

## ¿Qué es un ensayo clínico?

Según el Real Decreto 223/2004,<sup>2</sup> de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, un ensayo clínico es «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».

La definición resulta extremadamente iluminadora para nosotros, toda vez que tal y como está publicada contiene dos errores:

- 1) Sobra la preposición «de» en dos ocasiones (aquí se ven subrayadas): «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».
- 2) Utiliza una fórmula que desde ahora aconsejamos evitar en nuestras traducciones de protocolos: y/o. Según la Fundéu,<sup>3</sup> «ninguna gramática recomienda el uso de y/o. Es suficiente con “o” cuando queramos indicar que puede ser una cosa u otra, o bien las dos».

O sea, que la definición que probablemente quería transmitirnos quien redactó el Real Decreto es más bien esta: «toda investigación efectuada en seres humanos para determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos o demás efectos farmacodinámicos, o detectar las reacciones adversas, o estudiar la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su seguridad o su eficacia».

No es este el lugar para la crítica que merece el Real Decreto, en la forma y en el fondo. Como ejemplo, no queremos dejar pasar la ocasión de advertir que solo se menciona la Declaración de Helsinki, sin decantarse por una de las versiones, lo cual es muy criticable si se tiene en cuenta la escisión creada a partir de la cuarta revisión (la de 1996, en la cual se planteó por primera vez el problema de que los países pobres no tenían el mismo acceso a los medicamentos que los países ricos; en concreto a la zidovudina, el primer antirretroviral).

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

<sup>2</sup>En el número 224 del Boletín Oficial del Estado se publicó el 17 de septiembre de 2011 el Real Decreto 1276/2011, para adaptar el de 2004 a las personas discapacitadas.

<sup>3</sup><http://www.fundeu.es/recomendaciones-Y-y-o-formula-innecesaria-1021.html> (última comprobación: 30 de diciembre de 2011).

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 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.»*

Proponemos 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 período de tiempo. 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 período de observación puede ser corto o largo, dependiendo del criterio de evaluación.»

Aunque en esta traducción aparecen términos que luego debatiremos y explicaremos en la parte práctica del manual, podemos afirmar desde este momento que ésta es la definición de «ensayo clínico» que nosotros tomaremos 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.

Créanos, querido lector: en nuestro medio no es frecuente que alguien (ni 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 2011 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.

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 tras un enorme éxito inicial anuncia ya su tercera temporada para 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! De momento le ha servido para aguantar viva toda la segunda temporada.

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 contenta: «¡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 tradujimos 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 nos parece francamente preocupante.

Pero nuestras 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 abordamos en el segundo apartado de esta primera parte del ma-

nual. La historia de los ensayos clínicos iba en esa dirección aunque, como hemos comentado, se haya desviado en alguna medida (y nosotros con ella, hasta retomar nuestro 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 resiste 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,<sup>4</sup> 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

<sup>4</sup>[http://en.wikipedia.org/wiki/Book\\_of\\_Daniel](http://en.wikipedia.org/wiki/Book_of_Daniel) (última comprobación: 26 de diciembre de 2011).

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.<sup>5</sup>

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 nuestra 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.<sup>6</sup>

Hemos 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, daremos 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 insistimos en que aquí no es posible profundizar

y debatir sobre cada uno de ellos, ni siquiera del somero modo con que hemos 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 *variola vaccinae*. En este caso podemos afirmar sin vacilación (disponemos 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 (ca. 99 a. de C. – ca. 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 podemos entresacar para nuestro 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 recientemente (2010) como «el más importante biólogo desde Darwin». Por lo demás, hemos 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

Este cuadro 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 nuestras.

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, creemos que esta posición debe ser reevaluada (v. el texto).

<sup>5</sup><http://dss.collections.imj.org.il/> (última comprobación: 26 de diciembre de 2011).

<sup>6</sup>Desde nuestro punto de vista de aficionados al arte, lo mejor del Libro de Daniel lo extrajeron William Walton (en su oratorio *El festín de Baltasar* [[http://en.wikipedia.org/wiki/Belshazzar's\\_Feast\\_\(Walton\)](http://en.wikipedia.org/wiki/Belshazzar's_Feast_(Walton))], que puede escucharse en <http://www.youtube.com/watch?v=npQZr9sJk60>) y Rembrandt (en el cuadro del mismo título, que puede verse en <http://www.youtube.com/watch?v=RZ0zL9ck1MI>) (últimas comprobaciones: 26 de diciembre de 2011).

Fecha	Autor	Acontecimiento y observaciones
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> ». <sup>7</sup>
1537	Ambroise Paré	Observaciones sobre el efecto de un tratamiento local de las heridas de guerra (de nuevo con menciones a la intervención divina). <sup>8</sup>
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. <sup>9</sup>
1721	Lady Mary Wortley-Montague <sup>10</sup>	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 muchos farmacólogos clínicos, el primer ensayo clínico de la historia. <sup>11</sup> Conclusiones erróneas. <sup>12</sup>
1798	Edward Jenner	Primeras vacunaciones. <sup>13</sup>
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. <sup>14</sup>
1800	Benjamin Waterhouse	Introdujo el método de vacunación de Jenner en los Estados Unidos. <sup>15</sup>
1863	Sir William Gull y Henry Sutton	Gull «curaba» el reuma con agua mentolada. «Curó» el tifus del futuro Eduardo VII con placebos. <sup>16</sup>

Continúa

<sup>7</sup> [http://en.wikipedia.org/wiki/The\\_Canon\\_of\\_Medicine](http://en.wikipedia.org/wiki/The_Canon_of_Medicine) (última comprobación: 26 de diciembre de 2011).

<sup>8</sup> [http://en.wikipedia.org/wiki/Ambroise\\_Par%C3%A9](http://en.wikipedia.org/wiki/Ambroise_Par%C3%A9) (última comprobación: 26 de diciembre de 2011).

<sup>9</sup> [http://www.riparia.org/Medical%20History/scurvy\\_hx.html](http://www.riparia.org/Medical%20History/scurvy_hx.html) (última comprobación: 26 de diciembre de 2011).

<sup>10</sup> [http://en.wikipedia.org/wiki/Lady\\_Mary\\_Wortley\\_Montagu](http://en.wikipedia.org/wiki/Lady_Mary_Wortley_Montagu) (última comprobación: 26 de diciembre de 2011).

<sup>11</sup> [http://medtrad.org/panacea/IndiceGeneral/n27\\_entremeses-navarro2.pdf](http://medtrad.org/panacea/IndiceGeneral/n27_entremeses-navarro2.pdf) (última comprobación: 26 de diciembre de 2011).

<sup>12</sup> [http://en.wikipedia.org/wiki/James\\_Lind](http://en.wikipedia.org/wiki/James_Lind) (última comprobación: 26 de diciembre de 2011).

<sup>13</sup> <http://www.bartleby.com/38/4/1.html> traducido al español por primera vez en 2011 en <http://amzn.to/tdkH1K> (última comprobación: 26 de diciembre de 2011).

<sup>14</sup> *On the Imagination as a Cause & as a Cure of Disorders of the Body*. [http://en.wikipedia.org/wiki/John\\_Haygarth](http://en.wikipedia.org/wiki/John_Haygarth) (última comprobación: 26 de diciembre de 2011).

<sup>15</sup> [http://en.wikipedia.org/wiki/Benjamin\\_Waterhouse#Smallpox\\_vaccine](http://en.wikipedia.org/wiki/Benjamin_Waterhouse#Smallpox_vaccine) (última comprobación: 26 de diciembre de 2011).

<sup>16</sup> [http://en.wikipedia.org/wiki/Sir\\_William\\_Gull,\\_1st\\_Baronet](http://en.wikipedia.org/wiki/Sir_William_Gull,_1st_Baronet) (última comprobación: 26 de diciembre de 2011).

Fecha	Autor	Acontecimiento y observaciones
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». <sup>17</sup>
1923	Ronald Fisher	Aplicación de la aleatorización a la investigación en agricultura. <sup>18</sup>
1931	Medical Research Council de Gran Bretaña	Creación de un comité especial para ensayos clínicos. <sup>19</sup>
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. <sup>20</sup>
1937	Congreso de Estados Unidos de América	Creación del National Cancer Institute por los National Institutes of Health de los Estados Unidos. <sup>21</sup>
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> . <sup>22</sup>
1946		Promulgación del Código de Nuremberg sobre experimentación con seres humanos (v. la obra de Curran y Shapiro en Bibliografía).
1962 <sup>23</sup>	Sir Austin Bradford Hill <sup>24,25</sup>	El Dr. Hill fue el estadístico del comité de ensayos sobre la estreptomycin en la tuberculosis del Medical Research Council; su estudio de evaluación de la estreptomycin 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.
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). <sup>26</sup>

<sup>17</sup> <http://www.bmj.com/content/317/7167/1243.full.pdf> (última comprobación: 8 de noviembre de 2011).

<sup>18</sup> [http://en.wikipedia.org/wiki/Statistical\\_Methods\\_for\\_Research\\_Workers](http://en.wikipedia.org/wiki/Statistical_Methods_for_Research_Workers) (última comprobación: 8 de noviembre de 2011).

<sup>19</sup> [http://www.worldscibooks.com/etextbook/p131/p131\\_chap01\\_2.pdf](http://www.worldscibooks.com/etextbook/p131/p131_chap01_2.pdf) (última comprobación: 8 de noviembre de 2011).

<sup>20</sup> <http://maths.anu.edu.au/~johnm/planning/expdes.pdf> (última comprobación: 8 de noviembre de 2011).

<sup>21</sup> [http://en.wikipedia.org/wiki/National\\_Cancer\\_Institute](http://en.wikipedia.org/wiki/National_Cancer_Institute) (última comprobación: 8 de noviembre de 2011).

<sup>22</sup> <http://bit.ly/rUr4qT> (última comprobación: 8 de noviembre de 2011).

<sup>23</sup> Mantendremos esta fecha por respeto al Dr. Meinert, pero aparentemente Hill no publicó nada en ese año.

<sup>24</sup> [http://en.wikipedia.org/wiki/Austin\\_Bradford\\_Hill](http://en.wikipedia.org/wiki/Austin_Bradford_Hill) (última comprobación: 8 de noviembre de 2011).

<sup>25</sup> 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».

<sup>26</sup> [http://en.wikipedia.org/wiki/Kefauver\\_Harris\\_Amendment](http://en.wikipedia.org/wiki/Kefauver_Harris_Amendment) (última comprobación: 8 de noviembre de 2011).

Fecha	Autor	Acontecimiento y observaciones
1966		A raíz de un problema con el conocidísimo Fenergán de Wyeth (el caso Levine contra Wyeth <sup>27</sup> ), se publica la directriz del Public Health Service de los Estados Unidos que da lugar a la creación de comités éticos (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). <sup>28</sup>
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> . <sup>29</sup>

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.

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 de edad.

En este apartado hemos intentado definir qué es un ensayo clínico y aportar alguna contribución a su historia. Durante la redacción de este manual tuvimos acceso al 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 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 recomendamos muy encarecidamente a quien esté interesado en el tema.

Sobre la traducción de *clinical trial* el lector encontrará una amplia disertación en la segunda parte del manual.

<sup>27</sup> [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2848278/?log\\$=activity](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2848278/?log$=activity) (última comprobación: 8 de noviembre de 2011).

<sup>28</sup> [http://en.wikipedia.org/wiki/Placebo-controlled\\_study#cite\\_note-Jellinke-20](http://en.wikipedia.org/wiki/Placebo-controlled_study#cite_note-Jellinke-20) (última comprobación: 8 de noviembre de 2011).

<sup>29</sup> <http://www.sciencedirect.com/science/journal/15517144> (última comprobación: 8 de noviembre de 2011).

## ¿Qué es el protocolo de un ensayo clínico?

Aquí utilizaremos la siguiente definición de protocolo de ensayo clínico: «Conjunto de instrucciones que los investigadores deben seguir y de datos que deben conocer para llevar a cabo un ensayo clínico en su centro de estudio o en su consulta».

Como dice Fernando Lázaro Carreter en su libro *El dardo en la palabra* de 1977: «El Diccionario [de la Real Academia] ofrece sorpresas, saltos de liebre, en los recovecos más impensados. (...) compruebo que (el Diccionario) concede a *directiva* la acepción de *directriz*, esto es, “conjunto de instrucciones o normas para el ejercicio de alguna cosa”».

Es un poco tarde para cambiar esto, pero desde luego tal definición de «directriz» se parece mucho más a la de «protocolo» que acabamos de dar que la que ofrece el propio Diccionario de la RAE: «4. Plan escrito y detallado de un experimento científico, un ensayo clínico o una actuación médica». Pero «directriz» se dice *guideline* en inglés. Bien parece que hubiéramos hecho mejor en traducir *protocol* por «directrices» en nuestro contexto, y así nos habríamos librado, por ejemplo, de que algún conocido diplomático experto en protocolo se interesase en Google por nuestro trabajo cuando, obviamente, no tiene nada que ver con el suyo.

En cuanto a la etimología del término, como ya hemos señalado en otro trabajo,<sup>30</sup> «protocolo» procede del latín *protocollum*, tomado del griego tardío *protókollon*, «hoja que se pegaba en un documento para darle autenticidad», propiamente «lo pegado en primer lugar», compuesto de *pro-*

*tos* («primero») y *kólla* («cola, goma»); en griego, *ρωτόκολλον*. En la tercera temporada de la serie *The Tudors* (Showtime Networks), que destaca por su precisión en la ambientación, puede verse en un par de ocasiones cómo algún personaje despliega un documento que lleva un *protocolo*. Con él sabe de la autenticidad del documento.

Un protocolo es, por un lado, un conjunto de instrucciones: qué se debe hacer y cuándo debe hacerse. Por otro lado, es una puesta al día acerca de los conocimientos actualizados sobre la enfermedad a que se refiere y sobre su tratamiento. En un protocolo puede recogerse, además, un resumen más o menos exhaustivo de toda la investigación llevada a cabo en relación con el tema que se trata. Y por último, consta de un apartado sobre aspectos éticos y legales.

Esto nos da una pista sobre el tono general que adoptaremos en nuestra traducción, que deberá estar mayoritariamente en modo imperativo: «cumplimente», «prepare», «administre», «diríjase», «consulte», etc. Pero sobre todo nuestro trabajo deberá ser un texto claro y muy bien redactado, donde el lector encuentre toda la información del original (y sus lagunas, sus incoherencias y ambigüedades) redactada en el mejor español, y que sea asequible para aquel a quien va dirigido, al que se supone un cierto grado de preparación y formación, superior al de la media.

El imperativo en inglés solo se construye con *Go!*, *Do go!* o *Do not go!* Sin embargo, el uso de los verbos modales (*can*, *may*, *might*, *must*, *could*, *should*, *will* y *would*) en los protocolos se traduce por el imperativo español. Aunque en inglés sue-

<sup>30</sup>[http://medtrad.org/panacea/IndiceGeneral/n31\\_tradyterm\\_MuguerzaPecker.pdf](http://medtrad.org/panacea/IndiceGeneral/n31_tradyterm_MuguerzaPecker.pdf) (última comprobación: 11 de noviembre de 2011).

le decirse «Use **should** to express an obligation, use **would** to express a customary action», lo cierto es que no todos los que redactan en inglés dominan este matiz a la perfección, y es más que frecuente que *should* y *would* se confundan, alternen e intercambien. Debe recordarse esta norma (*should*, obligación; *would*, hábito o costumbre) para el infrecuentísimo caso de que el redactor se sirva de esa diferencia para matizar las instrucciones del protocolo. Es decir, una frase como «You will visit the study center every 4 weeks at weeks 4, 8, 12, and 60» debe traducirse como «Deberá acudir<sup>31</sup> al centro del estudio cada 4 semanas, en las semanas 4, 8, 12 y 60».

En todo caso, en nuestro texto evitaremos el uso del condicional («podría») para traducir sistemáticamente *may* o *should*, porque el condicional expresa una condición, no una posibilidad entre varias. Traducir un protocolo nos obliga a reflexionar cada vez que aparecen estos verbos y decidir si se trata, grosso modo, de una obligación o de una posibilidad. Para uno y otro caso el español posee una amplia variedad de construcciones que el traductor debe conocer y utilizar.

Por otro lado, como el lector sabe muy bien, hay una gran diferencia entre el documento que emite un parlamento sobre una determinada materia (por ejemplo, una ley que regule el matrimonio entre personas del mismo sexo) y el formulario que, en el otro extremo del camino, debe rellenar el ciudadano (que desee casarse).

Los protocolos a veces tienen carácter de ley general y a veces (pocas, cada vez menos) lo tienen de minuciosa aplicación práctica de las disposiciones generales: podemos encontrar aspectos generales de la inmunología, por ejemplo, y descripciones sobre cómo preparar y administrar inyecciones subcutáneas a enfermos que lo necesiten. En cada caso el traductor utilizará el tono adecuado para dirigirse al lector.

Cuando uno habla de una lavadora y de su manual de instrucciones, nadie tiene duda de cuándo se hace referencia a cada cual. Sin embargo, para algunos disertantes y autores la diferencia entre

los propios ensayos y sus protocolos no es tan evidente, pero el lector queda desde ahora advertido para que, él sí, siempre tenga claro de qué le están hablando.

Marcia Angell, que fue la primera mujer en ocupar el puesto de *editor* en *The New England Journal of Medicine*, es autora de algunos libros y muchos artículos muy reveladores sobre este mundillo en el que se está sumergiendo, querido lector. En 2009 publicó *Drug Companies and Doctors: A Story of Corruption*, donde afirma que «The full protocol is (...) highly technical, and can be confusing and/or overwhelming».

Queríamos un conjunto de instrucciones pero, como venimos señalando, los protocolos se están convirtiendo para algunos en un instrumento de justificación de las políticas farmacéuticas. El premio Nobel de química de 2009, Thomas Steitz (Estados Unidos) ha declarado (*La Vanguardia*, 26 de agosto de 2011)<sup>32</sup> que «muchas de las grandes farmacéuticas han cerrado sus investigaciones sobre antibióticos porque curan a la gente y lo que estas empresas quieren es un fármaco que haya que tomar toda la vida. Puedo sonar cínico, pero las farmacéuticas no quieren que la gente se cure». Y a esa conclusión también se puede llegar leyendo protocolos. Con una perspectiva amplia, la de quien ha leído muchos desde hace muchos años, no se tiene la impresión de que la finalidad última de estos documentos y de la investigación que sostienen sea siempre la de curar a los enfermos.

Déjenos, querido lector, terminar este apartado sobre qué son los protocolos con una de las numerosas definiciones que pueden hallarse en Internet y que a nosotros nos parece que completa la que utilizaremos aquí y citamos al principio:

«The full clinical trial protocol is the clinical trial documentation given to all the doctors administering the trial is a detailed protocol so that exactly the same treatment will be given to all patients. The protocol document lists the drugs, dosages, and tests for each segment of treatment and follow-

<sup>31</sup> Mucha atención al estupendo verbo «acudir» (*to come, to attend, to arrive, to turn up, to go*) porque sacará de más de un apuro al traductor (acudir: ir, asistir, venir, presentarse, sobrevenir, atender, recurrir a alguien o valerse de alguien, corresponder, pagar, obsequiar, replicar, contestar, objetar).

<sup>32</sup> <http://bit.ly/qpfv3> (última comprobación: 8 de noviembre de 2011).

*up. It usually also contains a 5-25 page diagram that shows when each drug and test is given; the family might be given this or an abbreviated version (1-2 pages) to provide quick and easy reference on a daily basis. This part of the protocol is frequently called the 'roadmap'».*

Esto puede leerse en la página de la Association of Cancer Online Resources,<sup>33</sup> pero no es cierto: nadie llama *roadmap* a esa parte del protocolo, sino *events schedule* o «calendario de acontecimientos».

---

<sup>33</sup><http://www.acor.org/ped-onc/treatment/clintrial.html> (última comprobación: 13 de noviembre de 2011).