

# Experimentos clínicos controlados y experimentos cruzados

## *Controlled clinical trials and crossover trials*

Alvaro Ruíz Morales<sup>(1)</sup>

### **INTRODUCCIÓN**

Los experimentos clínicos controlados tienen su principal indicación en el estudio de drogas o de intervenciones (técnicas o abordajes quirúrgicos, dietas, programas de rehabilitación, etc). Se trata de un diseño muy poderoso, que produce resultados de gran confiabilidad puesto que permite a los investigadores control sobre todas las etapas del estudio.

Algunas modalidades de experimentos clínicos ofrecen ventajas adicionales: el diseño de experimento cruzado permite controlar los efectos de variación individual de los sujetos comparados, a la vez que ofrece la opción de incluir un menor número de pacientes en el estudio.

### **DEFINICIÓN**

Se le llama experimento porque es el investigador quien decide a cuál grupo se asignan los sujetos y la intervención para cada grupo. A menudo se le llama, inadecuadamente, estudio prospectivo.

Necesariamente debe tener un grupo con el cual se contrasten los resultados, por lo que se le llama controlado.

Necesariamente el proceso de asignación a cada uno de los brazos del estudio debe ser aleatorizado (al azar).

### **Utilidad**

Principalmente evaluación de drogas o métodos terapéuticos (dietas, terapias, técnicas quirúrgicas, rehabilitación, etc).

### **Selección de la población**

Al escoger la población de estudio se selecciona automáticamente la población a la cual se pueden extrapolar los resultados (población blanco).

Los criterios de inclusión sirven para seleccionar a los sujetos que pueden ingresar al estudio. Entre ellos debe estar la aceptación libre, previa información, del paciente. Los criterios de exclusión no son, como generalmente se piensa, los opuestos a los de inclusión. Se trata de las razones por las cuales alguien, que cumple con los criterios de inclusión, no puede participar en el estudio.

### **Cálculo del tamaño de la muestra**

Un estudio debe poder encontrar una diferencia clínicamente importante, con adecuado control de factores que influyen en el desenlace.

Existen fórmulas para su cálculo de acuerdo a los diferentes diseños y propósitos (demostrar equivalencia, precisar un estimativo, evaluar un examen diagnóstico, buscar diferencias en tasas de respuesta, etc.).

Debe tenerse en cuenta la frecuencia del desenlace buscado, la variabilidad del resultado, el mínimo tamaño de diferencias que puedan ser consideradas clínicamente importantes y los errores de tipo I (falsos positivos) y de tipo II (falsos negativos) que se puedan aceptar.

### **Asignación a grupos de tratamiento**

Para evitar la influencia del investigador, que podría asignar consciente o inconscientemente a los pacien-

(1) Profesor titular de Epidemiología clínica, Facultad de Medicina, Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

**Correspondencia:** Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax, Cra 16A N° 80 - 74 Oficina 404 Bogotá, Colombia. Telefax: (571) 623 18 68 - 623 18 03

Reimpreso de: *Rev. Colomb. Neumol.* 2008; 8(1): 35-37.

tes con mayor probabilidad de éxito a un brazo del estudio, debe hacerse la asignación al azar: la probabilidad para cada paciente de ser asignado a uno u otro grupo debe ser igual y conocida.

### Intervención en el grupo control

Se debe comparar la intervención que se estudia con la mejor existente, que además sea práctica y esté disponible. Se utiliza placebo, que es una sustancia que produce un efecto por mecanismos diferentes a los de su acción farmacológica, en aquellos casos en los que no haya una terapéutica útil demostrada y solamente en esos casos.

### Evaluación de resultados

Se llama variables independientes a los procedimientos que se investigan (antibióticos, técnicas, etc.). Su definición debe permitir replicación del estudio o una correcta aplicación de los resultados.

Las variables dependientes o de resultado son los parámetros con los cuales se medirá el efecto de las intervenciones. Deben ser muy precisos y bien definidos (días de hospitalización, tiempo de mejoría en días, negativización de cultivos, etc.).

Un tercer grupo de variables que pueden hacer variar los resultados se llama variables independientes no experimentales. Sexo, edad, severidad de la enfermedad de base o tratamientos concomitantes son ejemplos de variables independientes no experimentales que deben controlarse.

### Evaluación de los resultados

Se habla de dos tipos de resultados en cuanto a la facilidad para evaluación: las variables duras, aquellas cuya medición no da lugar a interpretaciones, como sodio sérico, glucemia, etc., en contraposición a las variables blandas que pueden ser «interpretadas» en la evaluación: dolor, bienestar físico, edema, calidad de vida, etc.

### Cegamiento o enmascaramiento

En los experimentos con variables blandas se evita que el paciente conozca cuál es la intervención que recibe (ciego). Puede enmascarse también al evaluador para evitar su influencia en el resultado (doble ciego) y ocasionalmente se hace esto mismo con quien analiza los datos, con el mismo propósito (triple ciego).

La doble simulación facilita la comparación de terapéuticas disímiles en presentación o frecuencia. Un

grupo puede recibir una dosis única diaria intravenosa de la droga A y placebo oral cada ocho horas, mientras que el grupo recibe la droga B oral cada ocho horas y un placebo intravenoso una vez al día.

### Significación estadística

Las pruebas estadísticas cuantifican la probabilidad de efecto del azar en los resultados finales. Si se encuentran diferencias, pueden deberse a efecto del azar o a verdaderas diferencias. Internacionalmente se ha reconocido un límite para esa probabilidad: si es mejor de 5% ( $p < 0,05$ ) se consideran los datos como «poco probablemente debidos al azar»; a esto se le llama «significación estadística».

Si el experimento no muestra diferencias entre las intervenciones (resultado negativo) puede deberse a equivalencia entre los tratamientos o a que no se tuvo la capacidad para detectar las diferencias que sí existen. Este concepto se llama poder y está relacionado con suficiencia del tamaño de muestra.

### Significación clínica

El paso final del análisis tiene que ver con la importancia que el resultado del estudio tenga en la práctica clínica. Un resultado estadísticamente significativo con diferencias muy pequeñas puede no tener ninguna importancia ni impacto clínico; debe establecerse de antemano un límite para lo que se considerará como clínicamente útil, para el cálculo del tamaño de la muestra. En el análisis final debe siempre evaluarse la utilidad potencial en la aplicación de los resultados.

### DISEÑO CRUZADO

Se trata de una modalidad especial de experimentos clínicos controlados que tiene como característica principal la administración a cada sujeto de estudio de las dos intervenciones que se estudian, con el fin que cada paciente sea su propio control.

### Descripción

En la primera etapa del estudio, un grupo de pacientes es asignado aleatoriamente al tratamiento A (por ejemplo corticoide tópico) y otro grupo al tratamiento B (placebo). Luego de un tiempo de observación se suspenden ambos tratamientos y se deja a los sujetos durante un período (período de lavado) sin tratamiento, para que cesen los efectos del mismo. Al cabo de dicho período, a los pacientes que habían recibido la medicación A se les administra la otra medicación y a los del grupo que habían recibido la intervención B se les da el tratamiento A. En este mo-

mento se han cruzado los tratamientos. Se observan por un lapso de tiempo igual al inicial y se comparan los resultados.



## Requisitos

El orden en el que se utilicen las intervenciones debe ser aleatorio para controlar cualquier influencia del primer período en el segundo, en la estimación de diferencias.

Para poder utilizar este diseño debe asegurarse que no hay persistencia del efecto de ninguno de los medicamentos (carryover), independientemente del orden de las intervenciones o de la respuesta de los sujetos. Si el efecto de A persiste aún después de un período de lavado, lo que se evalúa no es el efecto de B sino el de A + B.

El período de lavado debe tener la extensión necesaria para garantizar que desaparezcan todos los efectos de las intervenciones utilizadas.

## Ventajas

Permite evaluar si cada paciente tiene mejor resultado con la intervención A o con la B.

En este diseño, en términos generales, se disminuye el tamaño de la muestra al compararlo con los diseños clásicos (experimento clínico convencional o diseño paralelo), puesto que cada paciente sirve como su propio control y se disminuye así la variabilidad entre sujetos. Otra ventaja es que el número de pacientes incluidos disminuye, ya que cada uno de ellos contribuye dos veces al tamaño de la muestra.

El principal atractivo tiene que ver con la disminución de la variabilidad entre sujetos, puesto que la me-

dición estima la diferencia entre respuesta del mismo sujeto a las dos intervenciones.

## Desventajas

No puede utilizarse en enfermedades fatales, o cuando el desenlace esperado sea curación.

Debe asegurarse más allá de toda duda razonable que no hay efecto de persistencia, incluso con la utilización de pruebas estadísticas (comparación del promedio de AB contra el promedio de BA).

## Indicaciones

Las enfermedades o condiciones crónicas, no curables (enfermedades dermatológicas o reumatológicas crónicas o cáncer de larga evolución) son condiciones que permiten el diseño cruzado. También efectos de medicamentos sobre la disminución de presión arterial, de la frecuencia cardíaca o de la microalbuminuria en pacientes estables, pueden ser estudiados con este diseño.

## CONCLUSIÓN

Los experimentos clínicos controlados tienen su aplicación en la evaluación de intervenciones y permiten conclusiones muy sólidas y resultados extrapolables, por el control de la mayoría de aspectos del estudio.

Una modalidad de experimentos clínicos controlados y aleatorizado es el diseño cruzado, que permite disminuir la variabilidad inter-sujetos al ofrecer a cada paciente los dos tratamientos que se estudian, en orden aleatorio. Debe asegurarse que no hay persistencia del efecto de una intervención cuando se recibe la otra y debe dejarse un período suficiente para eliminar esta posibilidad. Esta modalidad ofrece, como ventaja adicional, la disminución del tamaño de la muestra (número total de observaciones) y el número total de pacientes incluidos en el estudio.

## LECTURAS RECOMENDADAS

1. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Clinical epidemiology – the essentials. 3<sup>rd</sup> Edition. Philadelphia, Williams & Wilkins, 1996.
2. Riegelman RK, Hirsh RP. Studying a study and testing a test: How to read medical literature. 2<sup>nd</sup>. Ed. Boston, Little Brown and company, 1989.
3. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. Fundamental of clinical trials. 2<sup>nd</sup>. Ed. Littleton, PSG Publishing company, 1985.
4. Sackett DL, Haynes RH, Guyatt GH, Tugwell P. Epidemiología clínica. Ciencia básica para la medicina clínica. 2<sup>nd</sup>. Ed. Buenos Aires, Editorial médica Panamericana, 1991.
5. Hulley SB, Cummings SR. Designing clinical research. An epidemiologic approach. Baltimore, Williams & Wilkins, 1988.