

Existe en estos momentos una gran polémica sobre la difusión de los desfibriladores automáticos, dispositivos que pueden ser utilizados por personal no médico con mínimo entrenamiento⁶; no obstante, quizá este último procedimiento no aumente tanto las cifras de supervivencia⁷, como podría pensarse *a priori*. Los sistemas de atención a los PCR en España siguen siendo en la actualidad poco homogéneos, lo que ocasiona resultados bien diferentes entre ellos. Mientras no se mejoren los tiempos de atención, como se muestra en estos dos estudios, los resultados serán mediocres.

Francisco Epelde^a y Salvador Quintana^b

^aServicio de Urgencias y ^bUnidad de Cuidados Intensivos. Hospital Mútua de Terrassa. Barcelona.

1. Martín-Castro C, Bravo M, Navarro-Pérez P, Mellado F. Supervivencia y calidad de vida en la parada cardiorrespiratoria extrahospitalaria. Med Clin (Barc) 1999; 113: 121-123.
2. García-Guasch R, Castillo J. Parada cardiorrespiratoria. ¿Y después qué? Med Clin (Barc) 1999; 113: 132-133.
3. Cummins RO, Chamberlain DA, Abramson NS, Allen M, Baskett PJ, Becker L et al. Recommended guidelines for uniform reporting of data from out-of-hospital cardiac arrest: the Utstein style. Circulation 1991; 84: 960-975.
4. Kouwenhoven WB, Jude JR, Knickerbocker GC. Closed-chest cardiac massage. JAMA. 1960; 173: 1064-1067.
5. Mitchell RG, Brady W, Guly UM, Pirallo RG, Robertson CE. Comparison of two emergency response systems and their effect on survival from out of hospital cardiac arrest. Resuscitation 1997; 35: 225-229.
6. Bossaert L, Handley A, Marsden A, Arntz R, Chamberlain D, Ekström L et al. European Resuscitation Council guidelines for the use of automated external defibrillators by EMS providers and first responders. Resuscitation 1998; 37: 91-94.
7. Sweeney TA, Runge JW, Gibbs MA, Raymond JM, Schefermeyer RW, Norton HJ et al. EMT defibrillators does not increase survival from sudden cardiac death in a two-tiered urban sub-urban EMS system. Ann Emerg Med 1998; 31: 234-240.

Poliarteritis nudosa, ciclofosfamida y fibrosis intersticial difusa pulmonar

Poliarteritis nudosa; Ciclofosfamida; Fibrosis pulmonar.

Sr. Director: En la Conferencia Clinicopatológica número 120-1999 de la Revista¹ se describe a un varón de 86 años, diagnosticado 10 años antes de poliarteritis nudosa (que se trató durante 4 años con glucocorticoides y ciclofosfamida), en quien tras 6 años de aparente estabilidad se identificaron finalmente imágenes pulmonares bilaterales coincidiendo con insuficiencia respiratoria progresiva. La autopsia demostró fibrosis intersticial difusa pulmonar (FIDP), junto a daño alveolar difuso, actividad focal de vasculitis y pleuritis aguda. Aunque la ciclofosfamida (CF) ha sido administrada como coadyuvante de los glucocorticoides en el tratamiento de ciertos pacientes con FIDP (idiopática² o secundaria a algunos fármacos neumotóxicos³), paradójicamente diversos estudios experimentales en ratas han puesto de manifiesto la aparición de la propia FIDP tras la inyección intraperitoneal de CF^{4,5}. En el terreno clínico, esta hipotética toxicidad pulmonar inducida por CF puede ser difícil de identificar debido a diferentes dosis y vías de administración, además de la presencia de numerosos factores de confusión, como el uso

concomitante de otros citostáticos, ciertas infecciones oportunistas, neoplasias pulmonares metacrónicas, neumonitis por radiación y toxicidad por oxígeno. No obstante, en una revisión retrospectiva de pacientes tratados con CF en la Clínica Mayo⁶, se sugieren dos patrones de toxicidad pulmonar: *a)* neumonitis precoz, que desaparece al suspender el fármaco, y *b)* neumonitis tardía, tipo FIDP progresiva con algunas peculiaridades como engrosamiento pleural bilateral, que no responde a la suspensión del citostático ni al tratamiento adicional con glucocorticoides.

A pesar de que en el diagnóstico diferencial, tanto clínico como patológico, no se menciona en absoluto este interrogante, seguramente alguien podría preguntarse si no ha podido haber alguna relación etiopatogénica, siquiera parcial, entre los 4 años de tratamiento con CF y la aparición tardía de FIDP en el paciente en cuestión.

Vicente Mera

Servicio de Medicina Interna. Clínica Benidorm. Benidorm. Alicante.

1. Bosch X, Ramírez J. Imágenes pulmonares bilaterales e insuficiencia respiratoria en un varón de 86 años con poliarteritis nudosa. Med Clin (Barc) 1999; 113: 189-197.
2. Kolb M, Kirschner J, Riedel W, Wirtz H, Schmidt M. Cyclophosphamide pulse therapy in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J 1998; 12: 1409-1414.
3. Suwa A, Hirakata M, Satoh S, Mimori T, Utsumi K, Inada S. Rheumatoid arthritis associated with methotrexate-induced pneumonitis: improvement with i.v. cyclophosphamide therapy. Clin Exp Rheumatol 1999; 17: 355-358.
4. Lee YC, Kehrler JP. Increased pulmonary collagen synthesis in mice treated with cyclophosphamide. Drug Chem Toxicol 1985; 8: 503-512.
5. Venkatesan N, Punithavathi D, Chandrakasan G. Biochemical and connective tissue changes in cyclophosphamide-induced lung fibrosis in rats. Biochem Pharmacol 1998; 56: 895-904.
6. Malik SW, Myers JL, DeRemee RA, Specks U. Lung toxicity associated with cyclophosphamide use. Two distinct patterns. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 1851-1856.

Sr. Director: Agradecemos el interesante comentario de Mena sobre la posible toxicidad pulmonar de la ciclofosfamida en el desarrollo de fibrosis intersticial difusa (FID) (patrón tardío) en el caso clínico discutido¹.

Si bien es cierto que la ciclofosfamida puede ocasionar FID e incluso neumonía intersticial de tipo usual así como lesión alveolar difusa², existen, a nuestro entender, cuatro datos que orientan hacia una relación directa entre la aparición de FID y poliarteritis nudosa (PAN). En primer lugar, el inicio de la disnea progresiva de lenta evolución es más característico de la FID asociada a la PAN¹. En el caso de la ciclofosfamida, el cuadro clínico suele ser rápidamente progresivo^{2,3}.

En segundo lugar, la neumonitis tóxica por ciclofosfamida cursa, casi invariablemente, con un engrosamiento pleural importante². En el caso descrito, no se confirmó este hallazgo en el estudio autopsico.

En tercer lugar, es frecuente la constatación de células epiteliales alveolares con rasgos atípicos (anisocitosis) y anisocariosis con hiperromatismo y pleomorfismo con binucleación ocasional e incluso multinucleación celular) en la neumopatía por ciclofosfamida^{3,6}. En el caso

comentado, no se observó este tipo de células. Finalmente, como ya se discutió, en el paciente descrito existían una serie de signos orientativos de una reagudización simultánea de la PAN, como atrofia muscular con dismunición de la fuerza y abolición de reflejos distales, indicativos de una polineuropatía de origen vasculítico. Además, en la autopsia, se evidenció una vasculitis necrosante tipo PAN que afectaba a arterias pleurales. Este último dato es, a nuestro entender, el que tiene mayor relevancia a la hora de establecer una relación directa entre el desarrollo de FID, lesión alveolar y PAN.

Xavier Bosch y Eduardo Arellano-Rodrigo

Unidad de Medicina Interna. Hospital Casa Maternitat. Barcelona.

1. Bosch X, Ramírez J. Imágenes pulmonares bilaterales e insuficiencia respiratoria en un varón de 86 años con poliarteritis nudosa. Med Clin (Barc) 1999; 113: 189-197.
2. Malik SW, Myers JL, DeRemee RA, Specks U. Lung toxicity associated with cyclophosphamide use. Two distinct patterns. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 1851-1856.
3. Cooper JAD, White DA, Matthay RA. Drug-induced pulmonary disease (part 1). Am Rev Respir Dis 1986; 133: 321-340.
4. Patel AR, Shah PC, Rhee HL, Sasson H, Rao KP. Cyclophosphamide therapy and interstitial pulmonary fibrosis. Cancer 1976; 38: 1542-1549.
5. Topilow AA, Rothenberg SP, Cottrell TS. Interstitial pneumonia after prolonged treatment with cyclophosphamide. Am Rev Respir Dis 1973; 108: 114-117.
6. Solé A, Cordero PJ, Vera F. Toxicidad pulmonar por ciclofosfamida. Arch Bronconeumol 1999; 35: 196-197.

Papel potencial de los monocitos en la etiopatogenia de los fenómenos trombóticos en pacientes con déficit factoriales

Monocitos; Trombosis; Factores de la coagulación sanguínea.

Sr. Director: Nos ha llamado la atención el caso de un niño de 12 años diagnosticado de hemofilia A grave con un cuadro de infarto de miocardio (IAM) no relacionado con la administración de factores procoagulantes, publicada recientemente en su Revista¹. La concurrencia de episodios hemorrágicos y trombóticos en un individuo afectado de una deficiencia factorial de la cascada de la coagulación es, cuando menos, un hecho realmente paradójico y que pone a prueba nuestros conocimientos acerca de la fisiología de la hemostasia².

A este respecto, nuestro grupo ha comunicado previamente un cuadro de accidente cerebrovascular (ACV) isquémico en una paciente de 53 años afectada de un déficit de factor VII (actividad del 13%)³. Entre los antecedentes personales de la enferma destacaban un ACV isquémico en 1986 e hipermenorrea, no presentando hipertensión arterial (HTA) ni otros factores de riesgo cerebrovascular. La historia familiar reflejaba el fallecimiento de dos parientes con anterioridad al estudio, uno de un ACV y otro de un IAM; en cuatro miembros de la familia se evidenció una deficiencia del factor VII leve (con una actividad factorial entre un 29 y un 47%); además, uno de ellos padecía epistaxis de repetición. Desde su diagnóstico la paciente recibió como tratamiento ácido acetilsalicílico.

Revisando la bibliografía médica encontramos un caso similar al nuestro, en el que una mujer diagnosticada de un déficit congénito de factor VII tuvo varios ACV isquémicos de repetición⁴. En este mismo tipo de coagulopatía hereditaria, Zacharski et al⁵ han referido cuadros de angina por aterosclerosis coronaria; dicho paciente había sufrido epistaxis en su infancia, constatándose también esta sintomatología en uno de sus hijos.

Una hipótesis explicativa del mecanismo tromboformativo en este tipo de enfermos señalaría a los monocitos activados como elementos formes celulares responsables del secuestro del escaso factor VII circulante, o bien de la producción de este último o de factor tisular⁶, induciendo así un estímulo del sistema coagulativo *in situ*⁶.

Esta implicación del sistema mononuclear fagocítico en la génesis de la aterosclerosis coronaria estaría avalada por la actual concepción de la enfermedad aterosclerótica como un proceso inflamatorio en el que se daría, formando parte de una respuesta celular específica, un progresivo depósito de linfocitos T y de monocitos/macrófagos⁷; en este mismo sentido, la efectividad de la antigregación con ácido acetilsalicílico se basaría, al parecer, en la capacidad de este fármaco para inducir una disminución significativa de los valores plasmáticos de reactantes proinflamatorios como la proteína C reactiva, la interleucina-6, y el factor estimulante de colonias monocitarias⁸. Finalmente, se ha podido evidenciar que para la enfermedad coronaria los agregados conformados por monocitos y plaquetas constituirían el marcador más sensible de activación plaquetaria *in vivo*⁹.

En el IAM sufrido por el niño de 12 años con hemofilia A referido por García et al¹, es verosímil que se diera una participación monocitaria semejante a la descrita en pacientes afectados de déficit de factor VII y con cardiopatía isquémica; dada la edad del enfermo, sería interesante descartar la existencia de unos valores altos de homocisteína como causa de disfunción endotelial y de una posterior lesión aterosclerótica, donde se ubicaría la mencionada celularidad mononuclear.

La futura evolución clínica del enfermo reseñado, así como la posibilidad de que pueda efectuársele una coronariografía, con ocasión de un nuevo episodio de isquemia coronaria, serán sin duda datos importantes a la hora de establecer la etiopatogenia de ésta.

Teodoro Iturbe Hernández, Rosa Cornudella Lacasa, Luis Fernando Pascual Millán^a y Martín Gutiérrez Martín

Servicios de Hematología y ^aNeurología.
Hospital Clínico Universitario. Zaragoza.

- García E, Milano G, García R, Martínez A. Infarto agudo de miocardio en un niño de 12 años con hemofilia A. *Med Clin (Barc)* 1999; 113: 519.
- Broze GJ Jr. The tissue factor pathway of coagulation. En: Loscalzo J, Schafer AI, editores. *Thrombosis and Hemorrhage*. Boston: Blackwell Scientific, 1994; 57-86.
- Iturbe T, Azaceta G, Pascual LF, Cornudella R. Accidente cerebrovascular isquémico en un caso con déficit congénito de factor VII (F VII). *Rev. Iberamer Tromb Hemostasia* 1998; 11: 111-112.
- Lefrere JJ, Chaunu MP, Conard J, Horellou MH, Samama M. Congenital factor VII deficiency and cerebrovascular stroke. *Lancet* 1985; 2: 1006-1007.

- Zacharski LR, Delprete SA, Kiesel W, Hunt J, Cornell CJ, Marrin CAS. Atherosclerosis and coronary bypass surgery in hereditary factor VII deficiency. *Am J Med* 1988; 84: 955-959.
- Jesty J, Nemerson Y. The pathways of blood coagulation. En: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kippis TJ, editores. *Williams Hematology* (5.ª ed.). Nueva York: McGraw-Hill, 1995; 1227-1239.
- Ross R. Atherosclerosis—An inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126.
- Ikonomidis I, Andreotti F, Economou E, Stefanidis C, Toutouzas P, Nihoyannopoulos P. Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. *Circulation* 1999; 100: 793-798.
- Furman MI, Benoit SE, Barnard MR, Valeri CR, Borbone ML, Becker RC et al. Increased platelet reactivity and circulating monocyte-platelet aggregates in patients with stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 352-358.

Un estudio comparativo, prospectivo y con asignación aleatoria es un ensayo clínico

Estudio comparativo; Estudio prospectivo; Ensayo clínico.

Sr. Director: Hemos leído el artículo publicado recientemente por Álvarez Gutiérrez et al¹. En éste se describe el estudio prospectivo y aleatorio que han realizado estos autores para comparar la eficacia clínica de 3 días de azitromicina frente a 10 días de cefuroxima en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica en exacerbación. Según la metodología expuesta en dicho artículo, consideramos que se trata de un ensayo clínico en fase IV. Como es sabido, los ensayos clínicos controlados son aquellos que incluyen al menos dos grupos de individuos, en los que la asignación de los tratamientos se realiza al azar y cuya selección y seguimiento se ha hecho de forma simultánea². Esta definición, ampliamente aceptada, está recogida en el artículo 2 del Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos en nuestro país. Tanto la Ley del Medicamento 25/1990, de 20 de diciembre, como el Real Decreto, establecen que los ensayos clínicos deberán contar con la autorización de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, además del informe previo del Comité Ético de Investigación Clínica para poder realizarse. Considerando que el diseño corresponde a un ensayo clínico, estos requisitos legales no se cumplen en el citado estudio. Por otra parte, la legislación vigente establece la obligatoriedad de solicitar el consentimiento informado a los pacientes, preferiblemente por escrito o, en su defecto, de forma oral ante testigos independientes que lo declararán por escrito bajo su responsabilidad. En el referido artículo únicamente se hace referencia a la solicitud de consentimiento oral para la realización de las exploraciones correspondientes al estudio. Por otra parte, observamos una serie de imprecisiones metodológicas que a nuestro juicio limitan la consistencia de este trabajo, mermando la validez interna y externa del mismo: 1) no se fundamenta el tamaño muestral. La predeterminación del tamaño muestral intenta controlar el error de muestreo y se calcula en función del parámetro de evaluación principal³. En este estudio no aparece la variable principal de valoración sobre la que se ha basado el cálculo del tamaño muestral ni se hace

referencia a las pérdidas de prealeatorización previstas; 2) los autores describen que los pacientes fueron incluidos en los grupos de intervención según la tabla de números aleatorios, método que presenta el inconveniente de producir grupos desiguales en el tamaño muestral. Así, mediante distribución binomial se comprueba que la probabilidad de que se formen dos grupos de 50 y 51 individuos tras aleatorizar a 101 pacientes con la citada tabla (como en este trabajo), con una probabilidad individual de 0,5, es sólo del 7,8%, lo que hace albergar grandes dudas sobre el proceso de aleatorización seguido. Hay algunos esquemas de asignación (aleatorización de Efron, por bloques, esquema de Simon-Pocock, etc.)⁴, que en este trabajo no consta que se hayan utilizado, que procuran grupos de asignación igualados, y 3) ausencia de enmascaramiento. No consta que se haya realizado enmascaramiento alguno en este trabajo, que además hubiera requerido una técnica de doble enmascaramiento (*double dummy*), consistente en utilizar placebos iguales al medicamento de comparación para compensar las tomas (los pacientes de las dos ramas del ensayo deberían haber tomado medicación cada 12 h durante 10 días). Se debe recordar que el carácter ciego de un estudio experimental es esencial para paliar el sesgo de información que puede, de forma deliberada o no, beneficiar a una de las opciones que se estudian, porque el paciente o los profesionales sanitarios conocen el tratamiento utilizado en los grupos comparativos⁵.

Resulta sorprendente la publicación de estudios que en realidad son ensayos clínicos, sin comprobar que se cumplen los requisitos legales y éticos actualmente vigentes. El objetivo de la legislación es la protección del paciente ante la investigación médica, por lo que se debe evitar la realización y publicación de este tipo de iniciativas de investigación clínica, que aun siendo bien intencionadas, carecen de la evaluación previa necesaria.

Andrés Canut Blasco, Soledad Álvarez Ruiz, José Luis Novales Salcedo e Icíar Alfonso Farnós^a

Hospital Santiago Apóstol. Vitoria-Gasteiz.
^aDepartamento de Sanidad del Gobierno Vasco.

- Álvarez Gutiérrez FJ, Soto Campos G, Del Castillo Otero D, Sánchez Gómez J, Calderón Osuna E, Rodríguez Becerra E et al. Estudio comparativo, aleatorio entre 3 días de tratamiento con azitromicina y 10 días de tratamiento con cefuroxima en las exacerbaciones de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Med Clin (Barc)* 1999; 113: 124-128.
- Grupo de Trabajo de Terminología. Glosario de términos de ensayos clínicos. En: García Alonso F, Bakke OM, editores. *Metodología del ensayo clínico*. Monografía Dr. Antonio Esteve n.º 11. Barcelona: Doyma, 1991; 113-116.
- De Abajo FJ. Fundamentos de los ensayos clínicos. En: Carvajal García-Pando A, editor. *Farmacoeconomía*. Valladolid: Secretariado Publicaciones Universidad de Valladolid, 1983; 83-106.
- Delgado Rodríguez M. Estudios experimentales. En: Bolívar Monrull F, Delgado Rodríguez M, editores. *Diseño de investigaciones en Ciencias de la Salud*. Barcelona: Editorial-Gráficas Signo, 1999.
- Galende I, Tristán C. Problemas prácticos en un ensayo clínico (II). En: García-Alonso F, Bakke OM, editores. *Metodología del ensayo clínico*. Monografía Dr. Antonio Esteve n.º 11. Barcelona: Doyma, 1991; 21-30.