

# I C B

Investigación Clínica y Bioética

Boletín de la Sociedad Española de Farmacología Clínica dirigido a los Comités Éticos de Investigación Clínica

## ¿Son aceptables los ensayos clínicos cruzados?

**E**n los ensayos clínicos cruzados los mismos sujetos de investigación reciben dos o más fármacos (o bien placebo) en diferentes períodos, de tal forma que cada uno de ellos sirve como su propio control.<sup>1-5</sup> En determinadas circunstancias, cuando la variabilidad intraindividual es menor que la interindividual, el diseño cruzado parece lógico e idóneo para aumentar la sensibilidad del experimento y «ahorrar» pacientes. Incluso puede parecer atractivo desde el punto de vista del médico investigador, quien está acostumbrado, en la práctica clínica, a probar varios fármacos en un mismo paciente para encontrar el producto que le va mejor.

Sin embargo, los ensayos clínicos cruzados entrañan una serie de posibles *trampas* y *sesgos* y se consideran menos «robustos» que los ensayos tradicionales con grupos paralelos de pacientes. A partir de la década de los setenta se desarrolló una intensa polémica acerca de la utilidad de los ensayos cruzados como método para demostrar la eficacia de los medicamentos. Muchos expertos en bioestadística o en ensayos clínicos son escépticos y admiten su utilidad tan sólo en situaciones excepcionales y muy concretas.<sup>6-8</sup> Otros mantienen una actitud más flexible o pragmática y ponen énfasis en las ventajas del diseño cruzado para el estudio de los medicamentos en enfermedades de determinadas características o proponen remedios a los problemas de los ensayos cruzados.<sup>4,9-12</sup>

### Diseño de los ensayos cruzados

El caso más sencillo es el *ensayo cruzado de dos vías* (comparación de un fármaco A con otro medicamento de referencia B o con placebo) en los mismos sujetos.

La secuencia de los tratamientos (A-B o bien B-A) se determina de manera aleatoria para cada uno de los sujetos participantes. Después del primer período de tratamiento se incluye un *período de lavado* o *de blanqueo* durante el cual los sujetos reciben placebo o, en algunos casos, ninguna medicación o su tratamiento habitual.<sup>2,3,5</sup>

En las fases tempranas del desarrollo clínico de los nuevos fármacos se utilizan con frecuencia diseños en *cuadrado latino*, en los que los sujetos reciben los medicamentos en estudio siguiendo secuencias alternativas y equilibradas; por ejemplo, en el caso de tres medicamentos o de tres dosificaciones de un mismo medicamento (A, B, C) que se prueben en tres pacientes (o un múltiplo de tres), el primer paciente lo recibe en el orden A-B-C, el segundo lo recibe en el orden B-C-A, y el tercero lo recibe en el orden C-A-B.<sup>6,9,13</sup> El diseño en cuadrado latino (o las variantes del mismo, p. ej., los bloques incompletos) es aplicable a los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia cuando se comparan más de dos formulaciones galénicas.

### Ventajas sobre los ensayos paralelos

Tal como se indica en la introducción, la principal ventaja de los ensayos cruzados es que, en enfermedades estables, el estado clínico en los mismos pacientes varía menos que en el conjunto de los pacientes. Esta circunstancia se da, hasta cierto punto, en trastornos como hipertensión, angina de pecho, asma, migraña, artritis reumatoide, etc, aunque ninguna de estas enfermedades es totalmente estable y todas ellas presentan un cierto grado de regresión a la media.<sup>12,14</sup> La comparación intrasujeto es, por lo tanto, más sensible que la intersujeto, y con un diseño cruzado es necesario un

número inferior de pacientes para alcanzar el poder estadístico requerido.

La mayor sensibilidad puede ser decisiva para la elección del diseño cruzado cuando la enfermedad es de baja prevalencia. Asimismo, su mayor «economía» es un factor determinante en los estudios de primera administración en la fase I, en los que, por razones de seguridad y de ética, se limita al máximo la exposición de los sujetos de investigación a las nuevas sustancias experimentales.

## Inconvenientes

En primer lugar, cabe resaltar que el diseño cruzado no es idóneo para estudiar la eficacia de medicamentos indicados en enfermedades agudas o autolimitadas. Es obvio que un tratamiento curativo, por ejemplo con un antibiótico, dejará pocas oportunidades al siguiente tratamiento de la secuencia. Del mismo modo, para los estudios en los que la variable principal es la supervivencia o el tiempo hasta la aparición de un suceso irreversible (p. ej., accidente vascular cerebral o infarto de miocardio), el diseño cruzado no tiene sentido.

En general, incluso en enfermedades estables o en sujetos sanos, un inconveniente del diseño cruzado es el aprendizaje de los sujetos o la experiencia (positiva o negativa) obtenida en los períodos sucesivos de tratamiento, así como la influencia que ello puede tener sobre las mediciones que se realizan en los períodos siguientes. Este fenómeno es similar al que se produce cuando los paciente mejoran o empeoran espontáneamente durante el desarrollo de los ensayos y puede generar un «efecto período». Sin embargo, si la influencia o el cambio es mínimo o moderado, y el diseño es equilibrado con respecto a las diferentes secuencias de tratamiento, suele ser posible evaluar los resultados correctamente.

Los denominados *efectos residuales* (*carry-over effects*) son especialmente problemáticos: si en un ensayo cruzado el fármaco experimental tiene un efecto terapéutico duradero (por ejemplo, un diurético en la hipertensión), el beneficio de éste podría achacarse al medicamento que se administra a continuación (efecto residual positivo). Por otra parte, el efecto de «rebote» que se observa con algunos fármacos (por ejemplo, los hipnóticos) o el desarrollo de tolerancia (por ejemplo, los opiáceos) puede perjudicar la eficacia del siguiente preparado que se administra (efecto residual negativo). Si éste es un placebo u otro medicamento distinto, se corre el riesgo de sobrevalorar el fármaco experimental porque éste se compara con un

tratamiento que se presenta como peor de lo que realmente es.

Si tiene una duración adecuada, el periodo de lavado puede minimizar u obviar los efectos residuales. No obstante, a veces es difícil prever cuánto tiempo dura el efecto farmacológico, terapéutico e incluso psicológico de un nuevo producto en fase de investigación clínica. Si se introducen unos períodos de lavado muy largos y, sobre todo, si se comparan varios tratamientos, la duración total del seguimiento de cada paciente puede prolongarse excesivamente.

Uno de los problemas más grandes del diseño cruzado es la *pérdida de pacientes* en algunas de las fases de los ensayos. La retirada o el abandono de un paciente imposibilita aprovechar los datos para comparación intrasujeto. Además, un gran número de pérdidas puede estar relacionado con la intervención y sesgar los grupos restantes de «casos válidos».<sup>1,2,15</sup> Otro inconveniente es que los ensayos cruzados, por ser realizados con un número relativamente bajo de pacientes, son especialmente sensibles al impacto de eventuales observaciones extremas.

## Análisis de los resultados

Los pormenores de la elección de métodos estadísticos que se ajustan a las características del diseño cruzado se salen de este artículo. Se aconseja consultar la bibliografía citada y, muy especialmente, dos libros de reciente publicación dedicados exclusivamente al tema.<sup>9,12</sup>

No obstante, cabe resaltar que todos los métodos son poco sensibles para detectar si se ha producido lo que en términos estadísticos se denomina una *interacción período-tratamiento* o *efecto secuencia*, y que, en la mayoría de los casos, se debe a unos efectos farmacológicos, terapéuticos o adversos residuales, diferentes para cada uno de los tratamientos en estudio.

El análisis estadístico puede resultar complejo, sobre todo si los ensayos comprenden más de dos tratamientos, por ejemplo, si se aplica un cuadrado latino. Se discute la idoneidad o justificación de corregir o «normalizar» las mediciones realizadas durante los períodos de tratamiento según los valores obtenidos en estado basal.<sup>1,12,16</sup> En todo caso, la norma habitual consiste en utilizar las mediciones basales antes del primer tratamiento e ignorar las eventuales mediciones efectuadas antes de los siguientes períodos.

## ¿Cuándo están justificados los ensayos cruzados?

Aparte de la mayor sensibilidad potencial del diseño, los argumentos en favor del diseño cruzado son circunstanciales y varían según la fase del desarrollo de un fármaco.<sup>5,12,14,17,18</sup>

**Ensayos en fase I con voluntarios sanos.** El principal argumento a favor del diseño cruzado en la fase I del desarrollo clínico es de índole ética y radica en la necesidad de no exponer a un número elevado de sujetos sanos a fármacos cuyos efectos en el hombre son todavía desconocidos. Los estudios de primera administración suelen realizarse a dosis únicas en comparación con placebo, y se suelen utilizar los mismos sujetos como sus propios controles. Asimismo, el diseño cruzado se impone también en la mayoría de los estudios de farmacodinamia en sujetos sanos.

**Ensayos de biodisponibilidad y de bioequivalencia.** La variabilidad intrasujeto suele ser menor que la interindividual y, por consiguiente, las normas de la Comunidad Europea establecen que, salvo en algunas circunstancias especiales, el diseño cruzado es el más idóneo para los ensayos de biodisponibilidad y bioequivalencia (Documento III/54/89/CEE). Además, por razones prácticas y económicas, no es factible reclutar un número suficientemente alto de sujetos para estudios con grupos paralelos que tengan el poder estadístico requerido.

**Ensayos en fase II.** Puede ser importante, tanto para el laboratorio promotor como socialmente, averiguar cuanto antes si un nuevo fármaco prometedor posee eficacia. En la fase II, el ensayo cruzado permite disminuir el tamaño de la muestra y, con ello, alcanzar los resultados más rápidamente. Este diseño puede ser útil también para los primeros ensayos de búsqueda de dosis en algunas enfermedades.

**Ensayos en enfermedades de baja prevalencia.** El diseño cruzado puede ser el único factible para realizar estudios cuando la disponibilidad de pacientes es el factor limitante. En estos casos se suele organizar un ensayo multicéntrico o bien se remite a todos los pacientes de una determinada área geográfica a un solo centro.

**Otras circunstancias.** Puede estar justificado realizar ensayos cruzados orientativos incluso en las fases III y IV del desarrollo clínico de fármacos para el tratamiento de algunos trastornos (por ejemplo, comparaciones con medicamentos de referencia), siempre y cuando se cumplan las permisivas básicas comentadas

anteriormente de que se trata de enfermedades estables y de tratamientos sintomáticos.

## Actitud de las autoridades reguladoras de medicamentos

A propósito de la polémica antes citada, cabe señalar que las autoridades reguladoras de medicamentos más estrictas (*Food and Drug Administration* en EEUU) han mantenido, desde principios de los años setenta, una actitud escéptica con respecto a los ensayos cruzados.<sup>6,8</sup> Mientras que la mencionada FDA reconoce las ventajas de este diseño en la fase I y lo exige para la mayoría de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia, en otras situaciones no suele aceptar los resultados de los ensayos cruzados como prueba definitiva, sino meramente como datos complementarios o «de apoyo».

Por consiguiente, aunque los ensayos cruzados de eficacia y tolerabilidad pueden ser útiles en determinadas fases del desarrollo clínico de un nuevo fármaco, los resultados de éstos deben confirmarse con ensayos con grupos paralelos; éstos son considerados como de importancia fundamental (*pivotal*) e imprescindibles para la aprobación de un nuevo medicamento o una nueva indicación.

## Resumen y conclusiones

La aplicación del diseño cruzado está justificada principalmente en las fases tempranas del desarrollo clínico de nuevos fármacos, sobre todo para el estudio de la tolerabilidad, la farmacodinamia y la biodisponibilidad o para ensayos de bioequivalencia en voluntarios sanos. También es útil en los primeros ensayos de búsqueda de dosis en pacientes con trastornos o enfermedades razonablemente estables.

Los ensayos cruzados son más idóneos cuando se utilizan dosis únicas o tratamientos de corta duración y cuando el efecto se puede observar en un plazo breve después del inicio de la intervención. El diseño cruzado no es aconsejable cuando se presenta la necesidad de tratar a los pacientes durante un tiempo largo o se prevé que se puede producir un número considerable de retiradas o abandonos.

Es importante equilibrar el diseño con respecto a la secuencia de los tratamientos e incluir períodos de blanqueo entre todos ellos. Además, antes de proponer un ensayo cruzado para estudiar la eficacia de un medicamento, el investigador debe cerciorarse de la ausencia de efectos residuales que puedan poner en entredicho los resultados.

Ocasionalmente, se realizan ensayos cruzados incluso en las fases III y IV del desarrollo clínico de nuevos fármacos. En la mayoría de los casos, para demostrar la eficacia de un fármaco y documentar la dosis y las pautas terapéuticas de modo definido, será necesario confirmar los resultados de los ensayos cruzados en nuevos estudios con grupos paralelos.

## Referencias

1. Hills M, Armitage P. The two-period cross-over clinical trial. *Br J Clin Pharmacol* 1979; 8: 7-20.
2. Pocock SJ. *Clinical Trials. A practical approach*. Chichester: Wiley, 1983.
3. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. *Fundamentals of clinical trials* 2ª ed. Littleton (Massachusetts): PSG, 1985.
4. Woods JR, Williams JG, Travel M. The Two-period cross-over design in medical research. *Ann Intern Med* 1989; 110: 560-6.
5. Spilker B. *Guide to clinical trials*. Nueva York: Raven Press, 1991.
6. Fleiss JL. *The design and analysis of clinical experiments*. Nueva York: Marcel Dekker, 1986.
7. Fleiss JL. A critique of recent research on the two-treatment crossover design. *Controlled Clin Trials* 1989; 10: 237-43.
8. Armitage P. Should we cross off the crossover? *Br J Clin Pharmacol* 1991; 32: 1-2.
9. Jones B, Kenward MG. *Design and analysis of cross-over trials*. Londres: Chapman and Hall, 1989.
10. Lehman W. Analysis of the crossover design in the presence of residual effects *Stat Med* 1991; 10: 891-9.
11. Senn SJ, Hildebrand H. Crossover trials, degrees of freedom, the carryover problem and its dual. *Stat Med* 1991; 10: 1361-74.
12. Senn S. *Cross-over trials in clinical research*. Chichester: Wiley, 1993.
13. Armitage P, Berry G. *Estadística para la investigación biomédica*. Barcelona: Doyma, 1992.
14. Shwemer GT. Experimental designs for clinical trials in chronic stable angina. *J Clin Res Pharmacoevidiol* 1990; 4: 71-82.
15. Louis TA, Lavori PW, Bailar JC, Polansky M. Crossover and self-controlled designs in clinical research. *N Engl J Med* 1984; 310: 24-31.
16. Myers Grender J, Johnson WD, Elstons RC. Regression toward the mean in 2 x 2 crossover designs with baseline measurements. *Stat Med* 1992; 11: 727-41.
17. Sheiner LB. Study designs for dose-ranging. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 34: 15-9.
18. Broom C. Design of first-administration studies in healthy man. En: O'Grady J, Linet OI (eds). *Early phase drug evaluation in man*. Londres: MacMillan, 1990.

---

**Olav M Bakke, Magí Farré.** *Institut Municipal d'Investigació Mèdica. Barcelona*

**Consejo editorial:** Diego Gracia (Director), Joan-Ramon Laporte (Jefe de Redacción), Carles Vallvé (Secretario), Antonio Carcas, Xavier Carné, Carlos Romeo, Joan Costa, Francisco de Abajo, José Antonio Durán, Magí Farré, Javier Galiana, Fernando García Alonso, Angela Idoipe, Antonio Portolés, Emilio Sanz, Mª Antonia Serrano, Joan-Antoni Vallès.

**Comité de redacción:** Xavier Carné, Fernando García Alonso, Joan-Ramon Laporte, Mª Antonia Serrano, Carles Vallvé.  
Colaboradora: Cristina Avendaño.

© Sociedad Española de Farmacología Clínica  
ISSN 1131-8910  
Dep. Legal B-9353-1993

Servicio de Farmacología Clínica  
CSU Vall d'Hebron  
08035 Barcelona

Tel.: 934 28 3029  
Fax: 934 89 4109

El Boletín *ICB* es editado por la Sociedad Española de Farmacología Clínica gracias a una ayuda del Ministerio de Sanidad y Consumo. Los artículos y notas publicados en *ICB* no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso escrito.