

3. Prasad A, Shottliff K. Aortic dissection complicated by a mediastinal haematoma and haemoptysis. *Postgrad Med J* 1994; 70: 821-822.
4. Biggemann M, Grosch CA, Hilweg D, Schroder KE. Aortobronchopulmonary fistula following a pulmonary contained aortic rupture in patients with a thoracic aortic aneurysm and severe aortic sclerosis. *Radiologe* 1991; 31: 348-351.
5. Guidetti AS, Pik A, Peer A, Shikar S, Ben-Yaakov D. Haemoptysis as the sole presenting symptom of dissection of the aorta. *Thorax* 1989; 44: 444-445.
6. Coyen S, Litmann D. Painless dissecting aneurysm of the aorta. *N Engl J Med* 1969; 271: 143-145.

Necesidad de reflejar en las conclusiones de los ensayos clínicos las limitaciones y los posibles sesgos en su diseño y evaluación

Sr. Director: Los ensayos clínicos controlados (ECC) son la mejor herramienta existente para demostrar la eficacia y seguridad de un nuevo tratamiento, siendo necesaria su realización previa a la comercialización, con el fin de garantizar su correcto empleo en la práctica médica habitual.

Dado que el principal objetivo de los ECC es incorporar nuevos medicamentos al arsenal terapéutico disponible en clínica, es necesario ser muy prudentes y cautos a la hora de extraer conclusiones, reflejando las limitaciones y los posibles sesgos que se hayan podido cometer en su diseño, realización y evaluación.

El estudio publicado recientemente en su Revista por Vendrell et al¹, cuyos objetivos eran comparar la estabilidad clínica y funcional, los efectos secundarios y la dosis requerida de dos grupos de teofilinas, es una buena ocasión para discutir sobre lo anteriormente descrito, ya que los autores no citan ni discuten en ningún momento las limitaciones del estudio, ni los posibles sesgos derivados de la metodología empleada, con lo cual es difícil poder sacar conclusiones totalmente válidas.

En primer lugar, en ningún momento se han expuesto las posibles limitaciones e inconvenientes de la utilización de ECC con un diseño cruzado, como son el efecto período (cambios producidos en la enfermedad entre el primer y el segundo período del estudio), y especialmente el efecto residual (en el cual el primer tratamiento puede interactuar con el segundo tratamiento, enmascarando o aumentando su efecto farmacológico), máxime cuando se está evaluando medicamentos con una semivida plasmática larga, como en este caso^{2,3}. Para evitar este problema, se suele recomendar realizar un período de lavado entre la administración de los dos tratamientos.

Con todo, los ECC con diseño cruzado son deseables y adecuados en ciertas circunstancias (al aumentar la sensibilidad y requerirse un tamaño muestral menor), como en los ECC en fase 1 con voluntarios sanos, estudios de bioequivalencia y de biodisponibilidad, ECC en enfermedades de baja prevalencia y estudios de búsqueda de dosis en ciertas

patologías⁴; en este estudio, la fiabilidad y validez de los resultados hubieran sido mayores si se hubiera realizado un ECC con grupos paralelos, con un mayor tamaño muestral y con un seguimiento más largo de la patología en estudio. En cualquier caso, los autores deberían haber comentado por qué se escogió esta metodología (y no otra) en algún apartado del artículo.

En segundo lugar, previo a la realización del estudio, no consta que se realizara una predeterminación del tamaño muestral necesario para que éste tuviera suficiente poder estadístico. Por este motivo, el hecho de no haber encontrado diferencias significativas en la evolución clínica (medido a través del FEV₁) puede ser debido a que realmente no existen, o a que no se hayan podido detectar con este estudio (pero en realidad sí existan) debido al error beta (falsos negativos) derivado del reducido tamaño muestral⁵.

En tercer lugar, hubiera sido interesante haber conocido el curso temporal de la necesidad (número de inhalaciones por día) de los betamiméticos y corticoides por vía inhalatoria, así como el consumo de corticoides vía oral durante las dos fases del estudio. Estos dos datos, aunque de forma indirecta, probablemente hubieran ayudado a evaluar la eficacia real de ambos tratamientos.

En cuarto lugar, la apreciación y estimación realizada por los autores, en relación a los acontecimientos adversos (AA) aparecidos en el estudio, son poco rigurosas. En el grupo de tratamiento A (teofilina retardada de 24 h), 13 sujetos presentaron algún tipo de AA, y además 3 individuos presentaron una agudización del asma, mientras que en el grupo de tratamiento B (teofilina retardada de 12 h), sólo 4 casos mostraron AA y solamente un paciente tuvo una agudización que requirió tratamiento adicional. Aunque las diferencias no son estadísticamente significativas, está claro que es sólo cuestión de incrementar el tamaño de los grupos en estudio para que lo sean.

Si queremos que la realización de ECC sirva para mejorar la calidad asistencial ofrecida a los pacientes y optimizar el uso de los medicamentos, es necesario ser muy estrictos en su diseño, ejecución y evaluación. En este sentido, seguir las listas guía diseñadas para elaborar protocolos de ECC⁶ y someter el estudio que va a realizarse a evaluación por el comité ético y de investigación clínica del hospital pueden ser de gran ayuda a la hora de elaborar y conducir ECC metodológicamente correctos.

J. Soto

Médico especialista en Farmacología Clínica.
Farmacia & Upjohn

1. Vendrell M, Muñoz X, De Gracia J, Pou L, Morell F, Auguera A et al. Teofilinas de liberación sostenida de 12 y 24 horas. Estudio comparativo. *Arch Bronconeumol* 1996; 32: 397-402.
2. Fleiss JL. A critique of recent research on the two-treatment crossover design. *Controlled Clin Trials* 1989; 10: 237-243.
3. Armitage P. Should we cross off the crossover? *Br J Clin Pharmacol* 1991; 32: 1-2.
4. Jones B, Kenward MG. Design and analysis of crossover trials. Londres: Chapman and Hall, 1989.

5. Carné X, Moreno V, Porta M. El cálculo del número de pacientes necesarios en la planificación de un estudio clínico. *Med Clin (Barc)* 1988; 92: 72-77.
6. Sacristán JA, Soto J, Galende Y. Evaluación crítica de ensayos clínicos. *Med Clin (Barc)* 1993; 100: 780-787.

Teofilinas de liberación sostenida de 12 y 24 horas. Estudio comparativo

Sr. Director: Hemos leído con detenimiento los comentarios del Dr. Soto referentes a nuestro artículo¹ y quisiéramos hacer las siguientes observaciones. En primer lugar, queremos agradecer el comentario, que asumimos en su totalidad, en relación a la necesidad de someter los estudios de investigación clínica a la evaluación del comité ético y de investigación del hospital, con el fin de garantizar la calidad asistencial ofrecida a los pacientes y la correcta metodología de la investigación. Aunque no se especificó en el artículo, el protocolo de estudio fue remitido para su evaluación al Comité Ético y al Comité de Investigación de nuestro hospital y aprobado con fecha de enero de 1994, copia del cual remitimos al departamento editorial. En segundo lugar, hemos de lamentar la inexactitud del Dr. Soto cuando afirma que nuestro estudio "es una buena ocasión para discutir sobre lo anteriormente descrito" y esto último se refiere a que "el principal objetivo de los ECC es incorporar nuevos medicamentos al arsenal terapéutico" y que éstos "son la mejor herramienta existente para demostrar la eficacia y seguridad de un nuevo tratamiento, siendo necesaria su realización previa a la comercialización, con el fin de garantizar su correcto empleo en la práctica médica". Naturalmente que estamos de acuerdo con todas esas afirmaciones; sin embargo, Soto debería citar y discutir las limitaciones de sus comentarios y los sesgos derivados de la metodología empleada en su crítica. Nuestro estudio no es un ECC con el objetivo de incorporar un nuevo medicamento al arsenal terapéutico ni para demostrar la eficacia y seguridad de un nuevo tratamiento previo a su comercialización, en cuyo contexto ha pretendido incluirlo para hacer sus comentarios. Nuestro estudio compara, en una población concreta de pacientes asmáticos que seguían tratamiento con teofilinas, distintas formulaciones de un mismo principio activo (teofilina anhidra) que dan lugar a diferentes semividas plasmáticas, ya disponibles en el mercado, cuyos ECC ya han demostrado su eficacia y seguridad^{2,4}, y cuya utilización ha sido aprobada por las agencias estatales evaluadoras de medicamentos de los países correspondientes.

En tercer lugar, creemos adecuado para nuestro propósito (y así lo consideró en su momento nuestro Comité de Investigación) el diseño del estudio empleado, el cual está ampliamente descrito en el apartado "Material y métodos", y que, como cualquier otro diseño de investigación, los resultados derivados del mismo deben evaluarse teniendo en cuenta los pros y contras de la metodología utilizada⁵. Nuestra única conclusión fue que "las teofilinas retardadas de 24 h producen a las mismas dosis que las convencionales de 12 h

concentraciones plasmáticas terapéuticas, con una incidencia similar de efectos secundarios tras alcanzar las concentraciones plasmáticas adecuadas”

La elección de un diseño de estudio cruzado obedece a dos razones. Primero, a que el asma es una enfermedad crónica con una variación interindividual importante y, segundo, a que existe una gran variabilidad interindividual en la biodisponibilidad de la teofilina. En cuanto a la recomendación de introducir un período de blanqueo, no consideramos éticamente aceptable suprimir el tratamiento con teofilinas a los pacientes por el riesgo a desestabilizar el asma. Por contra, lo que se hizo fue introducir un período de ajuste de dosis de 7 días como mínimo antes de valorar el nuevo régimen, por lo que la influencia del tratamiento anterior puede considerarse, en este caso, despreciable.

En relación a los acontecimientos adversos (AA), hemos comparado fundamentalmente aquellos que persistieron tras el período de ajuste de dosis, que fueron en 4 pacientes con cada tratamiento. Aparte se comentan, aunque de forma independiente, los acontecimientos adversos observados durante el período de ajuste de dosis; tal y como especificamos, hallamos diferencias entre ambos tipos de tratamientos, diferencias, como ya mencionamos, probablemente debidas a que todos los pacientes habían recibido antes de su inclusión

en el estudio teofilinas de 12 h, y por tanto las dosis adecuadas de éstos eran conocidas. No hemos considerado la agudización del asma como un AA porque está más en relación con la eficacia que como efecto adverso. En el artículo ya se menciona que a excepción de los betamiméticos inhalados no se modificaron las dosis de los demás tratamientos recibidos durante todo el estudio. También se especifica que durante el tratamiento A (teofilina retardada de 24 h) 3 pacientes requirieron la administración de corticoides por vía oral, y un paciente durante el tratamiento B (teofilina retardada de 12 h).

Por último, estamos de acuerdo en que un mayor tamaño muestral y un seguimiento más a largo plazo mejoran la fiabilidad de los resultados, pero lo que nos interesaba era observar qué sucede cuando se cambia del régimen de 12 al de 24 h y viceversa, es decir, lo que se realiza en la clínica diaria. Así que, en el caso que nos ocupa, suscribimos lo que en 1996 ha escrito el propio Dr. Soto: “A veces lo mejor y lo perfecto puede ser enemigo de lo práctico y de lo racional⁶.”

**M. Vendrell, J. de Gracia
y F. Morell**

Servicio de Neumología. Hospital General
Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

1. Vendrell M, Muñoz X, De Gracia J, Pou L, Morell F, Anguera A et al. Teofilinas de liberación sostenida de 12 y 24 horas. Estudio comparativo. Arch Bronconeumol 1996; 32: 397-402.
2. Goldenheim PD, Conrad EA, Shein LK. Treatment of asthma by a controlled-release theophylline tablet formulation: a review of the North American experience with nocturnal dosing. Chronobiol Int 1987; 4: 397-408.
3. Rivington RN, Calcut L, Hodder RV, Stewart JH, Aitken TL. Safety and efficacy of once-daily Uniphyll tablets compared with twice-daily Theo-Dur tablets in elderly patients with chronic airflow obstruction. Am J Med 1988; 85: 48-53.
4. Siebert B, Kunkel G, Borner K, Staudinger HW, Steinijans VW. Efficacy of sustained release theophylline given at three different evening intake times in addition to a baseline medication. Eur Respir J 1990; 3: 176-181.
5. Bakke OM, Carné X, García Alonso F. Ensayos clínicos con medicamentos. Fundamentos básicos, metodología y práctica. Barcelona: ED Doyma, 1994.
6. Soto J. ¿Es necesario utilizar siempre la técnica del doble ciego en los ensayos clínicos controlados? Med Clin (Barc) 1996; 107: 158-159.