

CARTAS AL COMITE DE REDACCION**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 llamado 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 lo 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 primer 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 que dosis hipnóticas de benzodiazepinas pueden afectar adversamente el control de los músculos respiratorios superiores o disminuir la respuesta ventilatoria al CO_2 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 disconfor 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

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.

2. Spenard J, Caille G, de Montigny C., Vezina M, Ouellette J, Larivière 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, Verdoorn 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.