

CIENCIA
PENSAMIENTO
Y CULTURA

arbor

Volumen CLXXXIV

Nº 730

marzo-abril [2008]

Madrid [España]

ISSN: 0210-1963

ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

Coordinado por:
Txetxu Ausín
M.^a Teresa López de la Vieja



MINISTERIO
DE EDUCACIÓN
Y CIENCIA



CONSEJO SUPERIOR
DE INVESTIGACIONES
CIENTÍFICAS

CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

ENSAYOS CLÍNICOS E INTERÉS GENERAL. CÓMO LA POLÍTICA PRECEDE A LA BIOÉTICA

David Teira Serrano

Dpto. de Lógica, Historia y Filosofía de la Ciencia
UNED. Humanidades
dteira@fsf.uned.es

ABSTRACT: *This paper analyses the normative justification of the adoption of randomized clinical trials as a methodological standard for pharmaceutical policy by the British health authorities in 1946. Through a discussion of the interests of the different parties involved in the process (doctors, patients, pharmaceutical companies and the State) I argue that randomization was adopted namely as an impartial mechanism to allocate treatments, even if its statistical foundations were not properly understood. I contend that such justification is still valid.*

KEY WORDS: *Randomization, clinical trials, bioethics, British health policy.*

1. ¿PRECEDE LA POLÍTICA A LA BIOÉTICA DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS?

¿Ha servido la bioética para aislar la medicina de la política? Un caso ejemplar para quienes piensan que sí sería el de los ensayos clínicos. Cuando un paciente da hoy su consentimiento informado acepta un protocolo experimental que le impide *negociar* con el médico cómo se desarrollará su tratamiento. Así solía suceder antes de 1950, cuando los ensayos clínicos no obedecían a un diseño estadístico (la aleatorización) que, desde entonces, condiciona buena parte de la intervención médica. A partir de los años 1960, serán las *Institutional Review Boards* las que determinen si el diseño del experimento es normativamente aceptable –su científicidad se supone– y si en su desarrollo prevalece el interés del paciente (Levine, 1986, pp. 322-363). El análisis ético reemplazaría así a la negociación.

Sin embargo, cuando los pacientes se organizan y exigen negociar su tratamiento con independencia del protocolo experimental, la medicina recupera su dimensión política. Así sucedió, por ejemplo, con los enfermos de SIDA esta-

RANDOMIZED CLINICAL TRIALS AND PUBLIC INTEREST. HOW POLITICS PRECEDES BIOETHICS

RESUMEN: Este artículo estudia la justificación normativa de la adopción de los ensayos clínicos aleatorizados por parte de las autoridades sanitarias británicas como estándar metodológico en 1946. A partir de un análisis de los distintos intereses de los participantes en el proceso (pacientes, médicos, farmacéuticas y el propio Estado) argumentamos que la aleatorización se adoptó como mecanismo de asignación imparcial de tratamientos, aunque sus propiedades estadísticas no fueran bien comprendidas. Tal justificación permanece aún vigente.

PALABRAS CLAVES: Aleatorización, ensayos clínicos, bioética, política sanitaria británica.

dounidenses en los años ochenta: exigieron a la agencia reguladora (la *Food and Drug Administration*) que les diese acceso a una medicación que consideraban prometedora (el AZT) antes de que concluyese su verificación experimental, prescrita por la legislación estadounidense (Epstein, 1996). Hace cien años estas movilizaciones eran frecuentes. Los partidarios de un medicamento se movilizaban para obtener apoyo público para su causa y que el Estado lo permitiese o subsidiase. Los médicos tenían, además, amplia libertad para probarlos y prescribirlos (e.g., Cox-Makximov, 1997, pp. 24-93).

De ahí el interés del proceso que condujo a la adopción de la metodología estadística en los ensayos clínicos. ¿Qué pudo convencer a médicos y pacientes para que renunciasen a la negociación y optaran por delegar en una comisión externa el diseño y supervisión del experimento? La respuesta más generalmente aceptada apela a la autoridad de la ciencia: nadie puede negar la superioridad de la metodología estadística sobre las técnicas de prueba anteriormente empleadas, y de ahí su inmediata aceptación (Yoshioka, 1998, p.10). No obstante, sabemos hoy que probablemente no ocurrió así¹. Para empezar, muchos

de los ingredientes de esta metodología (en particular, la aleatorización) eran ya conocidos en la experimentación médica antes de que se utilizasen en el ensayo pionero de la estreptomina, publicado en Gran Bretaña en 1948. Por otro lado, quienes participaron en este ensayo apenas entendían la justificación matemática de la metodología adoptada y si la admitieron fue por la autoridad científica de sus defensores (en particular, los estadísticos Ronald Fisher y Bradford Hill). Es más, al analizar las circunstancias en las que el gobierno británico decide efectuar este ensayo se descubren muchos otros intereses particulares igualmente determinantes (v.gr., la gestión de un suministro escaso de estreptomina). La adopción de los ensayos clínicos aleatorizados como patrón experimental sería así el producto de una negociación *constitucional* entre intereses particulares. Una vez aceptado este patrón, los participantes en un ensayo sólo podrán dar su consentimiento, sin negociación alguna (Levine, 1988, p. 201). Aislada así la medicina de la política, los comités de bioética suplirían argumentos normativos para justificar esta ausencia de diálogo².

El propósito de este artículo es cuestionar esta interpretación mediante un análisis del valor normativo de los intereses que confluyeron en la decisión de ensayar la eficacia clínica de la estreptomina conforme a un protocolo estadístico en el Londres de 1946. A partir de una revisión de algunos estudios recientes sobre las circunstancias de este ensayo, trataremos de analizar qué intereses manifestaron los distintos actores implicados (§2). Después, discutiremos en qué medida cada uno de estos intereses contenían intuiciones normativas justificables a partir de la metodología del ensayo (§3). Intentaremos mostrar que, aun cuando la mayoría de los participantes en el proceso no entendiesen bien su articulación estadística, percibían en cambio propiedades normativas de interés general en la metodología adoptada, que decidieron su aceptación. Estas propiedades –fundamentalmente, la equidad y la imparcialidad– bastarían para justificar políticamente la adopción de esta metodología, por servir como garantes de unos intereses por los que debe salvaguardar cualquier ensayo. Aceptada la legitimidad normativa del protocolo experimental, los comités de bioética velarán por su cumplimiento. Como en cualquier proceso constitucional, el cierre de la negociación no implica el abandono de la política: su ejercicio continúa por otros medios.

2. EL ENSAYO CLÍNICO DE LA ESTREPTOMICINA EN GRAN BRETAÑA

A principios del siglo XX, la tuberculosis era la principal causa de muerte en el Reino Unido: en las ciudades podían producirse de 200 a 400 muertes anuales por cada 100.000 habitantes –totalizando unas 50.000 en todo el país. Era ya catalogada como una enfermedad infecciosa y para su curación se recomendaba aislar al paciente en sanatorios (públicos y privados) donde se les prescribían distintos remedios. Algunos aparentemente prometedores, como fue el caso de la *tuberculina*, una vacuna generada a partir de la propia bacteria de la tuberculosis por Koch en 1890 que estimularía la producción de las defensas que el organismo genera naturalmente contra ella. El principio resultaba controvertido pero la expectativa de curación cautivó al público británico, incluyendo a muchos médicos convertidos en abogados de la tuberculina. Se planteó entonces un dilema de política sanitaria: ¿debía desviarse parte de la inversión pública en sanatorios a dispensarios que administraran tuberculina a los pacientes en su propio lugar de residencia? Para resolver la cuestión el gobierno británico promovió algunos estudios para comprobar la eficacia tanto de la tuberculina como del internamiento en sanatorios³. Respecto a la primera, entre 1914 y 1919 se desarrolló un estudio de sus efectos en los pacientes internados en un sanatorio en Surrey, juzgando su efectividad mediante la comparación de su tasa de mortalidad con la de la población general, sin que se observasen efectos positivos (Bardswell, 1919). Asimismo, en 1919 se analizaron los datos aportados por la *Tuberculin Dispensary League*, una asociación de partidarios del tratamiento, con resultados negativos que se publicarían después en *The Lancet* en 1923. Aunque no bastasen para convencer por completo a sus partidarios, cuyo interés persistió al menos dos décadas (incluyendo la publicación de numerosos estudios más sobre su efectividad), sirvieron al menos para justificar la decisión gubernamental de no invertir en dispensarios de tuberculina.

Para poder apreciar el contexto normativo de esta decisión sobre la tuberculina, conviene tener a la vista sus antecedentes. En 1911 se promulga la *National Health Insurance Act* (NHIA)⁴. En ella se establecía una provisión de fondos para buscar una cura para la tuberculosis, considerada la principal amenaza a la eficiencia económica del país. Así, en 1913 se crea la *Comisión de investigación médica* (Me-

dical Research Committee), pero sus objetivos se amplían de inmediato: encargada de coordinar la investigación médica militar durante la Primera Guerra Mundial, asume después su propia personalidad institucional en 1920 y pasa a denominarse *Medical Research Council* (MRC) sin restricción ya sobre su objeto de estudio. Sus responsables tenían un elevado sentido moral de su misión: tal como mostró Desirée Cox (Cox-Makximov, 1997, pp. 96-182), se trataba de poner la investigación médica al servicio del bienestar público, y esto exigía un compromiso personal totalmente desinteresado. Por un lado, tenemos, por tanto, el problema de administrar fondos públicos para la investigación en aras del interés general.

Por otro lado, tenemos la gestión de costes (Abraham, 1995, pp. 48-56). La NHIA instituyó un seguro por enfermedad pagado conjuntamente por el asegurado, su empleador y el Estado. Al convertirse en proveedor de asistencia médica, el Gobierno británico se convierte en un masivo comprador de medicamentos, incrementando de año en año su gasto farmacéutico. En 1919, se crea el Ministerio de Sanidad, justo ante el inicio de una crisis económica que obliga a sus responsables a plantearse controlar ese gasto. Se pretendía seleccionar los medicamentos más eficientes, mediante la inspección farmacéutica y la creación de una oficina que juzgase la efectividad de los compuestos. No obstante, el Ministerio se encontró con la resistencia de los distribuidores, que cuestionaban la calidad de la inspección y temían tanto sus posibles consecuencias legales, como la publicidad adversa. En 1927, ante la creciente presión de los costes (dos millones de libras aquel año), el ministerio recibe un informe de su *Chief Medical Officer* urgiendo a mejorar la eficiencia de la prescripción. En 1929, una comisión asesora se plantea elaborar una lista de medicamentos recetables a los asegurados. El problema principal era decidir qué sustancias constituían un medicamento⁵.

El MRC se venía ocupando ya de verificar que los productos farmacéuticos tenían una composición normalizada con un principio activo reconocible. Se pretendía así proteger la salud pública, promocionando los medicamentos seguros por oposición a los todavía muy populares *remedios secretos*, preparados con presuntas propiedades terapéuticas de composición no revelada –para proteger la patente de su fabricante. Todavía a principios del XX, a los fabricantes de estos *remedios secretos* les bastaba con

pagar una tasa al Estado para iniciar su venta al público. No fueron pocas las voces que se alzaron contra esta amenaza de burocratismo intervencionista. Muy a su pesar, en 1925 se promulgó una ley del medicamento (*Therapeutic Substances Act*). Los argumentos a su favor que Walter Fletcher, secretario del MRC le presentó a Lord Balfour, presidente del consejo privado de Su Majestad, eran explícitamente normativos. Se apelaba, en primer lugar, a que los medicamentos debían participar del principio de justicia que rige toda transacción (*fair dealing*): el comprador de un medicamento tendría la composición que pagaba. En segundo lugar, se apelaba a la protección de la vida del paciente: al garantizarse la composición los médicos podrían prescribir a sus pacientes dosis seguras de acuerdo con la potencia del principio activo. Se apelaba, además, al consenso por parte de la industria respecto a la bondad del control (que les diferenciaba, precisamente, de los fabricantes de remedios secretos) y a la adopción de medidas semejantes en otros países. Y por eso mismo, finalmente, la industria británica se vería perjudicada para competir en el extranjero si el Estado no garantizaba la normalización de sus productos. No obstante, la prohibición definitiva de los remedios secretos tardó en llegar: sería en 1941 y por razones principalmente fiscales. Por otro lado, la lista de medicamentos aprobada en 1929 es elaborada a partir del juicio de los expertos de la comisión sin necesidad de respaldo experimental⁶.

El MRC pretendía poner los medios para ello: una vez asegurada la composición de los medicamentos, quedaba por comprobar sus efectos terapéuticos como paso previo a la autorización de su distribución comercial. Como indica Benjamin Toth, la prueba de la eficacia de un compuesto consistía por aquel entonces en “mostrar que se comportaba de acuerdo con leyes y principios científicos que pudieran establecerse con un microscopio, un tubo de ensayo o en un animal de laboratorio” (Toth, 1998, p. 137). De ahí la novedad de la iniciativa del MRC al recibir de la Universidad de Toronto, en 1922, los derechos sobre la recién descubierta insulina, aparentemente una cura milagrosa para la diabetes. En vez de ponerla inmediatamente a disposición del público, como muchos exigían, el MRC se propuso primero comprobar su eficacia terapéutica, en un proceso ampliamente publicitado en la prensa. Se argumentó nuevamente que, al verificar la eficacia del compuesto, se protegía el interés general de los consumidores, más allá de las opiniones particulares de

muchos médicos y pacientes. Para velar por éste, Walter Fletcher reclutó para el ensayo a médicos de su confianza que garantizaran su ejecución conforme a las condiciones acordadas y excluyó a cuantos pudiesen padecer algún conflicto de intereses. La metodología adoptada asumía este principio de confianza en los médicos participantes. El ensayo solía consistir en la administración de distintas dosis de insulina a un grupo de pacientes seleccionados según el criterio personal del médico, midiendo sus efectos sobre alguna variable fisiológica durante un corto período de tiempo. Se trataba tanto de estandarizar el tratamiento como de verificar sus propiedades terapéuticas. No obstante el desarrollo de cada ensayo variaban de acuerdo con las circunstancias y la idiosincrasia de cada médico, sin que esto supusiese un obstáculo para que el MRC aceptase sus resultados (Cox-Maksimov 1997, pp. 169-82).

Al ensayo de la insulina le seguirían algunos más, y en 1927 se estableció la Comisión de Quimioterapia, entre cuyos objetivos fundacionales se contaba la promoción de ensayos clínicos –nunca llegó a cumplirse. Para ello fue necesario el concurso de la Asociación de la Industria Farmacéutica Británica, que en 1931 solicitó formalmente al MRC que cooperase para verificar la eficacia de sus compuestos. Por una parte, la industria farmacéutica británica no tenía muchos laboratorios de investigación y carecía de acceso a pacientes. Por otro lado, el gasto sanitario había disparado los beneficios de la industria británica en los años 1920, que se vieron reducidos en la década siguiente ante los efectos de la depresión y la presencia de pequeños distribuidores con costes más bajos. Para reducir los precios contrataban a personal poco cualificado, dando lugar a la medicación de peor calidad o directamente adulterados. Distintas asociaciones de las grandes compañías y sus distribuidores (en particular, la *Wholesale Druggist Trade Association*) comienzan a movilizarse y apelaron al Ministerio de sanidad con el siguiente argumento: al parecer, los médicos británicos temían publicar sus ensayos clínicos por temor a que se les acusase de actuar por interés económico; si una entidad pública como el MRC efectuara los ensayos, no cabría sospecha alguna. Por parte del MRC se aceptó esta solicitud apelando a su propia misión institucional: velar por la salud pública⁷. Al parecer, el propósito de la industria era la promoción de sus productos: en países como Alemania, decían sus representantes el resultado de los ensayos clínicos era

utilizado en la publicidad farmacéutica, cosa imposible en Gran Bretaña por la desconfianza que inspiraban los ensayos privados.

En 1931 el MRC estableció así su Comisión de Ensayos Terapéuticos (*Therapeutic Trials Committee*: TTC), que permaneció activo durante unos quince años⁸. Inicialmente, formaban parte de la Comisión nueve médicos y profesores de medicina y dos representantes gubernamentales; en años sucesivos se incorporaron algunos más. El TTC subrayó su independencia de la industria farmacéutica de múltiples maneras. Por ejemplo, sólo admitían a ensayo una parte de su producción: compuestos con un principio activo adecuadamente identificado y con actividad biológica ya comprobada en el laboratorio; y, además, de nueva creación, para evitar que el TTC se viese implicado en viejas disputas sobre la eficacia de otros ya en uso. Debían revelar, por tanto, sus secretos industriales y condicionar su explotación comercial a la realización del ensayo, sin poder vetar la publicación de sus resultados. Sólo después de publicados, podían usarse para fines publicitarios (y sin mencionar a los médicos implicados). Los costes de los ensayos eran sufragados en parte por la industria, pero siempre indirectamente, a través del MRC.

En suma, cabe interpretar estos costes como medida de su interés en obtener una aprobación en la que la autoridad de la ciencia se viese refrendada por la imparcialidad del Estado. Es decir, ensayos clínicos públicos, no privados, que servirían de justificación a los médicos que quisieran aplicar los medicamentos analizados en sus clínicas, con independencia de los beneficios que reportasen. De hecho, la noticia de la constitución del TTC fue comunicada por ambas partes a la prensa, que la recogió enfatizando la dimensión comercial del acuerdo⁹.

De las 67 solicitudes que recibieron durante su existencia, un porcentaje importante provenía del extranjero, lo cual indica quizá que la autoridad del TTC tenía algún viso de universalidad, acorde con su propia inspiración normativa. No obstante, existe evidencia de que favorecieron de distintas maneras los intereses de la industria británica frente a sus competidores foráneos. De hecho, a medida que aumentó su éxito comercial, las farmacéuticas empezaron a imponer condiciones a los ensayos y en 1941 crearon conjuntamente la *Therapeutic Research Corporation*, para realizar sus propios experimentos.

¿En qué medida resultaban concluyentes los ensayos realizados? Desde el paradigma ahora vigente, su rigor era escaso: según Benjamín Toth (1998, pp. 171-172), el análisis no solía estar bien planteado, los pacientes eran escogidos sin criterio, no se aleatorizaban los tratamientos y el registro de los resultados era asistemático. El propio concepto de ensayo era equivoco: según Toth (1998, pp. 155-166), podía ser tanto la prolongación de un estudio de laboratorio, en el que el paciente se sometía a pruebas fisiológicas, como el juicio de un médico sobre su efectividad en una serie de casos escogidos por ser potenciales beneficiarios del medicamento ensayado; o, por último, el estudio comparativo de los efectos de una variante nacional y otra foránea de un mismo compuesto. Se solían usar controles, pero qué contaba como control dependía enteramente del médico que dirigía el ensayo. En general, los investigadores solían preferir la experimentación fisiológica, pues los resultados en el tratamiento de pacientes solían resultar de interpretación problemática. En buena parte, porque el TTC carecía de autoridad para imponer normas metodológicas, pues los ensayos eran desarrollados siempre por colaboradores externos que imponían su propio criterio sobre el protocolo acordado.

Con estos antecedentes a la vista, cabe apreciar la novedad que supuso el ensayo clínico de la estreptomicina. Descubierta en los Estados Unidos en 1943, este nuevo antibiótico dio pronto resultados positivos en estudios con animales y con pacientes tuberculosos, y en 1944 comenzaron a efectuarse los primeros ensayos clínicos, que resultarían igualmente positivos. Así pues, la farmacéutica Merck inicia su producción industrial en 1946. Un año antes, en el Reino Unido, el MRC comienza a recibir las primeras peticiones privadas de estreptomicina, y el Ministerio de Sanidad británico debe enfrentarse al problema de su distribución.

El marco normativo se renovaba: en 1946 se crea el *National Health Service*, el primer sistema de cobertura sanitaria universal (desvinculada de las cotizaciones) promovido en plena posguerra por el Gobierno laborista conforme al espíritu del denominado Informe Beveridge. El Ministerio de Sanidad se comprometía así a que todos los británicos tuvieran acceso gratuito al medicamento, cosa imposible de cumplir inicialmente en el caso de la estreptomicina, dada la escasez de suministros y su gran demanda¹⁰. Ante este dilema, el Ministerio decide encargar al MRC la or-

ganización de un ensayo clínico –en julio de 1946– para verificar la eficacia terapéutica de la estreptomicina. Aun cuando en privado los funcionarios británicos se mostraban optimistas, en sus declaraciones públicas insistieron en la incertidumbre sobre sus posibles beneficios con el propósito de reducir las expectativas de los pacientes y justificar así la distribución de la estreptomicina disponible conforme a un criterio científico: para evitar malgastarla, sólo se usaría para aquellas afecciones en las que se demostrase beneficiosa¹¹. Para justificar ante el Ministerio de Economía la compra de la cantidad de estreptomicina necesaria para el ensayo, A. Landsborough Thomson, subsecretario del MRC, apelaba, en efecto, a la necesidad de adquirir “conocimiento sólido” de su eficacia terapéutica a través del ensayo para explicar la adjudicación de toda la estreptomicina británica al MRC, evitando así conflictos sobre su distribución (Toth, 1998, pp. 240-241).

En julio de 1946, el MRC celebra dos sesiones en las que se decide la organización del ensayo, que se limitaría a comprobar la eficacia de la estreptomicina en cuatro tipos de tuberculosis. En particular, se decidió estudiar sus efectos en la bronconeumonía tuberculosa en pacientes de edades comprendidas entre los 15 y 25 años conforme a un diseño experimental que incluye grupos de control y asignación aleatoria de tratamientos. La escasez del medicamento justificaba a ojos de los participantes la aleatorización¹². El MRC gestionó la adquisición de estreptomicina y aprobó la relación de Hospitales participantes en el ensayo, según el mismo principio de confianza en sus responsables aplicado en ocasiones anteriores –añadiendo ahora el control sobre su ejecución que imponía el protocolo experimental. Comenzó a desarrollarse de inmediato y sus resultados se publicarían en octubre de 1948 en el *British Medical Journal* y, de inmediato, en la prensa¹³.

¿Cumplió el ensayo clínico su propósito? Se verificó que los pacientes tratados con estreptomicina mejoraron más que los del grupo de control, a quienes sólo se prescribió reposo. No obstante, esta efectividad ya se presumía y el ensayo pretendía obtener resultados específicos sobre los tipos de paciente que más se podían beneficiar del medicamento. Los resultados del análisis de los distintos subgrupos de pacientes, a juicio de Toth (1998, p. 247), resultaron algo menos concluyentes, pero esa incertidumbre no resultaba entonces tan preocupante. La estreptomicina se producía ya industrialmente y en 1949 el Ministerio de

Sanidad autorizó su prescripción en todo el país. Pronto aparecieron, además, tratamientos alternativos (Toth, 1998, pp. 250-51), de modo que su ensayo clínico se recuerda hoy más por su novedosa metodología que por la importancia de sus resultados.

3. INTERESES NORMATIVOS EN LA ALEATORIZACIÓN

Enumeremos los distintos intereses que aparecen asociados a los ensayos clínicos en nuestro análisis. Tenemos, por una parte, el interés por parte del Ministerio de Sanidad británico de justificar, según el resultado del ensayo, su política farmacéutica: en qué tipo de tratamientos se invierte para cuidar de la salud pública. Por otro lado, está el interés de médicos y pacientes en que se comprueben los efectos de cada medicamento, para justificar su prescripción y adquisición. Finalmente, con los ensayos las compañías farmacéuticas pretenden corresponder a esta demanda asegurando la calidad de sus productos como medio para aumentar sus ventas.

Estos intereses operan en un contexto normativo más amplio. El Ministerio debía regir su actividad por ciertos principios de justicia. Debía también mostrarse imparcial en sus decisiones respecto a los intereses de los pacientes (como en la polémica sobre la tuberculina) y también respecto a los de las farmacéuticas (como en la organización del TTC). Se articulan, además, puntualmente con múltiples intereses coyunturales (como la gestión de la escasez de estreptomina o el ansia de los enfermos por acceder a un tratamiento). Además, frente a las distintas instancias ministeriales (e.g., el MRC), los médicos británicos confiaban en su juicio personal respecto al diagnóstico y pronóstico de cada paciente y consideraban su deber aplicarlo por encima de cualquier protocolo experimental.

Así, los ensayos clínicos tienen que dar respuesta a deseos enfrentados. Sus conclusiones deben ser suficientemente poderosas como para justificar las decisiones ministeriales frente a las demandas de médicos y pacientes, cumplir con las expectativas de estos respecto a la seguridad y eficacia de los compuestos y satisfacer, finalmente, las urgencias comerciales de las farmacéuticas. Todo esto cumpliendo con algunos principios normativos generales y contando con múltiples circunstancias particulares.

Podemos preguntarnos, en primer lugar, en qué medida las distintas metodologías aplicadas a los ensayos clínicos resultaban *convincientes* a la luz de tales exigencias. Que el diseño estadístico se impusiese al juicio médico o la prueba fisiológica pudo obedecer inicialmente a las circunstancias que alumbraron los ensayos de la estreptomina, pero tuvo que responder, de algún modo, a los intereses de todas las partes implicadas, para prevalecer en el tiempo¹⁴.

La explicación del éxito de la metodología estadística en el diseño de los ensayos clínicos suele apelar a una distinción de Ted Porter: el triunfo de la autoridad general del método frente a la autoridad individual del experto –e.g., Marks 1997, p. 133. Se opondría así, según Porter, una *política de la objetividad*, en la que las decisiones se obtienen aplicando reglas estadísticas, a los procesos deliberativos de agregación de juicios particulares. La adopción de una metodología estadística en los ensayos clínicos se debería, por tanto, al éxito de un *argumento de autoridad*: políticos, pacientes e investigadores admitieron la superioridad del cálculo matemático sobre el razonamiento informal, aun sin acabar de entender cómo se justificaba aquél (e.g., Marks, 1997, p. 141).

Hay evidencia de que las virtudes metodológicas de la aleatorización eran desconocidas para buena parte de los actores implicados en nuestro proceso. Lo eran, desde luego, para los políticos y pacientes, pero también para la mayor parte de los médicos implicados en el ensayo de la estreptomina. Todos ellos confiaron en el juicio del comité de expertos del MRC cuando opta por un diseño estadístico¹⁵. La mejor prueba a este respecto la encontramos en el análisis que realizó Alan Yoshioka (1998, p. 177) de los archivos del MRC sobre el ensayo de la estreptomina: no hay una sola mención de la palabra *aleatorización*. Es decir, es probable que la metodología del ensayo se aprobase sin discusión alguna, confiando simplemente en la autoridad de los cuatro miembros del comité que lo propuso. Pero ¿por qué tendría que imponerse su criterio sobre todos los intereses enumerados al principio? ¿Basta con invocar su cientificidad para contentar a todas las partes?

Quizá, pero caben otras respuestas que apelan a los principios normativos implícitos en el método, directamente relevantes para los intereses (generales y particulares) de

todas las partes implicadas en los ensayos. Para empezar, como indica el propio Yoshioka (1998, pp. 178-79), al menos los miembros del MRC, pero también muchos médicos, supieron percibir una dimensión normativa de la aleatorización: proporcionaba un mecanismo *impersonal* de asignación del medicamento, con el que se podía justificar la exclusión de cualquier paciente del grupo tratado con estreptomicina¹⁶. El principio normativo aquí invocado es que *todos los pacientes admitidos al ensayo tendrían igual oportunidad de recibirlo*¹⁷. Desde luego, no se trata de un principio universal, como parece indicar la negativa de los investigadores de la Administración de Veteranos norteamericana a incluir un grupo de control en sus ensayos sobre la estreptomicina apenas unos meses antes¹⁸. Pero la evidencia disponible en los archivos indica que a los pacientes británicos les resultó aceptable (Yoshioka, 1998, pp. 178-179) y, en cualquier caso, resultó lo suficientemente convincente como para que se acabase incorporando a los protocolos de evaluación ética de cualquier ensayo clínico (e.g., Levine, 1998, pp. 185-212). Por tanto, la aleatorización le permitía al Ministerio de Sanidad británico cumplir con el espíritu normativo del informe Beveridge y justificar sus negativas ante las demandas de los pacientes de recibir estreptomicina con independencia del protocolo experimental.

Bradford Hill, uno de los principales promotores de la aleatorización en el Reino Unido, advirtió también desde un principio sobre una segunda dimensión normativa en la aleatorización: *eliminaba sesgos subjetivos*, al impedir que el investigador asignase tratamientos a los pacientes según sus preferencias personales (su medicamento favorito a los pacientes con mejor pronóstico, por ejemplo)¹⁹. Esto permitía asegurar la comparabilidad estadística entre los resultados de ambos grupos (las diferencias observadas corresponderían únicamente a los efectos de ambos tratamientos más el azar), pero también garantizaba la imparcialidad (respecto a los intereses de médicos y fabricantes) de las conclusiones del ensayo. Este argumento normativo a favor de la aleatorización permanece aún vigente (García Alonso & Teira, 2006). Y, como veíamos antes, esta imparcialidad era necesaria para los intereses de todas las partes. El Ministerio debía arbitrar imparcialmente ante las demandas de las compañías farmacéuticas y los consumidores de medicamentos. Aquellas pretendían, además, una evaluación imparcial de sus productos para poder publicitarlas.

La aleatorización ofrecía, por tanto, equidad en la asignación de tratamientos e imparcialidad en su evaluación, y estas propiedades normativas eran percibidas por los actores en el proceso que analizamos, con independencia de sus virtudes metodológicas. Estas propiedades normativas se derivan, no obstante, de la propia articulación matemática de los ensayos clínicos: la equidad dimana de la equiprobabilidad de la asignación y esta misma equiprobabilidad imposibilita la manipulación (Berry y Kadane, 1997). La aleatorización nos asegura, en efecto, que todos los pacientes en un ensayo tienen la misma probabilidad de recibir ambos tratamientos, con independencia de sus propias preferencias o de las del médico que les trata. Por tanto, en este caso, la *política de la objetividad* que condujo a la adopción de la aleatorización en Gran Bretaña no se impuso sobre un mero *argumento de autoridad* científico, sino también sobre *principios éticos* aceptables para todas las partes.

La pregunta que podemos plantearnos es si la *autoridad individual de los expertos*, tal como venía operando en ensayos anteriores resultaba normativamente tan satisfactoria como la propia *autoridad del método*. Podemos pensar que no. Hoy sabemos que sólo de acuerdo con un protocolo estadístico muy riguroso es posible incorporar el juicio experto a un ensayo clínico salvaguardando la imparcialidad de las conclusiones (e.g., Kadane, 1996). En ausencia de tales cautelas estadísticas, no podemos esperar, por principio, conclusiones insesgadas de la negociación entre expertos. Es una cuestión de *confianza* entre los propios participantes en el proceso. Con independencia de si los miembros del MRC desconfiaron justificadamente o no de los médicos que debían participar en el ensayo de la estreptomicina al imponerles el diseño estadístico del experimento, no podemos corregir su juicio (Toth, 1998, p. 259). Por lo tanto, desde un punto de vista normativo, la adopción de la aleatorización supuso un *progreso* basado en algo más que la autoridad o los intereses particulares.

En suma, al preferir el diseño estadístico de los ensayos clínicos al juicio del experto sobre la eficacia de un medicamento el gobierno británico pudo apoyarse en principios normativos todavía hoy válidos, con independencia del grado en que comprendiese los argumentos estadísticos en los que se apoyaba su decisión. La autoridad normativa del experto no podía competir con la autoridad normativa del método.

4. CONCLUSIÓN

Hemos propuesto aquí un ejercicio retrospectivo de bioética: explicamos desde qué punto de vista normativo una decisión del pasado resulta justificable. La adopción de una metodología estadística es explicada por el sociólogo como el objeto de un consenso entre intereses particulares. Sin negar su efectividad, queremos mostrar cómo algunos de estos intereses incorporan intuiciones normativas que van más allá de las circunstancias en las que se produjo tal negociación. Allí donde el Estado deba arbitrar entre los intereses de pacientes, médicos y farmacéuticas sobre el método para decidir la eficacia de un medicamento podemos esperar que se observen los principios generales de equidad e imparcialidad en la asignación de tratamientos que satisfacen la metodología propuesta por Ronald Fisher y Bradford Hill.

El acuerdo se funda pues en una perspectiva *contractualista*. Partimos de la existencia de intereses particulares enfrentados: el acuerdo sólo es posible cuando las partes se comprometen con un principio general de imparcialidad para juzgar sobre la eficacia de un medicamento. La aleatorización nos proporciona aquí el *velo de la ignorancia* respecto a esos intereses: nadie puede optar por la terapia que más le favorece, y el resultado del experimento será así independiente de los intereses de quienes lo realizan.

Aceptado este consenso político sobre la elección del método, su aplicación en cada caso particular no será ya negociable conforme a los intereses de las partes. Se velará solamente sobre los derechos de los pacientes participantes. La bioética opera, por tanto, sobre un acuerdo *constitucional*.

Dos breves consideraciones para concluir. Hemos ofrecido, en primer lugar, tan sólo una *reconstrucción racional* de un proceso. No pretendemos, desde luego que sus participantes actuasen con arreglo a un patrón contractualista. Sólo defendemos, contra muchos sociólogos, que al negociar se apoyaron en argumentos normativos que admiten semejante justificación. Los intereses que promovieron (causalmente) el consenso entre médicos, pacientes, reguladores y fabricantes en el Londres de 1946 son aún hoy perfectamente admisibles para quien entiende las normas como producto de la negociación imparcial. Caben otras interpretaciones, desde luego. Pues, en segundo lugar, no pretendemos tampoco que el contractualismo sea la única justificación posible del acuerdo sobre el diseño experimental de los ensayos clínicos. Pero, contra muchos bioéticos, nos limitamos a recordar que siempre es necesaria alguna: sin un preámbulo político que justifique la adopción de un protocolo experimental, el consentimiento informado de los pacientes podrá parecer, a menudo, una simple imposición de la autoridad científica sobre el público lego.

NOTAS

1 La parte histórica de este trabajo se basa en las Tesis doctorales sobre la gestación de los ensayos clínicos británicos Desirée Cox (1997), Ben Toth (1998) y Alan Yoshioka (1998), con quienes estoy en deuda por facilitarme una copia y responder a mis preguntas. Francisco Javier Moreno Fuentes y Martín Edwards atendieron con igual amabilidad mis consultas. Marta García Alonso discutió atentamente el borrador. Una primera versión del trabajo fue presentada en el *UCL-LSE workshop on medical decision making*

(Londres, junio de 2007), gracias a la invitación de Federica Russo y Damien Fennell.

2 Un buen ejemplo de cómo la negociación sobre protocolos experimentales puede despojarse de su dimensión normativa es Timmermans y Berg, 2003, pp. 78-81. En el caso de los ensayos clínicos, *vid.* Marks, 1997. Podría decirse que, desde el punto de vista de estos críticos, los comités de bioética ejercerían un *paternalismo* semejante al que se aplica a las poblaciones vulnerables (en el sentido de Rodríguez-Arias *et al.*, 2006).

3 Nos basamos aquí en Toth, 1998, pp. 221-283.

Recibido: 30 de junio de 2007

Aceptado: 30 de septiembre de 2007

- 4 Para una panorámica sobre la política sanitaria británica, *vid.* Ham, 1998.
- 5 "Prescribers and insurance, panel and pharmaceutical committee alike, have been at their wit's end to tell when a food is a drug, and a drug is not a drug" ["Medical Benefit Drugs and Medicine", *Pharmaceutical Journal* 124 (1/3/1930), p. 209].
- 6 *Vid.* "Definitions of Drug for Medical Benefit", *Pharmaceutical Journal* 124 (1/3/1930), pp. 211-213.
- 7 En el informe anual de 1930-1931, el MRC establecía: "The general social and political reasons that make it obviously desirable for State-supported work like that of the Council to be brought into the field of cooperative effort with British manufacturing firms are reinforced by the intimate relations of this kind of manufacturing to health and life within the country" (citado en Toth, 1998, p. 144).
- 8 Sobre el TTC nos basamos en Cox-Maksimov, 1997, pp. 191-220 y Toth, 1998, pp. 124-191
- 9 *Vid.*, respectivamente, *The Times*, 31 de julio de 1931, p. 9 y *The Times*, 1 de noviembre de 1932, p. xxiii.
- 10 El informe establecía en su epígrafe 427: "A comprehensive national health service will ensure that for every citizen there is available whatever medical treatment he requires, in whatever form he requires it, domiciliary or institutional, general, specialist or consultant, and will ensure also the provision of dental, ophthalmic and surgical appliances, nursing and midwifery and rehabilitation after accidents" (Beveridge, 1942, p. 158). Entre los antecedentes de esta propuesta el informe menciona (p. 159) el *Draft interim report of the Medical Planning Commission* de la British Medical Association. *Vid.* Toth, 1998, pp. 221-283 y Yoshioka, 1998.
- 11 Véase, por ejemplo, cómo el ministro de Sanidad, Aneurin Bevan, apela a los ensayos clínicos ante la interpelación parlamentaria sobre la distribución de la estreptomina: *The Times*, 20 de junio de 1947, p. 8. Sobre la percepción pública de estos ensayos como garantes del interés general, *vid.* la nota editorial en *The Times*, 11 de mayo de 1944, p. 5.
- 12 La imposibilidad de tratar al conjunto de los pacientes con los suministros disponibles justificaba el distribuir las dosis al azar entre ellos. Sobre la dimensión moral de la aleatorización, *vid.* Elster, 1988.
- 13 *Vid.* *The Times*, 29 de octubre de 1948, p. 2. En la noticia se advierte: "To remove every possibility of bias each patient's group was decided by a statistician using an ingenious system of sealed envelopes". Tal fue el mecanismo ideado por Bradford Hill para efectuar la aleatorización.
- 14 De hecho, sólo en los años 1960, con la crisis de la talidomida, el diseño metodológico acabaría adquiriendo valor legal.
- 15 Véanse los nombres de los cuatro miembros del comité en Toth, 1998, p. 238.
- 16 En efecto, el *British Medical Journal* advertía de que la aleatorización "removed personal responsibility from the clinician" [*BMJ* 2 (30 de octubre de 1948), p. 792]. *Vid.* Yoshioka, 1998, pp. 178-79.
- 17 No obstante, su número total resultó en este caso estadísticamente arbitrario: *vid.* Yoshioka, 1998, p. 115.
- 18 Citando la documentación del propio comité, Harry Marks concluye: "Fearful that withholding treatment would produce 'undesirable repercussions' from 'certain groups in this country', the researcher's commitment to untreated controls flagged" (Marks 1997, p. 117).
- 19 *Vid.* Marks, 1997, p. 146, n. 39.

REFERENCIAS

- Abraham, J. (1995): *Science, Politics and the Pharmaceutical Industry*, St. Martin's Press, N. York.
- Bardswell, N. D. y Thompson, J. H. R. (1919): *Pulmonary Tuberculosis: Mortality after a Sanatorium Treatment*, HMSO, Londres.
- Beveridge, W. (1942): *Social Insurance and Allied Services*, HMSO, Londres.
- Cox-Maksimov, D. (1997) *The Making of the Clinical Trial in Britain, 1910-1945: Expertise, the State and the Public*, Tesis doctoral inédita, Universidad de Cambridge.
- Elster, J. (1988): *Taming Chance: Randomization in Individual and Social Decisions*, University of Utah Press, Salt Lake City.
- Epstein, S. (1996): *Impure Science. Aids and the Politics of Knowledge*, University of California Press, Berkeley-Los Angeles.
- García Alonso, M. y Teira, D. (2006): "Normas éticas y estadísticas en la justificación de los ensayos clínicos aleatorizados", *Crítica*: 38, 39-60.
- Ham, C. (1988): *Health Policy in Britain*, MacMillan, Londres.
- Levine, R. J. (1988): *Ethics and Regulation of Clinical Research*, Yale University Press, New Haven-Londres.
- Marks, H. M. (1997): *The Progress of Experiment. Science and Therapeutic Reform in the United States, 1900-1990*, Cambridge University Press, N. York.
- Timmermans, S. y Berg, M. (2003): *The Gold Standard. The Challenge of Evidence-Based Medicine and Standardization*

in Health-Care, Temple University Press, Philadelphia.

Toth, B. (1998): *Clinical Trials in British Medicine 1858-1948, with Special Reference to the Development of the*

Randomised Controlled Trial, Tesis doctoral inédita, Universidad de Bristol, 1998.

Yoshioka, A. (1998): *Streptomycin, 1946: British Central Administration of*

Supplies of a New Drug of American Origin with Special Reference to Clinical Trials in Tuberculosis, Tesis doctoral inédita, Universidad de Londres.