

¿Qué es un ensayo clínico?

Un ensayo clínico es un experimento científico que se lleva a cabo para responder a una pregunta médica, del tipo de «¿este medicamento reduce la presión arterial?». En la actualidad, las preguntas a las que se intenta responder mediante ensayos clínicos pueden ser sumamente complejas, pero para poder explicarme he recurrido a esta tan básica, a la que aludiré muchas veces en este manual.

Un ensayo clínico (*clinical trial*) es un tipo de estudio clínico (*clinical study*). Aunque más adelante abordaré el tema con detalle, conviene dejar esto muy claro desde el principio: técnicamente, insisto, «estudio clínico» es una expresión muy amplia (un hiperónimo) que engloba a todo tipo de investigación científica en la que participen voluntarios humanos, y que se lleva a cabo con la intención de aumentar el conocimiento médico. Todos los ensayos clínicos son estudios clínicos, pero no todos los estudios clínicos son ensayos. Otros tipos de estudios clínicos son quirúrgicos, diagnósticos, preventivos y de observación.

O dicho de otra forma, como se apunta en la página web de los *National Institutes of Health* (NIH) de los Estados Unidos (www.clinicaltrials.gov):

«Hay dos tipos principales de estudios clínicos: los ensayos clínicos (que también se conocen como “estudios intervencionales”) y los estudios observacionales»¹. Entiendo que abominas del adjetivo «intervencional», pero es la única forma que se me ocurre de uniformizar la terminología («intervencional y observacional»), algo que no podría hacer si utilizara el adjetivo que tú y yo preferimos, «intervencionista». No así los clientes, que se decantan por «intervencional» en asombrosa mayoría. Por cierto que Saladrigas, en su DIC de Cosnautas, afirma que «*intervention study* es sinónimo de *trial*, pero no necesariamente de *clinical trial*», pero no explica por qué.

Encontrarás más información sobre estos dos tipos de estudios en todo el manual, pero para ir abriendo boca observa que en los primeros (intervencionales o ensayos) hay

algún tipo de intervención (por lo general, administrar un medicamento a un participante), y en los segundos, presuntamente, no (el investigador se limita a observar).

No hay que remontarse al gato de Schrödinger² para entender que la simple aplicación de instrumentos de medición siempre es intervención. Si a los pacientes les dices, por ejemplo, que les vas a vigilar la presión arterial y el electrocardiograma durante 2 años, limitándote a recoger los datos, la mayoría intentará dejar de fumar, adelgazar o empezar a hacer más deporte, porque la mera utilización de instrumentos de medida es de por sí una intervención.

Y sin involucrar a los pacientes: el mero estudio de datos obtenidos en el pasado está sujeto a multitud de sesgos, muchos de ellos infranqueables: las limitaciones de todo tipo del propio investigador, de los diversos soportes en los que están los datos, de los diferentes métodos estadísticos, etc. Al aplicar instrumentos de observación, se interviene.

A ti te tocará traducir protocolos de los dos tipos, pero sobre todo de los intervencionales. Es tu obligación conocer esta diferencia teórica entre

¹<http://bit.ly/2x26Bmr> (última comprobación: 22 de diciembre de 2018).

²<http://bit.ly/1cYqAwi> (última comprobación: 22 de diciembre de 2018).

estudios y ensayos, aunque tendrás oportunidad de comprobar personalmente que en la inmensa mayoría de los textos que traduzcas los términos *study* y *trial* se utilizan de manera intercambiable, como si fueran sinónimos. Por eso aquí tienes el primer consejo: salvo que en el texto que estás traduciendo ahora encuentres algo que te haga pensar que el redactor distingue fehacientemente entre ellos, lo más sensato es seguirle la corriente y traducir siempre *study* por estudio y *trial* por ensayo. Es lo que he denominado en otro sitio «la estrategia COCSP» (cada oveja con su pareja).

Observa que esta actitud es puramente pragmática (es decir, que apenas hay unas pocas fuentes autorizadas que la respalden), y que la etimología tampoco ayuda. «Ensayo» procede del latín *exagiu(m)* y significa «acción de pesar» (y, por eso, en otros contextos también médicos equivale a prueba o intento), mientras que «estudio» procede del latín *studiu(m)* [*stud(ere)* «desear», «intentar» + *-ium*] y significa «celo, intención, empeño».

No olvides que, en español, llamamos precisamente «tubo de ensayo» a los *test tubes*. Las cosas se complican: tienes que conocer a fondo las definiciones y las etimologías de estudio, ensayo, prueba, análisis, evaluación y valoración, por ejemplo. Debes

distinguirlos perfectamente y desarrollar la flexibilidad de intercambiarlos con coherencia.

Y es que el término «ensayo» tiene otra acepción harto frecuente en nuestro contexto: evaluación cuantitativa o cualitativa de las propiedades físicas, químicas o biológicas de una sustancia. A este respecto, en el DTM se recoge la siguiente observación: «En el ámbito analítico, los términos “prueba”, “análisis”, “ensayo” y “reacción” se superponen a menudo y se usan con frecuencia, según el contexto, como si fueran sinónimos.»

Este consejo no te libra de la obligación que, como profesional, tienes de conocer las diferencias teóricas que existen entre estos dos términos, de las que me ocupo a continuación.

En este libro me referiré principalmente a los ensayos en los que se desarrolla un fármaco nuevo para comercializarlo y, en última instancia, para respaldarlo mientras dure su vida comercial. Pero hay otros muchos tipos de ensayos: aquellos en los que se estudian otros tratamientos no farmacológicos, el comportamiento de la enfermedad subyacente, los mecanismos anatomopatológicos básicos que intervienen en la enfermedad, etc.

Ya he señalado una de esas diferencias: un ensayo es un tipo de estudio clínico. Pero hay más.

Las diferencias «oficiales» entre estudio y ensayo

Desde el año 2004, las definiciones oficiales (del BOE) de estudio y ensayo estaban en el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero. Pero el 4 de diciembre de 2015 se publicó el Real Decreto 1090/2015, «por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los comités de ética de la investigación con medicamentos y el registro español de estudios clínicos».

El nuevo Real Decreto responde a los cambios efectuados en la legislación europea correspondiente: el 16 de abril de 2014, el Reglamento (UE) N° 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo sustituyó a la Directiva 2001/20/EC, e introdujo los cambios a los que me referiré en este manual.

Según uno y otro, un ensayo clínico es un estudio clínico que cumple cualquiera de las siguientes condiciones:

- 1) Se asigna de antemano al sujeto de ensayo a una estrategia terapéutica determinada, que no forma parte de la práctica clínica habitual del Estado miembro implicado.
- 2) La decisión de prescribir los medicamentos en investigación se toma junto con la de incluir al sujeto en el estudio clínico.
- 3) Se aplican procedimientos de diagnóstico o seguimiento a los

¿Qué es un ensayo clínico?

sujetos del ensayo que van más allá de la práctica clínica habitual.

El traductor médico está obligado a conocer esta definición, pero las ocasiones en las que tendrá que aplicar estos conocimientos en la práctica de la traducción médica serán escasas o nulas.

Analicemos esta jugosísima definición:

En el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero (al que sustituye este RD 1090/2015, que comento ahora), la definición era muy otra y contenía errores de redacción importantes (esas preposiciones «de» y ese abuso del muy desaconsejado «y/o»):

«Toda investigación efectuada en seres humanos para determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o demás efectos farmacodinámicos, y/o de detectar las reacciones adversas, y/o de estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia».

Para la vigente versión del RD (insisto: 1090/2015) alguien revisó la definición anterior, pero la convirtió en la definición de «estudio clínico», que pasa a ser:

«Toda investigación relativa a personas destinada a:

- 1) Descubrir o comprobar los efectos clínicos, farmacológicos o demás efectos farmacodinámicos de uno o más medicamentos.
- 2) Identificar cualquier reacción adversa a uno o más medicamentos.
- 3) Estudiar la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción de uno o más medicamentos, con el objetivo de determinar la seguridad y/o eficacia de dichos medicamentos.

De ello se deduce, cuando menos, que al equipo de redacción del BOE le gusta mucho la fórmula «y/o», en contra de la cual se han manifestado oportunamente tanto la Fundéu como el *Diccionario Panhispánico de Dudas*, porque, según ellos, «La fórmula y/o, calco del inglés *and/or*, resulta casi siempre innecesaria, pues la conjunción “o” no es excluyente». Volveremos a esto más adelante.

Divagaciones aparte, querido lector, debes quedarte con la idea de que, según la legislación española vigente, un ensayo clínico es un tipo de estudio clínico que cumple cualquiera de las tres condiciones antedichas.

En la práctica, y en mi opinión, ambas definiciones son inútiles para el traductor médico. Al no existir tal diferencia entre *study* y *trial*, los redactores acostumbran a utilizarlos indistintamente, como si fueran equivalentes. Lo mismo hace el

usuario medio de los términos «estudio» y «ensayo», por lo que, en la práctica, conviene traducir siempre *study* por «estudio» y *trial* por «ensayo», y dejarse de monsergas, salvo en el muy excepcional caso de que en nuestro texto el redactor haya hecho alguna distinción explícita entre ellos.

Funciona muy bien conservar la idea de que hay dos tipos de estudios clínicos: los observacionales y los intervencionales, y que a estos últimos los conocemos como «ensayos clínicos».

La definición consagra el uso del término «sujeto de ensayo» en nuestro contexto. Esta es, pues, la traducción que quiere el BOE para *subject* o *individual* cuando hablamos de ensayos clínicos. En mi uso personal del término «sujeto» hay un montón de connotaciones negativas, pero claro, a quién le importa mi uso personal. Toma nota: más vale que empieces desde ahora a desprenderte de prejuicios como este.

Desambiguación de *trial* y *study*

Con respecto a la diferencia teórica entre estudio y ensayo hay otras opiniones que debes conocer, aunque, como verás, no coinciden con la mía y son mucho menos prácticas.

En el LR de Cosnautas encontramos que *trial* es «ensayo, en el sentido de

estudio o experimento, muy frecuente en la expresión *clinical trial* (ensayo clínico, estudio clínico). Tan frecuente es su uso en este sentido, de hecho, que con frecuencia se utiliza la palabra *trial*, sin más, como sinónimo abreviado de “ensayo clínico” o “estudio clínico”. Esto no es correcto, según el BOE.

Sobre *study*, el autor dice:

«Recomiendo precaución con la traducción acrítica de *study* por estudio, pues en ocasiones es preferible recurrir a otras posibilidades, como investigación o trabajo».

El GEC coincide conmigo, pero las explicaciones que se dan han quedado obsoletas desde que se publicaron en el BOE las modificaciones antedichas.

Para el DTM, *study* es «estudio», pero lo define como «investigación, análisis o examen detallado de un organismo, de un objeto o de un fenómeno determinados». En cuanto a *trial*, dice que es «ensayo»³ y lo define como «prueba experimental realizada en condiciones específicas para conocer las características funcionales de algo (un fármaco, un implante, un aparato, una prótesis, etc.) antes de comenzar a utilizarlo de forma habitual». Para el DTM, «ensayo» parece referirse a

«intento», lo que no coincide con lo expuesto en el BOE.

En el libro de Davies y Kermani, *A quick guide to clinical trials*, advierten de que los términos *trial* y *study* se utilizan indistintamente, como sinónimos.

En la edición anterior de este manual, como ya habrá observado el lector avisado, me decanté por la opción de «ensayo clínico» para traducir el núcleo del título, el *clinical trial*. Otras posibilidades son, en inglés, *clinical study* y *clinical assay*, y en español «estudio clínico», pero son sinónimos en la inmensa mayoría de las ocasiones en que aparecen. Propongo traducirlas todas de forma unificada por «ensayo clínico», y para ello me baso en la siguiente argumentación histórica. Que sepamos, Thomas Bayes (c. 1702-1761, matemático inglés a quien se atribuye la primera teoría de la probabilidad) publicó dos obras en su vida: una sobre teología y otra sobre matemáticas. En esta última usa a menudo el término *trial* (del anglofrancés *trier*: elegir, clasificar, seleccionar o intentar) en un sentido experimental no médico, para hablar de la probabilidad de que, al lanzar varias bolas sobre una superficie, cada una ocupe una posición

determinada. Al teorema de Bayes se llega después de repetir muchas veces el acto de lanzar las bolas sobre la mesa, es decir, después de varios «ensayos».

Parece que fueron Haygarth y Jenner los primeros que empezaron a utilizar el término *trial* en el contexto médico. En inglés, la palabra *trial* se define, desde mediados del siglo xv, con el significado de *act or process of testing*; procede del sustantivo anglofrancés *trial*, formado a partir de *trier*, «intentar». El sentido de examinar y decidir sobre un caso en un juzgado se recogió por primera vez en la década de 1570, y ya estaba generalizado en la de 1590.

Apunta el GEC que «la expresión “estudio clínico” suele utilizarse en sentido restringido para referirse solo a los estudios terapéuticos de intervención con fármacos (la segunda acepción aquí, que es el criterio que se ha seguido en la *Guideline for Good Clinical Practice* de la ICH, en la que es sinónimo de *clinical trial*); pero puede verse también en su sentido propio más amplio, para incluir a los estudios quirúrgicos, diagnósticos, preventivos y de observación (primera acepción aquí)».

³El DTM no es un diccionario de inglés a español. En realidad dice que «ensayo» corresponde a los términos ingleses *trial* y *study*. Y luego advierte sobre la superposición en el uso de los términos «ensayo», «estudio» y «experimento».

¿Qué es un ensayo clínico?

Advertiré, como hace Meinert, de que «el uso del término sin modificadores no tiene implicación alguna sobre la unidad observada. Puede tratarse del ser humano o de cualquier otra especie animal –siempre el ser humano en este libro»; y la misma advertencia hago en este manual.

Para la historia del término «ensayo» en español y aplicado en nuestro contexto, he optado por el criterio del Diccionario de Términos Médicos de la Real Academia Nacional de Medicina (RANM), según el cual «ensayo» [lat. *exagiu(m)*] es la «acción de pesar», documentado en español desde 1230. Indica también este diccionario que «en el ámbito analítico, los términos “prueba”, “análisis”, “ensayo” y “reacción” se superponen a menudo y se usan con frecuencia, según el contexto, como si fueran sinónimos», y que «en el ámbito experimental, los términos “ensayo”, “estudio” y “experimento” se superponen a menudo y se usan con frecuencia, según el contexto, como si fueran sinónimos».

Resumiendo, desde el punto de vista etimológico, el núcleo del título de un ensayo clínico se refiere a un ensayo, una prueba, un intento o una simulación. No puedo negar la validez de otras expresiones

(«estudio clínico», «análisis clínico», «prueba clínica»), pero he expuesto las razones por las que aconsejo unificar la traducción y utilizar siempre «ensayo clínico».

Tanto el Boletín Oficial del Estado (Reales Decretos) como la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios se han decantado claramente por «ensayo» frente a las demás posibilidades. El acrónimo que más se utiliza en inglés para los ensayos clínicos aleatorizados es RCT, de *randomized clinical trials*. En español se ha impuesto la traducción «ECA». *Clinical trial* puede encontrarse precedido de una cantidad variable de modificadores. Más adelante los analizaré uno por uno y por orden alfabético.

Es muy importante advertir al lector de que, aunque muchas editoriales anglosajonas dedican varias páginas a las normas sobre la utilización del guión en inglés,⁴ casi todas concluyen con frases como esta del manual de estilo de la editorial Oxford University Press: «*If you take hyphens seriously, you will surely go mad*». Para hacer uso de estas incómodas rayitas, me he guiado exclusivamente por su frecuencia en nuestro contexto.

Sobre la terminología y la mayor parte de los aspectos de los ensayos

clínicos lo dijo casi todo Curtis L. Meinert, catedrático de epidemiología en la Bloomberg School of Public Health de la Johns Hopkins University en Baltimore, Maryland, Estados Unidos. Su obra capital al respecto se publicó en 1985: *Clinical Trials: Design, Conduct, and Analysis*. El profesor Meinert es autor de una extensa literatura; sus obras más relevantes en el campo de los ensayos clínicos se citan en la bibliografía de este manual.

Es evidente que, al ritmo que marca la actualidad, un libro científico de 1985 tiene muchas probabilidades de estar obsoleto. Sorprende la cantidad de información que aparece en los libros de Meinert, hasta en los más antiguos, que sigue siendo plenamente válida. En el libro de 1985 antes citado encontramos la siguiente definición de un ensayo clínico:

«*A planned experiment designed to assess the efficacy of a treatment in man by comparing the outcomes in a group of patients treated with the test treatment with those observed in a comparable group of patients receiving a control treatment, where patients in both groups are enrolled, treated, and followed over the same time period. The groups may be established through randomization or*

⁴The Economist: <http://bit.ly/4RUfnT> (última comprobación: 22 de diciembre de 2018).

some other method of assignment. The outcome measure may be death, a nonfatal clinical event, or a laboratory test. The period of observation may be short or long depending on the outcome measure.»

Propongo la siguiente traducción:

«Experimento planificado para evaluar la eficacia de un tratamiento en el ser humano, mediante la comparación de los resultados obtenidos en un grupo de pacientes tratados con el tratamiento evaluado con los observados en un grupo equivalente de pacientes tratados con un tratamiento de control, en el cual el reclutamiento, el tratamiento y el seguimiento de los pacientes de los dos grupos se llevan a cabo en el mismo periodo. Los grupos pueden determinarse por asignación aleatoria o de otro tipo. El criterio de evaluación puede ser la muerte, un acontecimiento clínico que no cause la muerte o un análisis de laboratorio. El periodo de observación puede ser corto o largo, dependiendo del criterio de evaluación.»

Aunque en esta traducción aparecen términos que luego debatiré y explicaré en la parte práctica del manual, puedo afirmar desde este momento que esta es la definición de «ensayo clínico» que tomaré como referencia.

Los ensayos clínicos, como casi todo en esta vida, ya no son lo que eran.

Recordemos que nacieron con la intención de llegar a ser la forma más exquisita y fiable de investigar en medicina, con el máximo respeto al paciente y contando con su aprobación.

En España, para un gran número de pacientes, un ensayo clínico es un capricho de médicos que quieren probar sus pócimas en ellos, sin ninguna garantía de curación y con la anuencia de sus víctimas para hacerles todo tipo de tropelías durante el tiempo que consideren necesario, renunciando por escrito a prácticamente todos sus derechos sin que parezca que es así.

Para muchos médicos y miembros del personal de enfermería que intervienen en la puesta en práctica del ensayo clínico, es solo un engorro y un capricho de los laboratorios o de su jefe de departamento que, en el mejor de los casos, les permitirá aparecer como coautores en la publicación de los resultados, llegado el caso.

Créeme, querido lector: en nuestro medio no es frecuente que alguien (médicos ni pacientes) confíe en las bondades y las posibilidades de un ensayo clínico. Pero la industria farmacéutica necesita unos datos casi reales obtenidos en pacientes casi reales para interpretarlos (y en ocasiones para manipularlos a conveniencia con la ayuda de las ramas más sofisticadas de la

estadística y la informática) y respaldar la continuidad de su plan de investigación. En 2018 podemos afirmar que sobre la investigación en fármacos nuevos se cierne el peligro de que se convierta en un fin en sí misma: corremos el riesgo de que haya que mantenerla activa para justificar la enorme cantidad de dinero que se dedica a ello, que a su vez es una de las excusas para los precios increíbles de algunos medicamentos. Pero también me apresuro a informar al lector de que, pese a tantas sombras como he citado, en la actualidad los ensayos clínicos son en muchos casos la alternativa de tratamiento que siempre alentó su creación. Para algunos tipos de cáncer, por ejemplo, la posibilidad de participar en alguno de ellos ocupa un puesto tan importante como algunos fármacos, cuya toxicidad e irregular eficacia obligan a los médicos a plantear al paciente la posibilidad de beneficiarse de un ensayo.

Es probable que estos argumentos hagan pensar al lector en algunos países muy concretos del primer mundo, cuyos desmanes en este y en otros muchos campos vemos a diario en los medios de comunicación.

El 16 de octubre de 2010, la productora estadounidense Showtime Networks lanzó el primer capítulo de su exitosa serie *The Big C* (en España *Con C mayúscula*), protagonizada por Laura Linney, que

¿Qué es un ensayo clínico?

tras un enorme éxito inicial llegó a tener una tercera temporada en 2012. Es una comedia muy entretenida, con algo que la diferencia de todas las comedias que uno pueda conocer: la protagonista tiene un melanoma en estadio IV, es decir, es una enferma terminal aunque, durante las dos primeras temporadas, su aspecto físico apenas se ha deteriorado.

La salvación llega para ella en forma de participación en un ensayo clínico. Aunque nunca se menciona el tratamiento concreto que recibe, la paciente se llena de esperanza y de valor ante lo que se le avecina al conocer la posibilidad de participar en dicho ensayo, para el cual, lamentablemente, en un principio no quedan plazas.

El fallecimiento de otra participante le abre la puerta a lo que considera su salvación: ¡participar en un ensayo clínico!. Entenderá el lector que la trama da muchas pistas para un debate interesante. Por ejemplo, la protagonista cree que el tratamiento nuevo no está haciendo efecto hasta que se le empiezan a caer las uñas, que es un efecto secundario (previsto) de la medicación. Entonces se vuelve loca de contento: «¡Mi organismo está reaccionando!». Si, como ha ocurrido tantas veces, terminamos adoptando el comportamiento de los estadounidenses, los ensayos clínicos ocuparán en nuestras vidas

un papel muy distinto del que se les vaticinó cuando se crearon.

Muy recientemente traduje un consentimiento informado en cuyas ¡25 páginas! se explicaba al paciente, entre otras cosas, que «es posible que presente una reacción alérgica al fármaco del estudio, que puede consistir en prurito, erupción cutánea y una bajada aguda o repentina de la presión arterial con choque y pérdida de la consciencia, o convulsiones, sin descartar la posibilidad de que le causen la muerte». La posibilidad de que la medicina avance en esas condiciones me parece francamente preocupante.

Pero mis intenciones no eran llegar hasta aquí de este modo. En la actualidad, un ensayo clínico debería ser una forma de investigar que se rige por un conjunto de instrucciones que denominamos protocolo, como abordo en el segundo apartado de esta primera parte del manual.

La historia de los ensayos clínicos iba en esa dirección aunque, como he comentado, se haya desviado en alguna medida (y yo con ella, hasta retomar mi camino en este punto).

Muchos autores han escrito sobre la historia de los ensayos clínicos, entre quienes destacan J.P. Bull (*The historical development of clinical therapeutic trials*, 1959) y A.M. Lilienfeld (*Ceteris paribus*:

The evolution of the clinical trial, 1982).

Meinert ha escrito varias páginas al respecto, pero a menudo antes de 1985, es decir, sin contar con Google. Resulta cuanto menos sorprendente que la historia de los ensayos clínicos, tal y como la recoge este último autor, no resista la investigación más elemental con esta poderosa herramienta del siglo XXI. Veamos un ejemplo: Meinert dice que el primer indicio de un ensayo clínico se encuentra el Libro de Daniel, versos 12 a 15, en la versión de la American Bible Society de 1816:

«Prove thy servants, I beseech thee, ten days: and let them give us pulse to eat, and water to drink. Then let our countenances be looked upon before thee, and the countenance of the children that eat of the portion of the King's meat: and as thou seest, deal with thy servants. So he consented to them in this matter, and proved them ten days. And at the end of ten days their countenances appeared fairer and fatter in flesh than all the children which did eat the portion of the King's meat.»

Para encontrar las raíces de los ensayos clínicos en el Libro de Daniel, que forma parte del Antiguo Testamento y del Tanaj hebreo, hay que ser ciertamente optimista. Daniel, uno de los jóvenes judíos llevados a Babilonia en cumplimiento de las

órdenes expresamente dictadas por el rey Nabucodonosor, recibe una educación especial con miras a una futura prestación de servicios en la corte del rey; aprende el idioma y la literatura del imperio neobabilónico (el caldeo), y se niega, junto con sus amigos (fieles al Dios de Israel), a quebrantar la menor de las prescripciones rituales del judaísmo, en particular las relativas a la alimentación.

La recompensa que reciben del Señor es un mejor aspecto que el «de los otros muchachos que comían de la porción de la comida del rey».

No podemos olvidar, además, que la investigación sobre este componente de la Biblia, como la de tantos otros, sufrió una revolución con la aparición de los manuscritos del Mar Muerto en 1947, que desde el 26 de septiembre de 2011 pueden consultarse. Haciendo uso de una imaginación divertida, Fernando Navarro nos propone que se trataría de un «ensayo piloto en voluntarios sanos, de diseño comparativo y dos vías de intervención higiénico-dietética (carne y vino vs. legumbres y agua), con grupos paralelos, de diez días de duración».

Sin embargo, en mi opinión, la eventual intervención sobrenatural no debe entrar nunca en las posibilidades de un ensayo clínico, aunque sea siempre muy bienvenida

si es para bien. Ni la Biblia puede utilizarse en ningún caso como argumento científico.

He tratado de comprobar una por una las referencias históricas que proporciona Meinert a la luz de Google y de algunos buscadores algo más especializados (aunque no mucho), con resultados francamente desalentadores: los demás hitos de la historia de los ensayos clínicos parecen cuentos adaptados a los intereses de los diversos narradores.

Lejos de intentar reescribir esta historia, que no es objeto del presente manual, daré fe de que, en apariencia, siempre ha habido un afán entre los verdaderos científicos por comparar sus observaciones con las de otros, o las obtenidas con diversos tratamientos de una misma enfermedad en un mismo paciente o en grupos de pacientes aproximadamente afines. Los nombres que se citan (Avicena, Paré, Lind) dan una idea de la importancia de la obra de estos autores, pero insisto en que aquí no es posible profundizar y debatir sobre cada uno de ellos, ni siquiera del somero modo en que he abordado el tema del Libro de Daniel.

Conocemos de primera mano las observaciones de Edward Jenner (1749-1823) sobre las causas y los efectos de las *variolae vaccinae*. En este caso se puede afirmar sin vacilación (dispongo del manuscrito original en inglés) que algunas de las

pruebas que hizo este eminentísimo médico deben figurar en los anales de la historia de los ensayos clínicos, pero sin que ninguna constituya un ejemplo de lo que hoy entendemos por ellos.

Él mismo cita a Lucrecio (c. 99 a. de C. - c. 55 a. de C.) en las primeras páginas de su libro: «*Quid nobis certius ipsis sensibus esse potest, quo vera ac falsa notemos*» («Si los sentidos no son veraces, toda nuestra razón es falsa»). Pero poco más se puede entresacar para mi empeño.

No hay duda, sin embargo, de que tras infinidad de experimentos en la historia el concepto de la aleatorización como técnica de asignación de los tratamientos fue introducido por Ronald Fisher (1890-1962), creador de la prueba exacta que lleva su nombre y a quien Richard Dawkins ha calificado como «el más importante biólogo desde Darwin». Por lo demás, he tomado como referencia el conocido cuadro de Meinert sobre los hitos de la historia de los ensayos clínicos para presentar una versión más moderna y “guguelizada” de ellos.

Hitos de la historia de los ensayos clínicos

El cuadro de las páginas siguientes está basado principalmente en los datos que se recogen en los libros de Meinert y de Igea (v. Bibliografía), entre otros, con verificaciones y aportaciones mías.

¿Qué es un ensayo clínico?

Fecha	Autor	Acontecimiento y observaciones
Entre 167 y 164 a. de C. (muy dudoso)	Profeta Daniel	Aunque ocupa el primer puesto en la mayor parte de la bibliografía consultada, esta posición debe ser reevaluada (v. el texto). La Biblia no sirve ni puede servir como referencia científica. ⁵ Las discrepancias al respecto quedaron resueltas en este artículo: <i>Evolution of clinical research: a history before and beyond James Lind</i> . ⁶
980 a 1037	Avicena	En el quinto libro del <i>Canon</i> se recogen lo que algunos consideran las bases de los ensayos clínicos (apartado 3 de un total de 7): « <i>The drug must be tested with two contrary types of diseases, because sometimes a drug cures one disease by its essential qualities and another by its accidental ones</i> ». ⁷
1537	Ambroise Paré	Observaciones sobre el efecto de un tratamiento local de las heridas de guerra (de nuevo con menciones a la intervención divina). ⁸
1600	Expedición de la Compañía Inglesa de las Indias Orientales	Solo el barco de Lancaster llevaba botellas de zumo de limón; solo sus marineros se salvaron del escorbuto. ⁹
1721	Lady Mary Wortley-Montague ¹⁰	Primer intento de inmunización (introdujo la inoculación contra la viruela «a la turca» en la medicina occidental). En 1894 Creighton puso en duda los resultados.
1747	James Lind	Primeros experimentos con grupo de control (y con seis grupos, uno de ellos sin tratamiento). Para la inmensa mayoría de los investigadores y los farmacólogos clínicos, que todos los años celebran el Día Internacional de los Ensayos Clínicos el 20 de mayo ¹¹ (aniversario de la partida del buque Salisbury, a bordo del cual viajaba Lind), se trata del primer ensayo clínico de la historia. ¹² No se trata, pues, solo del primer ensayo clínico «en lengua inglesa», como dicen algunos autores que confunden sus creencias religiosas con la realidad e insisten en sus teorías bíblicas, sino de estrictamente el primer ensayo clínico de la historia. Las conclusiones de Lind fueron erróneas. ¹³
1798	Edward Jenner	Primeras vacunaciones. ¹⁴
1799	John Haygarth	Suele citarse su experimento con los «tractores de Perkins» (barras metálicas carísimas que se utilizaban para «sacar» la enfermedad del paciente) como hito en la historia del placebo, pero es más preciso hablar de una simulación (<i>sham</i> , véase el lema correspondiente en la segunda parte de este manual): demostró que unas barras de madera lograban el mismo efecto. ¹⁵

⁵ <https://bit.ly/2R78qoV> (última comprobación: 28 de septiembre de 2018).

⁶ <https://bit.ly/2NJtZxU> (última comprobación: 28 de septiembre de 2018).

⁷ http://en.wikipedia.org/wiki/The_Canon_of_Medicine (última comprobación: 6 de junio de 2018).

⁸ http://en.wikipedia.org/wiki/Ambroise_Par%C3%A9 (última comprobación: 6 de junio de 2018).

⁹ http://www.riparia.org/Medical%20History/scurvy_hx.html (última comprobación: 6 de junio de 2018).

¹⁰ <http://www.clinicaltrialsday.org/> (última comprobación: 22 de diciembre de 2018).

¹¹ http://en.wikipedia.org/wiki/Lady_Mary_Wortley_Montagu (última comprobación: 6 de junio de 2018).

¹² <http://elfarmaceutico.es/index.php/detras-del-espejo/item/4613-el-primer-ensayo-clinico#.Wxeb1kiFOUk> (última comprobación: 6 de junio de 2018).

¹³ http://en.wikipedia.org/wiki/James_Lind (última comprobación: 6 de junio de 2018).

¹⁴ <http://www.bartleby.com/38/4/1.html> traducido al español por primera vez en 2011 en <http://amzn.to/tdkH1K> (última comprobación: 6 de junio de 2018).

¹⁵ *On the Imagination as a Cause & as a Cure of Disorders of the Body*. http://en.wikipedia.org/wiki/John_Haygarth (última comprobación: 6 de junio de 2018).

Fecha	Autor	Acontecimiento y observaciones
1800	Benjamin Waterhouse	Introdujo el método de vacunación de Jenner en los Estados Unidos. ¹⁶
1863	Sir William Gull y Henry Sutton	Gull «curaba» el reuma con agua mentolada. «Curó» el tifus del futuro Eduardo VII con placebos. ¹⁷
1898	Johannes Fibiger	Aunque su premio Nobel (1926) por descubrir la «causa del cáncer» (<i>Spiroptera carcinoma</i>) es cuando menos controvertido, su diseño de un ensayo para determinar la eficacia del tratamiento de la difteria merece, según el <i>British Medical Journal</i> , el título de «primer ensayo clínico controlado». ¹⁸
1923	Ronald Fisher	Aplicación de la aleatorización a la investigación en agricultura. ¹⁹
1931	Medical Research Council de Gran Bretaña	Creación de un comité especial para ensayos clínicos. ²⁰
1931	Amberson, McMahon y Pinner (v. Bibliografía)	Primera asignación aleatoria (lanzando una moneda al aire) del tratamiento (sanocrisina) a grupos de pacientes con tuberculosis pulmonar. ²¹
1937	Congreso de Estados Unidos de América	Creación del National Cancer Institute por los National Institutes of Health de los Estados Unidos. ²²
1944	British Medical Research Council	Publicación de un ensayo multicéntrico sobre el tratamiento del catarro común con Patulin, un producto metabólico de <i>Penicillium patulum</i> . ²³
1946		Promulgación del Código de Nuremberg sobre experimentación con seres humanos (v. la obra de Curran y Shapiro en Bibliografía).
1962 ²⁴	Sir Austin Bradford Hill ^{25,26}	El Dr. Hill fue el estadístico del comité de ensayos sobre la estreptomina en la tuberculosis del Medical Research Council; su estudio de evaluación de la estreptomina en el tratamiento de la tuberculosis suele considerarse como el primer ensayo clínico aleatorizado (1946), aunque curiosamente el término <i>random</i> no aparece por ningún lado en los documentos publicados al respecto por los autores y por el propio Council.

Continúa

¹⁶ http://en.wikipedia.org/wiki/Benjamin_Waterhouse#Smallpox_vaccine (última comprobación: 6 de junio de 2018).

¹⁷ http://en.wikipedia.org/wiki/Sir_William_Gull,_1st_Baronet (última comprobación: 6 de junio de 2018).

¹⁸ <http://www.bmj.com/content/317/7167/1243.full.pdf> (última comprobación: 6 de junio de 2018).

¹⁹ http://en.wikipedia.org/wiki/Statistical_Methods_for_Research_Workers (última comprobación: 6 de junio de 2018).

²⁰ <https://mrc.ukri.org/research/policies-and-guidance-for-researchers/erp/> (última comprobación: 6 de junio de 2018).

²¹ <http://maths.anu.edu.au/~johnm/planning/expdes.pdf> (última comprobación: 6 de junio de 2018).

²² http://en.wikipedia.org/wiki/National_Cancer_Institute (última comprobación: 6 de junio de 2018).

²³ <http://bit.ly/rUr4qT> (última comprobación: 6 de junio de 2018).

²⁴ Mantendré esta fecha por respeto al Dr. Meinert, pero aparentemente Hill no publicó nada en ese año.

²⁵ http://en.wikipedia.org/wiki/Austin_Bradford_Hill (última comprobación: 6 de junio de 2018).

²⁶ Obsérvese que el apellido de Austin Bradford Hill era Hill y que siempre utilizó A.B. Hill en sus publicaciones. Sin embargo, a menudo se le cita como Bradford Hill. Para aumentar la confusión, sus amigos le llamaban Tony. Además, es frecuente encontrar un falso guión, como en los «criterios de Bradford-Hill».

¿Qué es un ensayo clínico?

Fecha	Autor	Acontecimiento y observaciones
1962	Estes Kefauver y Oren Harris	A raíz de la tragedia de la talidomida, estos dos políticos estadounidenses llevaron adelante la enmienda (epónima) de la ley estadounidense sobre alimentos, fármacos y cosméticos (Federal Food, Drug, and Cosmetic Act). ²⁷
1966		A raíz de un problema con el conocidísimo Fenérgán de Wyeth (el caso Levine contra Wyeth ²⁸), se publica la directriz del Public Health Service de los Estados Unidos que da lugar a la creación de comités de ética (los primeros Institutional Review Boards) para la investigación con seres humanos.
1967	Iain Chalmers	Estructura para separar el control del tratamiento de la administración del tratamiento (Coronary Drug Project Research Group, 1973). ²⁹
1979		Fundación de la Society for Clinical Trials.
1980		Primer número de <i>Controlled Clinical Trials</i> . Se publicaron 25 volúmenes hasta 2004; cambió su nombre por el de <i>Contemporary Clinical Trials</i> . ³⁰

En 2008, los National Institutes of Health de los Estados Unidos crearon una página de registro y seguimiento de los ensayos clínicos autorizados en su territorio. En la actualidad, los ensayos clínicos estadounidenses están obligados a registrarse en <http://www.clinicaltrials.gov>, y los europeos deben hacerlo en <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>, de conformidad con la Declaración de Helsinki, que recomienda que los ensayos clínicos se hagan públicos. Desde 2015 existe en España el

Registro Español de Estudios Clínicos (REec, aunque se pueden encontrar todas las variantes de esas cuatro letras: reec, REEC, ReEC, etc.), en el que es obligatorio colgar todos los ensayos, y sobre el cual no existe ningún tipo de control lingüístico: los ensayos se cuelgan tal cual los presenta cada laboratorio, por lo que el REec no es una fuente válida para orientar la correcta traducción de este tipo de documentos.³¹

Por ejemplo, en noviembre de 2011 había 15 894 ensayos registrados en

Europa (no solicitudes, sino ensayos realizados o en curso), 2016 de ellos con menores de 18 años.

En este apartado he intentado definir qué es un ensayo clínico y aportar alguna contribución a su historia.

Al lector interesado en este tema le recomiendo encarecidamente el libro *The Emperor of All Maladies*, con el que el Dr. Siddhartha Mukherjee (v. Bibliografía) ganó el premio Pulitzer en 2011 en la categoría de *non fiction*. En este libro

²⁷ http://en.wikipedia.org/wiki/Kefauver_Harris_Amendment (última comprobación: 6 de junio de 2018).

²⁸ [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2848278/?log\\$=activity](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2848278/?log$=activity) (última comprobación: 6 de junio de 2018).

²⁹ http://en.wikipedia.org/wiki/Placebo-controlled_study#cite_note-Jellinke-20 (última comprobación: 6 de junio de 2018).

³⁰ <http://www.sciencedirect.com/science/journal/15517144> (última comprobación: 6 de junio de 2018).

³¹ <https://reec.aemps.es/reec/public/web.html> (última comprobación: 22 de diciembre de 2018).

se recoge una excepcional relación novelada de la evolución de los ensayos clínicos (especialmente los de oncología y hematología) en la segunda mitad del siglo xx y los primeros años del siglo xxi, y lo recomiendo muy encarecidamente a quien esté interesado en el tema.

Creo que no es muy impreciso afirmar que cada fuente en la que he consultado los hitos de la historia de los ensayos clínicos difiere de las demás en un número no pequeño de datos: no solo en las fechas (las diferencias son tremendas), sino también en los protagonistas, la ortografía de los nombres de estos y las hazañas que se les atribuyen. En este ejemplo reciente hallará el lector motivos de reflexión a este respecto.³²

Sobre la traducción de *clinical trial* ya he disertado ampliamente.

Ensayos clínicos: fases y tipos

Llama muchísimo la atención que, en una disciplina tan moderna como esta, la de los ensayos clínicos, haya tantas opiniones sobre sus fases y sus tipos como autores han escrito sobre ello: muchísimas. Suelen coincidir en lo más importante, es cierto, pero las discrepancias son de tal calibre que al traductor le cuesta

llegar a una conclusión útil al respecto.

Ni siquiera se ponen de acuerdo, por ejemplo, en el número de fases: la mayoría habla de cuatro (de I a IV o de 1 a 4), pero no son pocos los que hablan también de una fase 0 (cinco fases en total). Así lo hace la Wikipedia, cuya entrada en inglés sí incluye una fase 0, pero no así la entrada en español. Te recomiendo que leas ambas. Por otro lado, el DTM, el LR, los principales tratados de farmacología humana y las páginas oficiales de la EMA parecen estar a favor de los números romanos. La FDA alterna números romanos y cifras arábigas, pero la mayor parte de las veces prefiere los primeros.³³

Muy *grosso modo*,³⁴ la fase 0 es sobre farmacodinámica y farmacocinética (a veces se corresponde con el tipo de ensayo *first in man* (primer ensayo clínico en el ser humano con ese medicamento); la fase I es de cribado (por motivos de seguridad) y de determinación o búsqueda preliminar de la dosis; la fase II, de determinación de la eficacia, a menudo con un placebo; la fase IIa (o IIA) es para estudios piloto diseñados para demostrar la eficacia

clínica o la actividad biológica (los llamados *proof of concept trials*); la fase IIb (o IIB) es para determinar la dosis óptima definitiva, la que ofrece actividad biológica con efectos secundarios mínimos; la fase III es de confirmación final de la eficacia y de la seguridad; y la fase IV es de poscomercialización, es decir, de análisis de la seguridad una vez que el medicamento está en el mercado. Si quieres leer más al respecto, consulta *Phases of clinical research* en la Wikipedia.

Yo te aconsejo que no te hagas mala sangre aquí: después de haber estudiado las fases de los ensayos clínicos en diversas fuentes, como es tu deber, descubrirás que este dato apenas tiene importancia al traducir. En toda mi carrera no recuerdo haber traducido ningún ensayo en fases 0, I ni IV: los ensayos clínicos que se traducen son o están en fases II y III (o en algunas fases intermedias: IIb/III, IIIb, etc.). En la actualidad, con lo que sé al respecto, apenas me detengo en este punto y copio el número de la fase en mi traducción con el criterio del redactor, es decir, con el mismo tipo de números (romanos o arábigos) que haya utilizado este.

³² <http://bit.ly/2x1Uyph> (última comprobación: 22 de diciembre de 2018)

³³ <https://www.fda.gov/forpatients/clinicaltrials/types/default.htm> (última comprobación: 22 de diciembre de 2018).

³⁴ Tienes algo más de información aquí: <https://at.virginia.edu/2z8Dolt> (última comprobación: 22 de diciembre de 2018).

¿Qué es un ensayo clínico?

La siguiente gran pregunta para el traductor también es muy fácil de responder: ¿cuál es la preposición correcta, «estudio de fase X» o «estudio en fase X»? Tampoco pierdas tiempo aquí con las opiniones flojas ni con los gurús de la vieja escuela de la traducción médica en España (VETME). Yo te aconsejo que, si el contexto te permite averiguarlo o deducirlo, utilices «en» si el ensayo está en marcha (está en la fase X, el ensayo está en la fase X) y «de» si no lo está (estudio de fase X, el ensayo es de fase X; esto es lo más habitual, de lejos).

En cuanto a los tipos de ensayos clínicos, el desbarajuste también es descomunal. La mayoría de los autores (antiguos y no tan antiguos) que se han referido al tema en internet empiezan su perorata por lo que pretende ser un exhaustivo repaso de los tipos de ensayos clínicos, que al traductor médico no le causa sino vértigo y desconfianza.

Para que tampoco pierdas el tiempo con esto, en lugar de abrumarte con una enésima clasificación, te remito al encabezado «Modificadores de *clinical trial* en el título del protocolo», en el apartado «El título

del protocolo» de la segunda parte de este manual. Lo más útil para el traductor médico es considerar que cada una de las posibilidades que encontrarás allí (casi 200) son «tipos de ensayos clínicos».

Muchos autores también dedican parte de su texto a agrupar los tipos de ensayos clínicos. Pueden agruparlos, por ejemplo, por su objetivo (*purpose*), e incluir aquí los de prevención, los de cribado, los de

diagnóstico, los de tratamiento, los de calidad de vida y los de uso compasivo. O pueden agruparlos con cualquier otro criterio (a veces ciertamente peregrino). Y dedicarse a encontrar relaciones entre las fases y los tipos (como en el cuadro adjunto).

En mi opinión, ninguna de esas agrupaciones es más útil que la simple y descarnada relación que, como ya he señalado, encontrarás en otra parte de este manual.

Fase	Objetivos generales
Fase I	FIM (<i>first in human</i>) PK (<i>pharmacokinetic</i>)
Fases I o II	<i>Proof of concept</i> <i>Mechanism of action</i>
Fase II	<i>Dose ranging</i> (IIa: <i>proof of concept</i> ; IIb: <i>definite dose-finding</i>)
Fase III	<i>Large scale exposure</i>
Fase IIIb (o <i>late phase III</i>)	<i>Expanded access</i>
Fase IIIb en transición hacia la fase IV	<i>Peri-launch</i>
Fase IV	<i>Regulatory commitment</i> <i>Market support data</i>