados al páncreas, en las revistas más prestigiosas del mundo.

Creemos que siempre disfrutó del trabajo Clínico, la lectura y la discusión clínica. Aún conociendo claramente el tenor de su enfermedad, siguió trabajando y atendió su consultorio literalmente hasta el último día de su vida.

El Comité de Redacción

Efecto agudo del lorazepam en los músculos respiratorios en los pacientes con EPOC estable

Hemos leído con gran interés el artículo de Jolly *et al* y las interesantes conclusiones a las que arriban sus autores. Algunos datos sobre la farmacología del lorazepam y el diseño del ensayo merecen ser comentados.

En el estudio se administró agudamente lorazepam (1,5 o 2 mg, sublingual, según el peso) a un grupo de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y se evaluó un conjunto de variables ventilatorias como forma de estimar el efecto de esta droga sobre la función de los músculos respiratorios. Como los autores claramente señalan, subyace en el objetivo el clásico efecto relajante muscular de las benzodiazepinas, que es característico de la mayoría de las drogas de esta familia, incluyendo el lorazepam.

Es lamentable que no se mencione la fuente ni la forma farmacéutica de lorazepam que utilizaron, aunque probablemente hayan sido los comprimidos para vía sublingual de Trapax^{NR}, únicos existentes para venta al público en nuestro mercado para esa vía según el Manual Farmacéutico, cuya presentación es de 1 mg o de 2 mg. Esto lleva a definir cómo se administró la dosis de 1,5 mg, importante si uno considera el grado de imprecisión que acarrea el fraccionamiento. Si se tratara de una formulación especialmente preparada para el estudio, debería ser mencionado.

En Material y métodos, al justificar la elección de la vía sublingual, se menciona la "variabilidad

farmacocinética de la vía oral". Las benzodiazepinas en general, y el lorazepam en particular, no presentan inconvenientes desde el punto de vista de la absorción luego de su administración por vía oral. Por ejemplo, la biodisponibilidad de lorazepam luego de su administración oral es de $93 \pm 10\%$. Hace ya varios años, en un estudio cruzado comparando lorazepam oral vs sublingual, en dosis de 3 mg/d, durante siete días, en pacientes ansiosos en Canadá, se encontró que no existían diferencias entre ambas vías en ninguno de los parámetros farmacocinéticos evaluados, incluyendo vida media de eliminación, área bajo la curva concentración-tiempo, pico de concentración plasmática y tiempo del pico². De hecho, Canadá es uno de los países desarrollados donde se expende lorazepam en formulaciones para uso sublingual, a diferencia por ejemplo de EE.UU. Aunque la vía sublingual no presenta ventajas farmacocinéticas sobre la oral, es difícil cuantificar la cantidad de droga que es absorbida efectivamente por vía sublingual y la que lo hace por vía gastrointestinal después de ser deglutida.

Respecto de la aparición de efectos indeseables, era totalmente previsible la aparición de somnolencia como efecto colateral en 5 de los 9 pacientes, sobre todo teniendo en cuenta que se administraron las dosis hipotéticas convencionales de lorazepam (2 a 4 mg en una única toma) en pacientes sin patología concomitante y el límite superior de dosis hipnótica en pacientes debilitados (el caso de los pacientes en estudio).

La información sobre algunas características importantes de los pacientes es escasa: se desconocen sus edades, su peso (seguramente algunos mayores de 60 kg y otros menores, ya que ése fue el criterio de estratificación) y por lo tanto cuántos recibieron cada dosis, así como la frecuencia de cada una de las medicaciones concomitantes, que no se suspendieron. El dato de edad es importante, ya que la recomendación de dosis en ancianos y pacientes debilitados es la mitad de la correspondiente a la población general. Dado que el número de individuos fue pequeño, surgen algunos interrogantes con respecto al diseño del estudio. ¿Cuáles eran las previsiones en términos de significación y potencia que se elaboraron? ¿Era un estudio inicialmente previsto para 9 pacientes o fue interrumpido, y en este caso, cuál fue la causa? Dado que los dos estu-

dios funcionales fueron realizados en un intervalo aparentemente muy corto de tiempo ("antes y una hora después de la administración de lorazepam sublingual"), en una secuencia fija, es probable que exista efecto de arrastre del primero sobre el segundo. Probablemente hubiera sido preferible hacer los estudios en días diferentes, cambiando el orden (algunos pacientes primero el estudio sin lorazepam y en otros a la inversa), máxime teniendo en cuenta el pequeño número.

Sin embargo, el aspecto más llamativo del trabajo es su objetivo, que según declaran los autores, fue valorar los efectos de las benzodiazepinas sobre la función de los músculos respiratorios de pacientes con EPOC avanzada. La primera pregunta que surge es si el estudio fue aprobado por un comité de ética (no un comité de docencia e investigación) o por lo menos qué tipo de consideraciones éticas se realizaron. Como claramente mencionan los autores en la discusión, el lorazepam indujo en estos pacientes, "...como era de esperar, una disminución del estímulo ventilatorio central demostrada por una caída significativa de la ventilación por minuto." En los libros de texto de farmacología como el clásico Goodman & Gilman's³, al analizar el efecto de las benzodiazepinas sobre la respiración, se menciona qué dosis hipnóticas de benzodiazepinas pueden afectar adversamente el control de los músculos respiratorios superiores o disminuir la respuesta ventilatoria al CO₂ y, textualmente, "Este último efecto puede ser suficiente para causar hipoventilación e hipoxemia en algunos pacientes con EPOC severa..." y, en el mismo capítulo, "Aunque la sobredosis con una benzodiazepina raramente causa depresión cardiovascular o respiratoria severas, dosis terapéuticas pueden comprometer adicionalmente la respiración en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o apnea obstructiva del sueño". En base a esto, es probablemente cuestionable desde el punto de vista ético la realización del ensayo en pacientes con EPOC avanzada, ya que el objetivo era aparentemente demostrar que las benzodiazepinas, y en particular el lorazepam, disminuyen la fuerza de los músculos accesorios de la respiración y el diafragma. Una segunda pregunta íntimamente vinculada a estas consideraciones es si se advirtió a los pacientes acerca del riesgo de hipoventilación cuan-

do se solicitó su consentimiento, que lamentablemente fue oral.

Uno de los pilares éticos de cualquier investigación es el principio de beneficencia, que incluye la necesidad de no dañar al paciente, llevando al máximo los beneficios y al mínimo los riesgos. ¿Cuánto tiempo se dedicó a explicar al paciente "las características del estudio"? Habitualmente, el consentimiento no es la mera aceptación de participar, sino el resultado de un proceso donde el paciente recibe un cúmulo de información sobre riesgos y posibles beneficios y, en base a ella, medita y decide participar o no. ¿Cuál era el posible beneficio de la investigación que se planteó a los pacientes? En EE. UU., donde existe un organismo especializado, la Oficina para la Prevención de los Riesgos de la Investigación, ésta autoriza a los comités de revisión institucional involucra sólo riesgo mínimo para el paciente, entendiéndose por mínimo que la probabilidad y magnitud de peligro o desconfor no es superior a la encontrada en la vida cotidiana o durante la realización de exámenes físicos o psicológicos de rutina. Claramente, no es el caso de administrar una dosis estándar de lorazepam a pacientes con EPOC avanzada.

El interés académico es uno de los motores de la investigación biomédica pero debe estar subordinado a reglas éticas y científicas. Probablemente el conocimiento que motivó el interés de los autores se podría haber obtenido en otros modelos, desde animales hasta eventualmente voluntarios sanos. A nuestro juicio, un ensayo como el realizado sólo habría sido razonable si su objetivo hubiera sido lograr un beneficio terapéutico para los pacientes con EPOC o al menos un subgrupo de ellos. En este caso en particular, no surge en forma evidente la utilidad de lorazepam en el grupo en estudio.

Fernando Colmenero, Sandra B. Corazza

Segunda Cátedra de Farmacología,
Facultad de Medicina, UBA, Paraguay 2155,
1121 Buenos Aires

2. Spenard J, Caille G, de Montigny C., Vezina M, Ouellette J, Lariviere L, Trudel F. Placebo-controlled comparative study of the anxiolytic activity and of the pharmacokinetics of oral and sublingual lorazepam in generalized anxiety. *Biopharm Drug Dispos* 1988; 9: 457-64.
3. Hobbs WR, Rall TW, Verdoom TA. Hypnotics and sedatives; ethanol. In: Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics, Hardman JG, et al (eds), 9th edition, New York: McGraw-Hill, 1996; 361-96.

- - -

Agradecemos a los Dres. Colmenero y Corazza el interés puesto en la lectura de nuestro trabajo. En su carta se formulan consideraciones acerca de la metodología empleada y del objetivo perseguido y se vierten opiniones acerca de aspectos éticos.

En lo metodológico aclaramos que para obtener 0,5 mg se fraccionó al medio el comprimido de lorazepam de 1 mg. En su momento creímos, y en realidad aún lo creemos, que tal fraccionamiento no introduce una importante imprecisión en la dosis administrada. Con respecto a la vía utilizada agradecemos su aporte en el sentido que probablemente se obtendrían los mismos resultados empleando la vía oral.

En lo referente al uso de benzodiazepinas deseamos comentar que: 1) la existencia de EPOC estable no se señala como contraindicación para el uso de benzodiazepinas. En guías recientes para la asistencia de estos pacientes¹ se minimizan sus efectos depresores en los casos leves o moderados y sólo se mencionan, en especial durante el sueño, para los casos severos. 2) que el rango de dosis recomendada es de 2 a 4 mg, sin que existan especiales razones para considerar a todos estos pacientes como "debilitados". 3) Qué, aun haciéndolo, se recomienda en los pacientes debilitados no exceder los 2 mg y nosotros no los excedimos.

Con respecto al número reducido de pacientes, esto podría haber sido una fuente de error de tipo β –no detectar diferencias que en realidad existen– pero dado que nosotros encontramos diferencias significativas, creemos que el número de pacientes no debe inquietarnos.

En lo que hace a realizar las dos series de pruebas en días diferentes o en el mismo día, optamos por esto último para minimizar la posible influencia de las variaciones que estos pacientes presentan en sus pruebas funcionales.

1. Jolly E, Aguirre L, Jorge E, Luna C. Efecto agudo del lorazepam sobre los músculos respiratorios de los pacientes con EPOC estable. *Medicina (Buenos Aires)* 1996; 56: 472-8.

Deseamos aclarar que con la expresión "músculos respiratorios" nos referimos, como es habitual, al diafragma y otros músculos esqueléticos que, por generar presión negativa endotorácica, promueven el ingreso de aire al tórax, y no a los músculos de las vías aéreas ni de la faringe. Creemos que esta aclaración es pertinente ya que, al comentar nuestro *objetivo* los doctores Colmenero y Corazza realizan una traducción poco feliz de Goodman & Gilman, que textualmente dice: "hypnotic doses of benzodiazepines may worsen sleep-related breathing disorders by adversely affecting the control of the upper airway muscles or by decreasing the ventilatory response to CO₂", que, como puede verse, se refiere a los músculos de la vía aérea alta y en el contexto de los trastornos respiratorios durante el sueño, un tema claramente alejado del que nos ocupa. Es justamente la ausencia de toda mención a un efecto directo de las benzodiazepinas sobre los músculos respiratorios, al margen de su efecto sobre el SNC, lo que, en nuestra opinión, avaló el objetivo de estudiar tales posibles efectos.

Con referencia a las respetables opiniones éticas que los doctores Colmenero y Corazza vierten en su carta deseamos señalar que en un país donde el medicamento más vendido es una benzodiazepina, consumida indiscretamente por individuos sanos y enfermos, nosotros administramos una dosis terapéutica de lorazepam a pacientes ambulatorios en quienes no está contraindicada.

Enrique Jolly, Laura Aguirre, Elisabet Jorge,
Carlos Luna

División Neumonología, Hospital de Clínicas
José de San Martín, Avda. Córdoba 2461, 1120
Buenos Aires

1. American Thoracic Society. Standards for the Diagnosis and Care of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: S77-S120.

Gangliósidos exógenos y síndrome de Guillain-Barré

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) es la causa más frecuente de debilidad muscular generalizada, con una frecuencia de 0,6-1,9/100.000. Es

una polineuropatía subaguda desmielinizante inflamatoria que puede llevar a una cuadriparexia severa, y requiere respiración asistida en cerca del 20% de los casos. Aunque la recuperación funcional es habitual, 15% de los pacientes pueden tener déficit residual. En su patogenia se encuentran involucrados mecanismos inmunomedios secundarios, como respuesta aberrante a infecciones precipitantes o a otros estímulos inmunogénicos. En los últimos años se ha comenzado a comunicar la asociación de SGB con el uso terapéutico de gangliósidos. Se presentan dos casos relacionables:

Caso 1: Paciente JCA, 59 años, sexo masculino, con antecedentes de hipercolesterolemia, tabaquismo y diabetes tipo II, que ingresa por pérdida de fuerza progresiva en los cuatro miembros. Un mes antes del ingreso, por claudicación del miembro inferior derecho en la marcha (un estudio ecográfico posterior mostraría su origen vascular), había comenzado tratamiento con gangliósidos de corteza cerebral de bovinos (última dosis doce días antes). Al examen clínico se encontraba lúcido, con debilidad muscular que comprometía los cuatro miembros, arreflexia, sin déficit sensitivo. El laboratorio no tenía alteraciones metabólicas significativas, un líquido cefalorraquídeo con hiperproteinorraquia sin pleocitosis. El electromiograma mostró una polineuropatía de cuatro miembros de tipo primariamente desmielinizante. Se realizó tratamiento con inmunoglobulina endovenosa (IgIV) con mejoría clínica. El paciente fue rehabilitado, estando asintomático a dos años del episodio.

Caso 2: Paciente JCM, 56 años, de sexo masculino, obeso, hipertenso, diabético tipo II, con síndrome varicoso, en tratamiento con gangliósidos desde 30 días antes del ingreso por dolor en miembro superior izquierdo, a punto de partida del omóplato, con irradiación de tipo radicular, con franca exacerbación con el movimiento, de varios meses de evolución. Comienza siete días antes de la internación con dolor y parestesias en miembros inferiores, disminución de la fuerza muscular en los cuatro miembros, a predominio de miembros superiores, con hipo/arreflexia. Un examen del líquido cefalorraquídeo al séptimo día de evolución fue normal para proteínas. Un electromiograma mostró una neuropatía severa de cuatro miembros de tipo axónico con des-

mielinización secundaria. Evoluciona con dificultad respiratoria, debiendo ser controlado en un servicio de Terapia Intensiva. Recibió tratamiento con IgIV con mejoría clínica. Se encuentra actualmente en rehabilitación.

Comentarios

En el SGB el fenómeno autoinmunitario es relacionable en alrededor de 2/3 de los casos con historia reciente de enfermedades infecciosas, siendo los agentes etiológicos más frecuentes virus (herpes virus, especialmente citomegalovirus y Epstein Barr, HIV y vacunas virales) o bacterianas (gastroenteritis causada por el *Campylobacter jejuni* serotipo 19, el cual ha sido encontrado en las heces del 10 al 20% de los pacientes con SGB) las cuales comúnmente preceden al desarrollo de la neuropatía, con un intervalo variable (menor de 6 semanas). Entre la primera y tercera semana se produciría una respuesta inmune aberrante dirigida contra los componentes del nervio periférico (célula de Schwann y/o axón), comprometiendo tanto la inmunidad humoral como celular. Existe una heterogénea propuesta de mecanismos patogénicos, tales como la similitud molecular (entre epítopos de los agentes infecciosos y las fibras nerviosas), presencia de epítopos glicoconjungados, y mediación de anticuerpos y complemento. Si bien la forma principal de SGB descripto en la literatura es primariamente axonal, Illa et al¹ describieron siete pacientes con SGB post-gangliósidos en los que encontraron: velocidad de conducción motora anormal (1/7), prolongación de las latencias distales motoras (2/7) y bloqueo parcial de la conducción motora (4/7), todos éstos, signos electromiográficos sugestivos de desmielinización. En nuestro segundo caso la desmielinización es secundaria al severo daño axonal.

El uso de gangliósidos exógenos para diferentes enfermedades neurológicas tiene difusión mundial. Sin embargo la seguridad de los mismos ha sido cuestionada. En Alemania el reporte de seis casos de SGB motivó el retiro del mercado en 1989². Figueras y col. en España, y Landi y col. en Italia describieron 17 y 24 casos respec-

tivamente de SGB después de la administración de gangliósidos^{3, 4}. Raschetti y col.⁵ en 1995 mostraron en un estudio epidemiológico realizado en Italia la asociación entre SGB y la terapia con gangliósidos, proponiendo un rol de las preparaciones con gangliósidos en la patogénesis del SGB.

Todos estos datos han motivado una fuerte controversia⁶.

Nuestros pacientes no tenían antecedentes de enfermedades neurológicas, vacunaciones ni cuadros infecciosos previos. Presentaron luego de la inyección de gangliósidos, indicados por síntomas no atribuibles a pródromos, cuadros compatibles con SGB con respuesta favorable a la inmunglobulina endovenosa. No se realizaron determinaciones serológicas de anticuerpos antigangliósidos (anti GM1 y anti-asialo GM1), que hubieran sido de importancia, y cuya relación merecerá observación.

La asociación entre SGB y gangliósidos aún no está definitivamente comprobada, la escasa población que desarrolla el SGB dejan dudas sobre su relación patogénica.

Estos hallazgos sugieren la necesidad de efectuar estudios prospectivos o de vigilancia para evaluar la relación entre la administración de gangliósidos y SGB.

Alberto O. Orden, José L. Presas

Alfredo Bufano 2423, 1416 Buenos Aires

1. Illa I, Ortiz N, Gallard E, et al. Acute axonal Guillain-Barré syndrome with IgG antibodies against motor axons following parenteral gangliosides. *Ann Neurol* 1995; 38: 218-24.
2. Schonhofer PS. Guillain-Barré syndrome and parenteral gangliosides. *Lancet* 1991; 338: 757.
3. Figueras A, Morales-Olivas FJ, Capella D, et al. Bovine gangliosides and acute motor polyneuropathy. *BMJ* 1992; 305: 1330-1.
4. Landi G, D'Alessandro R, Curro Dossi, et al. Guillain-Barré syndrome after exogenous gangliosides in Italy. *BMJ* 1993; 30: 1463-4.
5. Raschetti R, Maggini M, Popoli P, et al. Gangliosides and Guillain-Barré syndrome. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 1399-405.
6. Hughes RAC, Gregson NA. Gangliosides in neurological diseases. *BMJ* 1993; 306: 1271.