

INVESTIGACIÓN CLÍNICA

I. CONCEPTOS FUNDAMENTALES

La investigación clínica, es decir, aquella que se realiza en sujetos humanos sanos o enfermos, ha tenido una historia tortuosa, que llega hasta nuestros días. Eso permite entender por qué en ella hay pocas cosas claras, comenzando por la propia terminología. Por más que ello no acabe de entenderse adecuadamente más que al final del recorrido histórico que habremos de realizar más adelante, quizá conviene comenzar fijando la terminología tal como hoy puede y debe definirse. El hecho de que esos conceptos no estén claros ni en los mismos investigadores hace especialmente necesaria y urgente esta labor.

Se llama *clínica* toda acción realizada sobre el cuerpo de seres humanos, bien enfermos, bien sanos pero con la vista puesta en el mejor conocimiento y manejo de sus enfermedades.

La actividad clínica puede ser de varios tipos, al menos de dos, la *práctica clínica* y la *investigación clínica*. Se entiende por *práctica clínica* todo acto realizado en el cuerpo de un paciente con el objetivo de diagnosticar y tratar sus enfermedades. Por el contrario, se denomina *investigación clínica* aquella actividad encaminada a conocer el posible carácter diagnóstico o terapéutico de una intervención o un producto.

Entre *práctica clínica* e *investigación clínica* ha habido dos modos de relación fundamentales. El primero o clásico diferenciaba ambas dimensiones de la clínica por un factor eminentemente subjetivo, la «intención». *Práctica clínica* era toda acción realizada en el cuerpo de un enfermo con intención benéfica, en tanto que *investigación clínica* era toda actividad realizada en una persona enferma con intención cognoscitiva. De ahí que esta primera respuesta pueda calificarse como de «medicina basada en la intención». La tesis que defendieron todos los médicos a lo largo de muchos siglos es que esta intención sólo puede considerarse moral o correcta cuando se ajusta al llamado «principio del doble efecto» o «principio del voluntario- indirecto», es decir, cuando se actúa en el cuerpo del paciente con la intención directa de ayudarlo diagnóstica o terapéuticamente, y se busca el aumento del conocimiento sólo por vía indirecta o colateral.

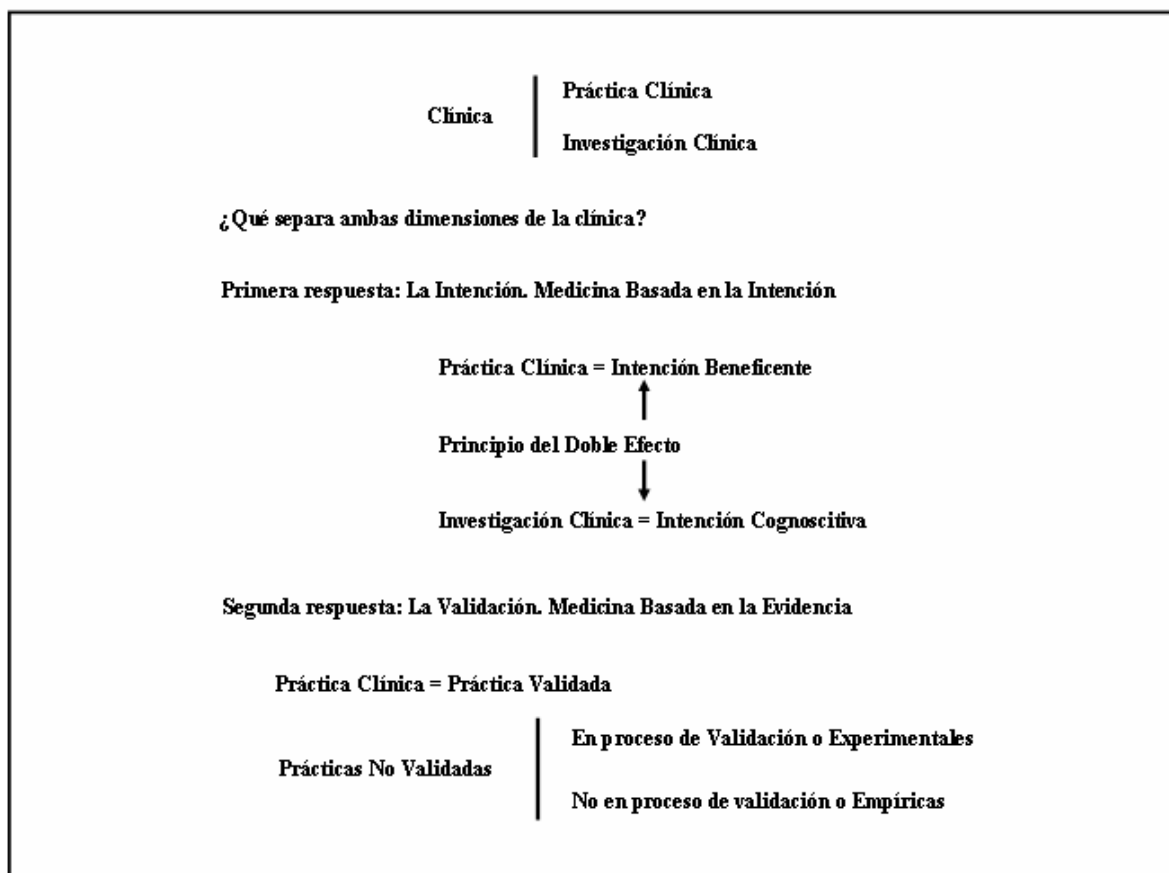
Ya en nuestro siglo, ha surgido una segunda respuesta a la cuestión de las relaciones entre *práctica clínica* e *investigación clínica*. Esta segunda respuesta diferencia ambas dimensiones de la clínica no por un factor subjetivo, como es la intención, sino por otro objetivo, como es la «validación». De ahí que de una medicina basada en la intención se esté pasando a otra, que con toda razón puede denominarse «medicina basada en la validación», o como hoy se prefiere decir, a pesar de la imprecisión del término, «medicina basada en la evidencia». Según este segundo criterio, nada puede considerarse diagnóstico o terapéutico si en el proceso de investigación no ha probado su condición de tal, y que por tanto nada puede pertenecer a la *práctica clínica* que antes no haya pasado por la *investigación clínica*.

La *investigación clínica* tiene por objeto *validar* las *prácticas clínicas*, tanto diagnósticas como terapéuticas. Lo cual quiere decir que hay dos tipos de *prácticas*: unas que debemos denominar *prácticas validadas o clínicas*, y otras que no tienen la condición de tales y por tanto son *prácticas no validadas*. Éstas, a su vez, pueden ser de dos tipos, las *prácticas en proceso de validación o experimentales*, y las *prácticas no en proceso de validación o empíricas*.

Todo gira, pues, en torno al concepto de validación. Nada puede ser considerado clínico, ni por tanto diagnóstico o terapéutico, si antes no está validado. Una cosa sólo puede ser considerada clínica cuando ha sido sometida a un proceso de validación en el que ha «demostrado su temple», conforme a la afortunada expresión de Karl R. Popper. Sólo así puede definirse la clínica de modo objetivo, conforme a los criterios de la «medicina basada en pruebas», (*evidence based medicine*), y no de un modo meramente subjetivo, como ha

sucedido tradicionalmente, en la que yo he llamado «medicina basada en la intención». La medicina clásica ha justificado sus actos por la intención subjetiva y no por las pruebas objetivas. Esto se ha debido a unas razones históricas que ahora tenemos que analizar. En cualquier caso, es conveniente saber que ese criterio no es hoy asumible, y que por tanto no puede considerarse clínico nada que no haya probado su condición de tal.

En síntesis:



II. HISTORIA DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Clínica se ha hecho siempre, porque siempre se ha intentado ayudar a quien padece sufrimiento o enfermedad. Pero investigación clínica no se ha hecho siempre, al menos si la investigación se entiende en los términos que acabamos de definir. Más bien cabe decir que la investigación así entendida es un resultado tardío, muy tardío, que en el rigor de los términos no ha existido hasta nuestro siglo. La historia de la investigación clínica es por ello un proceso, en el que hay que distinguir, cuando menos, tres fases o períodos: uno primero que se extiende desde la más remota antigüedad, o al menos desde los orígenes de la medicina occidental hasta 1900, el comienzo de nuestra centuria; otro que se extiende desde esa fecha hasta 1945, final de la Segunda Guerra Mundial; y un tercero que va desde entonces hasta la actualidad. Los analizaremos sucesivamente.

1. Primer periodo (hasta 1900): El experimento antiguo: La investigación clínica fortuita o casual y la ética de la beneficencia

La tesis clásica defendió siempre que *todo acto médico realizado en seres humanos había de tener carácter «per se» clínico (diagnóstico o terapéutico), y por tanto beneficente, y sólo «per accidens» carácter investigativo*. La investigación clínica sólo podía ser moralmente aceptable *per accidens*, en el interior de actos que *per se* no tenían por objeto el aumento de nuestro conocimiento sino el diagnóstico y tratamiento del paciente.

Esto significa, en primer lugar, que la investigación «pura» sólo podía hacerse:

- en animales
- en cadáveres
- en condenados a muerte, es decir, en seres humanos que de algún modo eran ya cadáveres y que podían ser redimidos de su condición de tales colaborando a la investigación clínica.

Esto significa también, y en segundo lugar, que en la clínica no puede haber investigación «pura» o *per se* sino sólo investigación *per accidens*, basada en el principio del doble efecto o del voluntario indirecto. De ahí que la investigación hubiera de basarse en unos procedimientos, que eran fundamentalmente tres:

- la «analogía» (este es el principio que Aristóteles estableció para aplicar al hombre los conocimientos adquiridos con otras especies biológicas; por ejemplo, en anatomía).
- el «azar» (es el caso de las heridas, en accidentes, en guerras cuando el médico, al intervenir intentando curar a los pacientes, ve lo que la naturaleza generalmente encubre, y de ese modo aprende, sin por ello ser maleficente con los seres humanos).
- la «enfermedad» (la enfermedad como situación experimental, de tal modo que el médico, al diagnosticarla y tratarla, aprende indirectamente).

Estas son las tesis que caracterizan el primer periodo de la historia de la investigación clínica. Ahora intentaré demostrarlas, aduciendo testimonios que van desde los albores de la medicina occidental, en el *Corpus hippocraticum*, hasta las postrimerías del siglo XIX. En ellos se verá cómo el experimento clásico o antiguo fue siempre colateral o derivado de la actividad clínica, y cómo cualquier intento de hacer investigación «pura» fue duramente criticado como inhumano e inmoral. El desarrollo de las ciencias biológicas en general, y de las médicas en particular, fue tributario de este modo de entender la experimentación clínica.

Si hemos de creer ciertas sentencias del *Corpus hippocraticum*, la compilación de escritos fundacionales de la medicina occidental, el médico nunca se ha conformado con aliviar o curar a sus pacientes; siempre ha querido, además, aprender de ellos y de sus problemas. El escrito *Sobre el médico* dice que «no se piense en el salario sin el deseo de buscar instrucción»¹. Esto puede interpretarse de varias maneras. La más lógica es pensar que el médico consideraba un deber moral aprender del propio ejercicio profesional, juzgando innoble la actitud puramente rutinaria de quienes no convierten cada acto médico en un pequeño experimento. Ahora bien, si esto es así, entonces hay que concluir que el médico hipocrático experimentaba en cada acto clínico, probando en él nuevos productos farmacológicos y nuevas técnicas quirúrgicas, y que por tanto utilizaba continuamente a sus pacientes como sujetos de experimentación. Experimentaba, pero con intención diagnóstica o terapéutica, de tal modo que su «intención» era directamente diagnóstica y terapéutica, y sólo «indirectamente» experimental. Por lo primero, cabe decir que el médico siempre ha experimentado. Más aún, puede afirmarse que el propio hombre siempre ha experimentado, y que en esto se diferencia del animal. Siguiendo a Archibald Hill, al hombre puede definírsele como el «animal experimental», en el doble sentido de experimentador y sujeto de experimentación². Lo que sucede es que la gran cultura griega, y tras ella la cultura occidental, tuvieron unos ciertos prejuicios sobre la experimentación. En primer lugar, nunca tuvieron en gran aprecio la experiencia sensible, por tanto el experimento visual, y siempre confiaron más en el experimento puramente racional, como por ejemplo el matemático o geométrico. Esto les pasó también a los médicos hipocráticos. El primer aforismo dice: *Vita brevis, ars longa, occasio praeceps, experimentum periculosum, iudicium difficile*³. A partir de aquí algunos historiadores han pensado que el autor del libro de los *Aforismos* desaconseja la práctica del experimento, por tanto, la introducción de novedades terapéuticas, etc. Pero realmente el texto griego no dice que el experimento sea peligroso, sino que «la experiencia es insegura»⁴, un típico tema de la filosofía griega. La experiencia sensible es cambiante, mudable, y por tanto no puede darnos la verdad sobre las cosas. Esta sólo puede ser obra de la razón. Por lo demás, y en segundo lugar, los griegos, y los occidentales en general, consideraron que los seres humanos no podían ser sometidos a procesos experimentales que *per se* pudieran ser perjudiciales para ellos, sino sólo *per accidens*, en el curso de procedimientos de intención directamente diagnóstica o terapéutica. Sólo en un breve periodo de la medicina alejandrina se permitió la experimentación directa con seres humanos, y ello en condenados a muerte. Es un suceso interesante, que conviene estudiar con alguna detención.

1. Cf. Laín Entralgo, Pedro. *La medicina hipocrática*, Madrid, Revista de Occidente, 1970, p. 389.
2. Cf. Archibald V. Hill. «Experiments on Frogs and Men», en *The Ethical Dilemma of Science and Other Writings*, N.Y., Rockefeller Institute Press, Oxford Univer. Press, 1960, pp. 24-38.
3. Este texto latino puede encontrarse en cualquier edición de la *Articella*.
4. Cf. García Gual, Carlos, ed. *Tratados hipocráticos, vol. I*, Madrid, Gredos, 1983, p. 243.

El enciclopedista romano Celso nos ha permitido conocer los experimentos vivisectivos de dos grandes médicos alejandrinos del siglo III antes de Cristo, Herófilo de Alejandría y Erasístrato de Calcedonia. He aquí su descripción:

Ante el dolor y las enfermedades de diferentes especies que pueden atacar nuestros órganos internos, no ven los partidarios de la medicina racional ningún medio de hacer volver éstos a su normalidad, si no se conoce su estructura. Hay, pues, necesidad de proceder a la disección de los cadáveres para escudriñar sus vísceras y sus entrañas; e incluso Herófilo y Erasístrato lo han hecho mucho mejor, abriendo vivos a los criminales que los reyes les abandonaban al salir de las prisiones a fin de hacer en seres vivos la disección de lo que la naturaleza les escondía y poder llegar así a conocer la situación de los órganos, su color, su forma, su magnitud, sus disposiciones, su grado de consistencia o de blandura, lo liso de su superficie, sus relaciones, sus prominencias y sus depresiones, y ver, en fin, qué secciones se insertan unas en otras o las reciben en su centro. Pues, en efecto, cuando sobreviene un dolor intenso no es posible fijar exactamente su localización si se ignora la posición de las vísceras y de las partes situadas interiormente. Y no es posible curar un órgano enfermo del que ni siquiera se tiene idea, pues, cuando, a consecuencia de una herida, quedan al descubierto las vísceras, aquel que desconoce la coloración natural de cada parte no sabrá distinguir lo que está en perfecto estado y lo que está alterado, no pudiendo por lo tanto poner remedio a la lesión. La aplicación de medicamentos externos se hace más eficaz cuando están bien determinados la localización, la forma y el tamaño de los órganos enfermos. Todas estas consideraciones son aplicables a cuanto queda enunciado precedentemente.

Y tras esta descripción de los experimentos vivisectivos que Herófilo y Erasístrato realizaban con los criminales condenados a muerte, Celso acaba ofreciendo la justificación que los médicos racionales o dogmáticos daban de este proceder:

No es, pues, cruel, como algunos pretenden, provocar sufrimiento en algunos criminales, que puede beneficiar a multitudes de personas inocentes a lo largo de los siglos⁵.

A partir de esta descripción, vemos que Herófilo y Erasístrato no realizaban sus experimentos disectivos de forma indiscriminada, sino cumpliendo ciertos criterios: a) sólo en criminales condenados; 2) cuando la investigación les parecía esencial para el progreso científico; y 3) sobre la base de que el daño de unos pocos puede producir el beneficio de muchos. Esto es importante, pues demuestra que cuando el experimento se salía de los cauces normales de la práctica de la medicina, cuando estaba diseñado como tal y producía un perjuicio mayor del que se consideraba normal, entonces sí se tomaban medidas especiales. Al ser un experimento racional, por tanto, programado y diseñado, poseía un primer criterio de control ético, que era la relación riesgo/ beneficio, entendida de modo muy laxo, es decir, como riesgo de unos sujetos y beneficio no de ellos, sino de otros sujetos presentes o futuros. Por otra parte, había una especie de consentimiento negativo: no se practicaba el experimento más que en aquellas personas que por sus graves ofensas a la sociedad, parecía que habían perdido autoridad sobre su propia vida. De ahí que para los experimentos extraordinarios se eligieran condenados a muerte. Conocemos varios casos, lo cual hace suponer que este tipo de decisión no fue infrecuente. Galeno cuenta que Atalo III Filométor, que gobernó Pérgamo en el 137 a.C., experimentaba los venenos y contravenenos sobre criminales condenados a muerte⁶. Los antiguos parece que pensaron que experimentando sobre criminales se soslayaban todos los problemas de consentimiento informado y elección equitativa de la muestra. Lo único que se necesitaba, pues, es que hubiera una mínima proporción entre riesgo y beneficio.

5. **Cornelio Celso, Aurelio.** *Los ocho libros de la Medicina*, Barcel., Iberia, 1966, vol. I, pp. 10-11.

6. **Cf. Leclerc, Daniel.** *Histoire de la Médecine*, p. 338. Cit. por Bernard, Claude. *Introducción al estudio de la medicina experimental*, P.II, c.2, 3.

Es importante tener en cuenta que los experimentos de Herófilo y Erasístrato no dejaron de suscitar dura polémica entre sus contemporáneos. Los partidarios de la medicina racional, llamados «dogmáticos», los justificaban en los términos arriba indicados. Pero sus opositores, los médicos «empíricos», se oponían radicalmente a ellos, considerándolos inmorales. Según nos sigue diciendo Celso, ellos consideraban

cruel abrir las entrañas a hombres vivos y convertir un arte, cuyo fin es conservar la vida humana, en un instrumento no ya de muerte sino de una muerte atroz, y sobre todo cuando lo que se trata de inquirir con tan horribles violencias o resulta

totalmente insoluble o podía ponerse en claro sin cometer ningún delito. Porque el color, lisura, blandura, dureza y todas las demás condiciones de los órganos, no subsisten en el sujeto a quien se acaba de abrir como estaban en él cuando su cuerpo era íntegro, pues aun en los cuerpos que no han sufrido estas violencias se producen modificaciones por efectos del miedo, del dolor, del hambre, de una indigestión, del cansancio y de mil otras ligeras molestias. Es, pues, mucho más verosímil, que las partes interiores dotadas de mayor delicadeza y que no están llamadas a recibir la luz, se vean profundamente alteradas por heridas tan graves y por una muerte tan violenta, y no hay nada menos juicioso que imaginarse que en un hombre moribundo o ya muerto las cosas van a permanecer lo mismo que cuando estaba vivo. Se puede, es verdad, abrir a un hombre vivo el bajo vientre, que encierra órganos menos importantes, pero en cuanto el bisturí, al subir hacia el pecho, haya dividido la pared transversal (el diafragma de los griegos) que separa las partes superiores de las inferiores, este hombre entregará en el mismo instante su vida. De este modo el médico homicida llega a descubrir las vísceras del pecho y del vientre, pero se le presentará tal y como la muerte las haya dejado, no tales como eran cuando estaban vivas; de suerte que el médico ha podido muy bien degollar bárbaramente a un semejante pero no ha conseguido saber en qué condiciones se encuentran nuestros órganos cuando están animados por la vida. Además, si hay algo en lo que la mirada pueda penetrar antes de la muerte, la casualidad lo ofrece no pocas veces al médico, pues un gladiador en la arena, o un soldado en un combate, o un viajero asaltado por bandidos, son a veces víctimas de heridas que dejan al descubierto en el interior tal parte en uno, tal parte en otro, y de este modo, y sin faltar a la prudencia, el médico puede apreciar la posición, la localización, la disposición, la figura y las otras cualidades de los órganos; y esto puede lograrlo no intentando la muerte, sino la curación; de suerte que por humanidad llega a saber lo que otros sólo consiguieron por actos despiadados. Estas razones conducen a mirar como inútil, incluso, la disección de los cadáveres, operación que sin duda no es cruel, sino repelente, y que la mayoría de las veces no pone ante los ojos más que órganos modificados por la muerte; mientras que el tratamiento enseña todo lo que es posible conocer durante la vida⁷.

He transcrito este largo párrafo para que se vea con toda claridad cuál era el tipo de crítica que los médicos contemporáneos de Herófilo y Erasístrato hacían de sus experimentos viviseccionales. Ciertamente los rechazaban, pero no por eso renunciaban a todo tipo de experimentación. Su argumento era que toda actuación médica es ya un experimento, y ni es científicamente posible ni éticamente justo traspasar esos límites. Los médicos empíricos de Alejandría no creían posible justificar otros tipos de experimentos que los «ordinarios», es decir, aquellos que tenían lugar en el propio proceso del tratamiento del paciente, en tanto que los dogmáticos creían moralmente justificables ciertos experimentos «extraordinarios», como las vivisecciones en condenados a muerte. La discusión no estaba en la aceptación o no del experimento, sino en los límites de la experimentación con seres humanos. Para los empíricos todo acto en seres humanos tenía que ser *per se* clínico y sólo *per accidens* experimental. Por el contrario, los médicos dogmáticos consideraban que en ciertos casos extraordinarios podía ser *per se* experimental, al menos en el caso de los condenados a muerte. Se trata de dos criterios distintos sobre lo que es moralmente permisible. Sorano de Efeso atribuye a Erasístrato el siguiente texto:

Mejor es que el médico sea ambas cosas, perfecto en el arte y óptimo en las costumbres; pero si ha de faltar una, mejor es ser moralmente bueno y sin sabiduría que un perfecto artífice de malas costumbres y carente de probidad⁸.

Erasístrato debió ser un hombre de elevada moral, y eso quizá explica que estableciera el primer criterio ético de control de la experimentación con seres humanos: el de la proporcionalidad entre el daño que se produce y el beneficio que va a generar. En el experimento terapéutico u ordinario, también se produce con frecuencia daño al paciente. Pero se piensa que ese daño está compensado por el beneficio que va a recibir la propia persona que sufre el daño. La audacia de Herófilo y Erasístrato está en que creen posible justificar el daño infringido a una persona en virtud del posible beneficio que proporcionará *a otras*. Es un salto ciertamente arriesgado. Ello explica por qué experimentos como los de Herófilo y Erasístrato han sido muy poco frecuentes a lo largo de la historia de la medicina occidental. Y quizá también ayuda a comprender por qué los teólogos cristianos defendieron acaloradamente la postura propia de la escuela empírica. Así, Tertuliano escribe en su tratado *De anima* a propósito de Herófilo:

Este médico o carnicero que disecó seiscientos cuerpos en orden a investigar la naturaleza, que se permitió a sí mismo odiar a la humanidad con el objeto de adquirir conocimiento, no puedo decir si fue realmente capaz de explorar lo que hay dentro del cuerpo, pues lo que era anteriormente vivo cambia con la muerte, una muerte que no es natural sino transformada por la violencia de la disección⁹.

Esta actitud no parece que estuviera motivada sólo por motivos religiosos o teológicos, sino también

por otros estrictamente morales. De hecho, hubo autores como Celso que utilizaban criterios estrictamente seculares, éticos y estéticos, para condenar la vivisección. Celso opina que «la experiencia es la que en el arte de curar aporta el más útil auxilio»¹⁰, pero entiende por experiencia el que antes hemos denominado experimento «ordinario» o «terapéutico» (*per se* clínico y sólo *per accidens experimental*), no el «extraordinario», o «vivisección» (*per se experimental*). Este lo condena en los siguientes términos:

Pienso que es a la vez inútil y cruel abrir cuerpos vivos, pero que es necesario a los que cultivan la ciencia dedicarse a la disección de cadáveres, ya que debe conocerse el lugar y la disposición de los órganos, cosa que en los cadáveres se nos presenta mejor que en un individuo vivo herido. Pero todas las demás circunstancias, que sólo pueden ser conocidas en un ser vivo, nos las enseñarán las propias curas de las heridas, de una manera más lenta, desde luego, pero de un modo más en consonancia con la humanidad.

7. Celso. *Op. cit.*, pp. 14-15.
8. Cf. Pseudo Sorano. *Introductio ad medicinam*. (en Valentín Rose, *Analecta Graeca et GraecoLatina* II, p. 244). Cit. por Edelstein, L. «The Professional Ethics of the Greek Physician», en *Ancient Medicine*, Baltimore, The Johns Hopkins Press, 1967, p. 334, nota 37.
9. Tertuliano. De *anima*, c.10; cit. por Edelstein, Ludwig. «The History of Anatomy in Antiquity», en *Ancient Medicine*, *op.cit.*, p. 250, nota 6.
10. Celso. *Op. cit.*, p. 16.
11. Celso. *Op. cit.*, p. 22.
12. Celso. *Op. cit.*, p. 16.
13. Cf. Astruc. De *Morbis venereis*, t. II, pp. 748-9. Cit. por Bernard, Claude, en su *Introducción al estudio de la medicina experimental*, P 11, c.2, 3: «La vivisección». Cf. Laín Entralgo, Pedro. *Claude Bernard*, Madrid, El Centauro, 1947, p. 271.

Vivisección no, pero experimento ordinario o terapéutico, sí. El aumento de nuestros conocimientos debe buscarse mediante los procedimientos de la «analogía», el «azar» y la «enfermedad», que son los modos «accidentales» como las leyes recónditas de la naturaleza humana le son cognoscibles al médico. El experimento directo o *per se* es directamente inmoral. A propósito del conocimiento *per accidens*, cuenta Celso una historia muy interesante. Es la de una mujer, a la que súbitamente apareció un tumor canceroso en los genitales externos, que acabó con su vida en pocas horas. Celso reprocha a los médicos que la asistieron el que no investigaran a fondo esa enfermedad, que él denomina «nueva». Y escribe:

No hicieron ninguna prueba, presumo yo, debido a que por ser la enferma de clase elevada, nadie se atrevió a dar su opinión por temor a ser acusado de su muerte si no llegaba a salvarla, pero es probable que sin esta lamentable circunspección hubieran buscado medios de socorrerle y quizá hubieran hallado alguno, cuya aplicación hubiera sido acompañada por el éxito¹².

Celso reprocha a esos médicos el no haber experimentado, y lo considera inmoral. Y es que el experimento ordinario o terapéutico o *per accidens* ha sido siempre una necesidad de la medicina. Sin él nunca hubiera podido avanzar un solo paso. Conocemos múltiples experimentos de este tipo, tanto farmacológicos como quirúrgicos y, más tarde, inmunológicos. Expondré algunos especialmente significativos.

Hay un primer grupo que participa de ambas características, las del experimento *per se* o extraordinario y las del *per accidens* u ordinario. Así, Astruc cuenta que el gran duque de Toscana hizo poner a disposición de Falopio, profesor de Anatomía de Pisa, un criminal, con permiso para hacerle morir o disecar, a su gusto. Teniendo el condenado una fiebre cuartana, quiso Falopio experimentar la influencia de los efectos del opio sobre los paroxismos. Le administró dos dracmas de opio durante el intervalo; la muerte sobrevino a la segunda experimentación¹³. Rayer cuenta otro caso de este tipo, la historia del arquero de Meudon, que recibió el indulto porque dejó que se practicara en él una nefrotomía, que acabó con éxito¹⁴.

Uno bien conocido es el que James Lind llevó a cabo en 1753, probando en un pequeño grupo que el limón prevenía el escorbuto. Tanto o más frecuentes fueron los experimentos quirúrgicos. Conocemos, por ejemplo, los intentos repetidos por trasfundir sangre de animales o de hombres a personas anémicas o

exangües, y los paradójicos éxitos y fracasos que se consiguieron en este campo. Otro ámbito de experimentación fue el que se abrió en el siglo XVIII con las técnicas de variolización, es decir, la introducción de pústula variólica humana en la nariz de las personas sanas. Esta técnica era tanto más difícil de justificar éticamente cuanto que consistía en producir artificial y voluntariamente una enfermedad en sujetos sanos. Desde las éticas entonces imperantes, las naturalistas, esto era simplemente horrendo. Pero sin embargo los experimentos se hicieron, y la gente fue vacunándose. A lo que parece, la técnica de la variolización era común en la China antigua, y fue importada en Inglaterra a comienzos del siglo XVIII por el embajador inglés en Constantinopla. Desde allí se difundió a Europa y América. Conocemos un caso muy representativo, que tuvo lugar en Boston en 1721. Entre 1630 y 1702 (la duración de una vida), Boston había sufrido cinco grandes epidemias de viruela. Después hubo diecinueve años de calma. Esto hizo que los niños y jóvenes nacidos durante ese tiempo carecieran de defensas. Cotton había leído qué en Inglaterra se practicaba el método de la variolización para crear defensas en las personas jóvenes, y propuso a los médicos el hacer lo mismo con los jóvenes bostonianos. Ninguno se avino a ello, salvo el doctor Zabdiel Boylston. Este se avino a colaborar con Cotton, pero antes probó el método con su hijo y dos de sus esclavos. El no pudo autovacunarse porque ya había sufrido la enfermedad en la epidemia de 1702. Después, Mather y Baylston inocularon a unos 250 bostonianos. Poco después asoló Boston la gran epidemia de viruela de los años 1721-1722. Del grupo vacunado sólo murió el dos por ciento, en tanto que la población general murió el quince por ciento. Pero a pesar de estos resultados, la variolización de Baylston fue duramente combatida, sobre todo por el médico inglés William Douglass, quien consideraba inmoral que un médico incumpliera el principio hipocrático *primum non nocere*.

En cualquier caso, es evidente que el experimento de Mather y Baylston era un típico experimento «ordinario» o «terapéutico», o *per accidens*, de los que la medicina había venido haciendo uso desde hacía muchos siglos. La única diferencia -ciertamente, no pequeña- estaba en que aquí, al menos en apariencia, el resultado no era la curación de una enfermedad sino todo lo contrario, su prevención, mediante su producción. Frente al principio hipocrático *contraria contrariis curantur*, aquí se utilizaba el también hipocrático *similia similibus curantur*. La prevención de la enfermedad se lograba mediante su producción controlada. De ahí nacieron las vacunas. Por supuesto, se trataba de investigación *per accidens*, pero no hay duda de que más cercana a la investigación pura o *per se*, ya que consistía en la producción directa de un perjuicio, en vista de un beneficio futuro. Esto es algo que no se subyará nunca suficientemente. La ética clásica de la investigación clínica estuvo siempre regida por el principio del doble efecto o del voluntario indirecto. Aplicado a la investigación con seres humanos, este principio dice que el objetivo directo o *per se* debe ser siempre producir un beneficio (diagnóstico o terapéutico) en el sujeto humano, y que el aumento de nuestro conocimiento sólo puede ser un objetivo indirecto o *per accidens*. Pero la teoría del doble efecto dice más. Dice que ese principio sólo puede aplicarse cuando se cumplen un cierto número de condiciones, entre las que se encuentran las siguientes: que haya unidad de acto, y que por tanto el efecto negativo no se produzca antes que el positivo, sino a lo más simultáneamente a éste; y que haya proporcionalidad entre el daño permitido y el bien buscado. Cuando no se cumplen esas condiciones no se puede aplicar el principio del doble efecto. Y en el caso de las vacunas, era dudoso que se cumpliera, ya que parecía romperse el principio de la unidad de acto: la inoculación era en sí un acto maleficente, del que podían derivarse efectos benéficos, pero en momentos posteriores. Esto es lo que hizo tan difícil justificar moralmente las vacunaciones. Como hizo imposible justificar la investigación clínica pura o primariamente cognoscitiva (y sólo secundaria o derivadamente diagnóstica o terapéutica), como veremos más adelante.

A fines del siglo XVIII, Percival va a fijar con toda precisión en su *Medical Ethics* el criterio ético de actuación en eso que hemos denominado «experimento ordinario, terapéutico o *per accidens*». He aquí sus palabras:

Es por el beneficio público, y especialmente por el bien de los pobres [...] por lo que los *nuevos remedios* y los *nuevos métodos* [...] deben ser ideados. Pero en la ejecución de este saludable objetivo, el médico debe hallarse escrupulosa y concienzudamente dirigido por la sana razón¹⁵.

Se acepta, pues, la ética del experimento ordinario, realizado en todo tipo de pacientes, pero especialmente en los pobres de los hospitales, y se considera que el criterio ético a aplicar es el de beneficencia, en la interpretación paternalista que Percival expone a todo lo largo de su código.

Más o menos, así se actuó durante el siglo XIX. Lo que sucede es que en esa época se hicieron más experimentos que en toda la anterior historia de la medicina, y que a veces se vio ya el conflicto que podía crearse entre el deseo de investigar del médico y el respeto de la voluntad del paciente. Un ejemplo típico de esto nos lo relata el cirujano militar norteamericano William Beaumont. A comienzos de la década de 1820, la suerte le deparó la posibilidad de estudiar la fisiología de la digestión gástrica, algo que en circunstancias normales hubiera precisado de la vivisección. Un arma de fuego produjo en Alexis St. Martin una herida abdominal, por la que Beaumont pudo estudiar durante tres años el comportamiento de la función digestiva. Experimentó con diferentes tipos de alimentos, y vio las diferencias que producían en la función digestiva y en la secreción de jugos gástricos. En 1833, Beaumont escribió un libro, *Experiments and Observations on the Gastric Juice and the Physiology of Digestion*¹⁶, que es hoy considerado como uno de los hitos en la historia de la ética del ensayo clínico. Beaumont se considera a sí mismo «como un humilde buscador de la verdad, un simple experimentador». Al comienzo de él escribe:

He aprovechado la oportunidad ofrecida por un concurso de circunstancias que probablemente no se dará nunca más, con un celo y perseverancia que procede de motivos que aprueba mi conciencia¹⁷.

La larga serie de experimentos que Beaumont realizó con Alexis le enseñaron mucho, no sólo sobre la fisiología de la digestión sino además sobre la ética del experimento clínico. Así se comprende que en su libro proponga unos criterios éticos muy superiores a los de Percival. El principio ético básico sigue siendo el mismo, el bien del paciente; en este caso, la curación de Alexis. Pero sin duda por lo prolongado de la relación experimental, aparecen motivos nuevos. El principal es la nueva valoración del consentimiento informado. Beaumont afirma que para experimentar en seres humanos es necesario el consentimiento voluntario de los pacientes. No hay duda de que Alexis se lo debió conceder. Lo que no está tan claro es que no se volviera atrás en su decisión, ni que Beaumont aceptara su renuncia a participar en el experimento, a pesar de que en su libro afirme que si el sujeto no está satisfecho con lo que hace el proyecto debe ser abandonado. Probablemente estas son reflexiones posteriores a los experimentos, que en el tiempo en que estos duraron el propio Beaumont no respetó siempre. Se sabe que el bueno de Alexis, harto de hacer de conejillo de indias, y también de la obsesiva insistencia del doctor Beaumont, huía de él. A pesar de lo cual una revista médica de la época, *The Family Oracle of Health*, defendía al médico diciendo que, a fin de promover el progreso de la ciencia, ellos hubieran actuado exactamente igual¹⁸.

14. Cf. Rayer. *Traité des maladies des reins*, t. III, Paris 1841, p. 213. Cit. por Claude Bernard, ed.cit., p.271.
15. Cf. Percival, Thomas. *Medical Ethics; or a Code of Institutes and Precepts, Adapted to the Professional Conduct of Physicians and Surgeons*, Manchester, S. Russell, 1803, p. 31.
16. Cf. Beaumont, William. *Experiments and Observations on the Gastric Juice and the Physiology of Digestion*, Plattsburgh, FP Allen, 1833.
17. Beaumont. *Op. cit.*, p. 6.
18. Cf. Beecher, Henry K. *Research and the Individual: Human Studies*, Boston, Little, Brown and Co., 1970, p. 219. Myer, Jesse S. *Life and Letters of Dr. William Beaumont*, St. Louis, C.V Mosby, 3 ed., 1981. Brieger, Gert H. «Human Experimentation: History», en Reich, Warren T., ed., *Encyclopedia of Bioethics*, Vol. II, New York, The Free Press, 1978, pp. 684-692.
19. Bernard, Claude. *Op. cit.*, pp. 273-4.

Treinta y dos años después del libro de Beaumont aparece la *Introduction a l'étude de la médecine expérimentale* de Claude Bernard, el libro que desde entonces ha sido canónico del experimento fisiológico. En él, Claude Bernard se plantea el tema del experimento que hemos llamado «ordinario», «terapéutico» o *per accidens*, y lo juzga así:

Ante todo, ¿existe el derecho a practicar experiencias y vivisecciones sobre el hombre? Todos los días hace el médico experiencias terapéuticas sobre sus enfermos y todos los días practica el cirujano vivisecciones sobre sus operados. Se puede, pues, experimentar sobre el hombre, pero ¿dentro de qué límites? Se tiene el deber, y por consiguiente el derecho de practicar sobre el hombre una experiencia siempre que ella pueda salvarle la vida, curarle o procurarle una ventaja personal. El principio de moralidad médica y quirúrgica consiste, pues, en no practicar jamás sobre un hombre una experiencia que no pueda más que serle nociva en un grado cualquiera, aunque el resultado pueda interesar mucho a la ciencia, es decir, a la salud de los demás. Pero eso no impide que, aun haciendo las experiencias y operaciones siempre exclusivamente desde el punto de vista del interés del enfermo que las sufre, éstas repercutan al mismo tiempo en provecho de la ciencia. En efecto, no podría suceder de otra manera; un viejo médico que ha administrado frecuentemente medicamentos y que ha tratado muchos enfermos, estará más experimentado, es decir, experimentará mejor sobre sus nuevos enfermos, porque está instruido por las experiencias que ha hecho sobre otros. El cirujano que ha practicado frecuentemente operaciones en casos diversos, se instruirá y perfeccionará experimentalmente. Luego vemos que la instrucción no llega nunca más que por la experiencia¹⁹.

El criterio de Claude Bernard sobre el experimento «ordinario», «terapéutico» o *per accidens* es, pues, claro: no sólo está permitido siempre que vaya en beneficio del enfermo, sino que es imprescindible; sin él no habría medicina. Lo que los hipocráticos habían enunciado de modo balbuciente, ahora adquiere matices perfectamente definidos.

Tras esto, Bernard se pregunta por el experimento que antes hemos llamado «extraordinario», «no terapéutico» o *per se*. La cuestión es si puede justificarse el proceder de Herófilo y Erasístrato. La respuesta de Claude Bernard es la siguiente:

¿Se puede hacer experiencias o vivisecciones sobre los condenados a muerte? Se han citado ejemplos [...] en los cuales eran permitidas operaciones peligrosas, ofreciendo a los condenados su indulto a cambio. Las ideas de la moral moderna reprueban estas tentativas; participo completamente de estas ideas; sin embargo, considero muy útil a la ciencia y perfectamente permitido hacer investigaciones después de la decapitación en los ajusticiados. Un helmintólogo hizo ingerir a una mujer condenada a muerte, larvas de vermes intestinales, sin que ella lo supiera, a fin de ver después de su muerte si los vermes se habían desarrollado en su intestino. Otros han hecho experiencias análogas sobre enfermos tísicos poco antes de sucumbir; hay quienes hacen experiencias sobre sí mismos. Estas especies de experiencias, por ser muy interesantes para la ciencia y no poder ser concluyentes más que en el hombre, me parecen muy permitidas cuando no entrañan ningún sufrimiento ni inconveniente al sujeto experimentado. Porque es preciso no engañarse; la moral no impide hacer experiencias sobre el prójimo ni sobre uno mismo; en la práctica de la vida los hombres no hacen otra cosa que experiencias unos sobre otros. La moral cristiana únicamente prohíbe una sola cosa, que es hacer mal al prójimo. Luego entre las experiencias que se pueden intentar sobre el hombre, aquellas que no pueden más que perjudicar, están prohibidas, las que son inocentes, están permitidas, y aquellas que pueden hacer bien, son recomendadas²⁰.

20. Bernard, C. *Op. cit.*, pp. 274-5.

21. Bernard, C. *Op. cit.*, p. 332.

Repárese en que para Claude Bernard el único principio ético que cuenta en la valoración de un experimento es el de beneficencia. No se dice una sola palabra sobre el consentimiento informado o sobre la selección equitativa de la muestra. Pero aún hay otras dos características que demuestran bien cómo Claude Bernard es todavía un representante del acercamiento «clásico» o «antiguo» al tema de la experimentación. Hay un hecho que así lo demuestra, su absoluto rechazo de los métodos estadísticos. Claude Bernard es tajante:

Confieso que no comprendo por qué se llaman leyes a los resultados que se pueden sacar de la estadística; porque la ley científica, en mi opinión, no puede estar fundada más que sobre una seguridad y un determinismo absoluto y no sobre una probabilidad²¹.

La investigación clínica «moderna» surge cuando se modifica este punto de vista, y empieza a diseñarse de acuerdo con las normas propias de la estadística descriptiva y muestral. Esto se fue haciendo cada vez más evidente a partir de fines del siglo pasado, y alcanzó sus primeros frutos a comienzos de nuestro siglo. Es un salto cualitativo, que supone una época nueva en la historia de la investigación clínica. Frente a la investigación clínica «clásica», surge la «moderna». Veamos cómo.

2. Segundo periodo (1900-1947): El experimento moderno: La investigación clínica diseñada y el principio de autonomía

En el cambio de siglo se produce una transformación de la mentalidad sobre la investigación clínica. La tesis que se va a acabar imponiendo es exactamente la contraria a la que había venido imperando en siglos anteriores. Si entonces se decía que nada que no fuera clínico podía justificarse como experimental, ahora se afirma exactamente lo contrario, que sólo lo experimental puede justificarse como clínico, es decir, diagnóstico o terapéutico. El problema está en la propia definición de la clínica, y por tanto de lo que tiene carácter beneficente para el enfermo. En todo el periodo anterior la beneficencia se definió por la «intención» más que por evidencias o pruebas objetivas. El cambio que se produce a comienzos de siglo consiste en afirmar que el beneficio real tiene que estar basado en pruebas, y que estas pruebas no puede darlas más que la investigación experimental. Sólo mediante la experimentación clínica se puede pasar de una medicina basada en la «intención» a una medicina basada en la «evidencia», es decir, en pruebas objetivas.

La tesis de esta segunda etapa es, pues, que nada puede ser denominado «clínico» si antes no ha sido «validado», y por tanto la validación o investigación clínica en seres humanos tiene que ser posible *per se* y no sólo *per accidens*, ya que en caso contrario nunca podríamos decir que algo es realmente diagnóstico o terapéutico.

A esta situación se llegó por varias vías convergentes. Una muy importante fue la crisis de la idea de conocimiento empírico. Este es un hecho sobre el que no se ha insistido suficientemente. El mundo moderno fue poco a poco renunciando a la vieja pretensión de que un conocimiento podía ser a la vez empírico y universal y necesariamente cierto.

La tesis moderna va a ser que si es empírico no es universal y necesariamente cierto, y que si es universal y necesariamente cierto no es empírico. De ahí la distinción moderna entre juicios analíticos, que no son de experiencia pero sí dan certeza universal y necesaria, y los juicios sintéticos, que son de experiencia, pero no dan certeza universal y necesaria. El empirismo en general, y Hume en particular, sacaron de aquí la conclusión de que los juicios empíricos o de experiencia sólo podían ser probables. Y si bien Kant elaboró toda la *Crítica de la razón pura* para demostrar que los juicios podían ser a la vez empíricos y universal y necesariamente ciertos, ello fue a condición de reducirlos a la categoría de fenómenos. La cosa en sí parecía definitivamente perdida en el orden de los juicios sintéticos o de experiencia. Y en el caso de que éstos se formularan de modo universal y necesario, la pretensión de Kant de que las categorías *a priori* del entendimiento fuera soporte suficiente para dotarlos de esas dos propiedades, la de universalidad y la de necesidad, distaba mucho de estar clara. La universalización de los juicios de experiencia se hace siempre mediante un proceso de inducción incompleta, que dota a las proposiciones de universalidad pero no de necesidad. Por tanto, todo juicio empírico de carácter universal es por definición sólo probable, nunca necesario ni cierto. Con lo que Hume se imponía definitivamente a Kant.

A partir de aquí, se tornaba evidente que las proposiciones de carácter universal, como son las científicas, no pueden ser más que probables. No se trata, pues, de que se utilice la estadística cuando nuestra ignorancia nos impide un conocimiento exacto de las condiciones empíricas; se trata de que en el caso de las proposiciones empíricas de forma universal esas condiciones empíricas son por definición incognoscibles, y por tanto las proposiciones son sólo probables. La probabilística no es una condición pasajera propia de las ciencias no desarrolladas, sino el método natural de la racionalidad científica. Conocimiento científico es igual a conocimiento probable.

Este tema adquirió especial relevancia en la segunda década de nuestro siglo, cuando se puso a punto el aparato matemático de la mecánica cuántica. Como es bien sabido, toda la mecánica cuántica estaba basada en los conceptos de indeterminación y probabilidad. Surgió entonces la polémica de si su carácter estadístico se debía al carácter sólo aproximativo e impreciso de la teoría, o si por el contrario era ilusorio ir más allá y buscar una mecánica cuántica determinista. Fue el famoso debate sobre la existencia o no de variables

ocultas en la mecánica cuántica. Albert Einstein, entre otros, optó por el determinismo. Sin embargo, el tiempo ha dado la razón a los que pensaban que no había variables ocultas, y que nuestro conocimiento de la realidad cuántica no puede ser más que aproximado. En el orden del conocimiento empírico el determinismo es una ilusión. Esta es la batalla que se gana a comienzos de siglo en el ámbito de las ciencias físicas, y que se había desarrollado y ganado ya antes en el de la filosofía, a partir, sobre todo de la obra de Hume.

A partir de los datos de la nueva Física, los filósofos de la ciencia, especialmente los filósofos analíticos británicos y los neopositivistas del Círculo de Viena, reactualizaron las tesis básicas de la filosofía de Hume y elaboraron toda una nueva doctrina del conocimiento empírico, poniendo a punto la teoría de la «verificación» de las proposiciones empíricas. En 1935, K.R. Popper dio un paso más allá, al afirmar que las proposiciones empíricas no pueden ser nunca verificadas sino sólo «falsadas», ya que las pruebas no son capaces de establecer su verdad sino sólo de refutar temporalmente su falsedad. A partir de Popper surgieron las llamadas teorías postpopperianas del conocimiento científico, entre las que se encuentran las de Kuhn, Lakatos, Feyerabend, etc. Todas estas teorías coinciden en el mismo punto, que las proposiciones empíricas, incluyendo las propias de la ciencia, nunca pueden ser absolutamente verdaderas. Las proposiciones universales de carácter empírico tienen sólo carácter probable, nunca cierto, ya que en ellas la conexión necesaria entre sus

elementos es imposible de establecer. Son proposiciones universales, pero no necesarias. De ahí que hayan de estar continuamente sometidas a revisión.

La lógica de la investigación clínica no puede entenderse al margen de este desarrollo general de la lógica de la investigación científica. Esta nueva lógica se fue introduciendo en el ámbito de las ciencias biológicas a partir de las primeras décadas de nuestro siglo, si bien sólo en ámbitos muy selectos y restringidos. El grueso de los biólogos sigue siendo hoy determinista.

En cualquier caso, es claro que a comienzos de siglo va tomando cuerpo la idea de que las proposiciones científicas propias de las ciencias biológicas, dada su formulación universal, no pueden ser más que probables. Esto obligó a buscar para ellas una vía de verificación distinta de la clásica. Si hasta entonces su verdad podía basarse en un sólo hecho bien comprobado, ahora empieza a surgir la sospecha de que su verificación tiene que hacerse siguiendo las leyes de los grandes números. Es preciso, pues, establecer un método científico distinto del propio del determinismo. El propuesto por Claude Bernard en su obra todavía era determinista. La revolución iba a producirse décadas después.

La primera razón que dio origen a esta segunda etapa es, como acabamos de ver, la nueva idea del conocimiento empírico. Pero no fue la única. Hubo también otras razones o motivos que propiciaron el cambio. Una muy importante fue la crisis del viejo principio de la «analogía». La tesis clásica fue que los conocimientos adquiridos experimentalmente en animales podían aplicarse al ser humano mediante el principio de analogía, evitando de ese modo la experimentación en seres humanos. El principio de analogía permitía aplicar directamente los resultados de la experimentación animal a la clínica humana, con fines diagnósticos o terapéuticos.

Así trabajó durante todo el siglo XIX, por ejemplo, la «Farmacología experimental», que puede representarse paradigmáticamente en la figura de Schmiedeberg. Su tesis era que la experimentación farmacológica debía hacerse en animales, bien enteros (escuela francesa: toxicología de Orfila y Magendie), bien en órganos aislados (escuela alemana: farmacología experimental de Ludwig y Schmiedeberg), y que una vez conocidas de ese modo las propiedades de los productos químicos, se podían aplicar directamente al ser humano con fines terapéuticos. Por tanto, la «Farmacología experimental» se realizaba en animales, y su aplicación al ser humano no tenía ya carácter experimental sino clínico, y por eso se denominaba «Terapéutica clínica».

La insuficiencia de este planteamiento y la crisis del principio de analogía se encuentra claramente formulada por Paul Ehrlich. Su tesis fue que la Farmacología experimental de Schmiedeberg era necesaria para el conocimiento de los productos farmacológicos, pero no suficiente, razón por la cual necesitaba ser completada con una nueva disciplina, que Ehrlich denominó «Terapéutica experimental». Esta ya no se realizaba en el laboratorio con animales, sino en el hospital, con seres humanos. El principio de analogía no era suficiente para conocer el comportamiento de los fármacos en el cuerpo humano. Era necesario

experimentar en seres humanos y no sólo en animales. Había, pues, que hacer experimentación clínica, si de veras se quería disponer de productos terapéuticos dotados de seguridad y eficacia.

El fracaso definitivo del principio de analogía se produjo muchos años después, en el célebre caso de la Talidomida. Entonces cayó definitivamente la tesis de que la experimentación animal era suficiente para conocer las propiedades y el comportamiento farmacológico de los productos. La pretendida evidencia de que la placenta era una barrera infranqueable para los medicamentos, que parecía haberse probado mediante la experimentación animal, cayó estrepitosamente. Los resultados conseguidos en la experimentación animal no podían trasladarse directamente a la especie humana.

Aún hubo una tercera razón, además de las dos aducidas. No sólo se produjo el cambio debido a la convicción de que el conocimiento empírico tenía carácter necesariamente estadístico y a la crisis del principio de analogía, sino también a la necesidad de controlar el aprendizaje meramente fortuito. La tesis clásica, como ya sabemos, decía que los fenómenos fortuitos de la vida, como el azar y la enfermedad, ya se encargan de colocar al médico ante situaciones claramente experimentales, razón por la cual no hay motivo para provocar artificialmente éstas. Ahora bien, eso es lo que empieza a cuestionarse a comienzos de nuestra centuria. La salud es tan importante que su control y mejora no pueden dejarse al mero «azar natural», sino que deben domesticarse mediante lo que podemos denominar un «azar controlado». Esto exige pasar de los experimentos «casuales» a los experimentos «diseñados» y por tanto introduce una idea nueva, de incalculables consecuencias, la idea de «diseño experimental». Éste existía ya en la medicina de laboratorio realizada con animales, pero era nuevo aplicada a la investigación clínica, la que se hace en el cuerpo de seres humanos.

El «diseño experimental» exige: 1) Pasar de las situaciones meramente «observacionales» a las llamadas «experimentales»; 2) Priorizar frente a las investigaciones «retrospectivas», las investigaciones «prospectivas», aquellas en que es posible definir mejor los factores constantes y por tanto conocer con más precisión el comportamiento de las variables; 3) Dividir el estudio en dos ramas, una para ver el comportamiento del producto experimental, llamada «grupo activo», y otra tratada con placebo o con otra droga de acción conocida, llamada «grupo control»; 4) A fin de evitar sesgos indeseables, o al menos neutralizarlos, «aleatorizar» a los sujetos de cada grupo, utilizando para ello tablas de números aleatorios; 5) Controlar al máximo los factores subjetivos de todos los intervinientes, no revelando al paciente si toma o no producto activo (simple ciego), o al paciente y al médico (doble ciego), etc.; 6) Partir de que en principio ningún producto tiene efecto positivo, si no lo demuestra experimentalmente («hipótesis nula»); 7) Calcular el «tamaño de la muestra», a fin de evitar resultados falsos, bien por muestra demasiado pequeña, o por muestra excesivamente grande. La muestra ha de ser lo suficientemente grande como para que las diferencias entre los resultados de los dos grupos puedan resultar estadísticamente significativas, pero no tan amplia que haga significativa cualquier diferencia (como consecuencia de la idiosincrasia personal; esto es lo que sucede, por ejemplo, en el caso de los efectos farmacológicos adversos extraordinariamente raros, o que sólo aparecen al estudiar poblaciones muy amplias. Eso no es lo que interesa al ensayo clínico, aunque sí pueda ser importante para los individuos y las sociedades; de ahí la diferencia entre «validación farmacológica» y «farmacovigilancia»); 8) Todo esto, en fin, lleva a concluir que la investigación en seres humanos es no sólo posible sino necesaria para «validar» los productos y procedimientos clínicos como diagnósticos o terapéuticos. La validación es un conocimiento probabilístico, estadístico y prudencial, que no agota el conocimiento del producto. Una vez validada, la sustancia puede pasar al uso clínico, aunque aún debamos seguir aprendiendo de su uso. Esa es la función de la «farmacovigilancia». La farmacovigilancia es investigación, pero no es validación. Cuando se inicia la fase de farmacovigilancia, el procedimiento ha de estar ya, por definición, validado. Los productos clínicos tienen dos fases, una experimental o de validación y otra clínica o de vigilancia. Desconocer esto es no saber en qué consiste la investigación clínica.

Todo esto comenzó a ponerse a punto en la década de los años veinte de nuestro siglo. Entonces se inició la elaboración sistemática de los grandes principios de la estadística descriptiva y, sobre todo, muestral. Era necesario elaborar bien la teoría del muestreo estadístico. A esto ayudó mucho un gran estadístico británico, Sir Ronald Fisher, quien a comienzos de la década de los treinta introdujo el concepto de

«aleatorización» (el término básico y generador de toda la moderna teoría del diseño experimental, y más concretamente de la metodología del ensayo clínico), así como el procedimiento estadístico conocido como análisis de varianza. A partir de estas técnicas, Sir Austin Bradford Hill elaboró a finales de los años cuarenta y comienzos de los cincuenta el método del ensayo clínico, que definió como «un experimento cuidadosa y éticamente diseñado con el fin de poder contestar a preguntas concretas formuladas previamente». Es importante insistir en que desde este momento el «diseño» va a considerarse fundamental. Sin él no hay auténtica investigación clínica.

Todo esto hace que en las tres primeras décadas de nuestro siglo sea cada vez más frecuente la investigación clínica, por tanto la realizada con seres humanos. Esto dio lugar a frecuentes excesos, que sembraron la inquietud y la duda en la conciencia de muchos profesionales, y dieron lugar a denuncias públicas. El incremento exponencial en el número de experimentos, de una parte, y el riesgo que implicaban, de otra, hizo que comenzaran a arreciar las protestas sobre la anarquía y la falta de ética en su ejecución. Así, en 1901 publicó el médico ruso V. Smidovich (con el seudónimo de V. Veresaeff), un libro que fue traducido al francés en 1904. Se titulaba *Confesiones de un médico*, y era una acerva crítica de los experimentos clínicos²². La nueva lógica y la nueva metodología estaba dando lugar, pues, al surgimiento de una nueva ética. Ya no podía decirse, como antes, que el beneficio directo del paciente era el criterio ético fundamental y prácticamente único. Ahora ya no estaba tan claro que la investigación hubiera de resultar necesariamente beneficiosa para el paciente concreto. Podían justificarse investigaciones que resultaran nocivas para individuos concretos. La ética, por tanto, tenía que replantearse de raíz y establecer criterios nuevos. El principal de estos nuevos criterios fue el respeto de la autonomía de los sujetos de experimentación, hasta el punto de que ahora va a considerarse que con el consentimiento de los sujetos son moralmente justificables aun experimentos que puedan poner en riesgo su vida.

El ejemplo más claro de esto es la investigación clínica sobre la fiebre amarilla llevada a cabo por Walter Reed y el cuerpo de sanidad militar del ejército norteamericano en la isla de Cuba. No había duda de que el experimento de Walter Reed no cumplía con los viejos cánones de la búsqueda del beneficio directo del sujeto de experimentación. En esos experimentos los sujetos experimentales no podían recibir más que perjuicio directo. De ahí que provocaran una gran inquietud. Sus promotores se escudaron en la aceptación libre e informada de los intervinientes. Se plantea así por primera vez de modo explícito el tema del consentimiento²³. En 1908, Sir William Osler compareció ante la *Royal Commission on Vivisection*, y defendió los experimentos de Walter Reed. Cuando fue preguntado por la Comisión si era moralmente permisible la investigación que entraña riesgos para los seres humanos que se someten a ella, Osler contestó:

Es siempre inmoral sin una definida y específica declaración del propio individuo, realizada con *completo conocimiento* de las circunstancias. En estas condiciones, cualquier hombre, creo, tiene *la libertad de someterse a experimentos*.

22. Cf. Veresaeff, V. *The Memoirs of a Physician*, London, Grant Richards, 1904.

23. Ct Bean, William B. «Walter Reed and the Ordeal of Human Experiments», *Bulletin of the History of Medicine* 51, 1977, 75-92.

Cuando le preguntaron si el «consentimiento voluntario [...] cambia completamente el problema de la moralidad», Osler respondió: «Completamente»²⁴. De esto se desprendían dos cosas. Primero, que era necesario diseñar muy cuidadosamente los experimentos; y segundo, que debía comunicarse el diseño a los sujetos de experimentación, y recibir el consentimiento de éstos. En consecuencia, había que reglamentar mejor la estructura del experimento con seres humanos. Es lo que se hizo inmediatamente después.

No cabe duda de que el paso a primer plano del criterio ético de autonomía, y el retroceso sufrido por el de beneficencia, hizo mucho más fácil la realización de investigaciones clínicas y la aparición de nuevos abusos. Práctica clínica e investigación clínica comenzaron a caminar muy unidas. Es la llamada «fase de la Santa Alianza». La frecuencia de los abusos hizo que en los años 30 comenzara la regulación legal de la investigación clínica. La primera ley fue la alemana de 1931²⁵. Y no es un azar que esta ley concediera una importancia fundamental al respeto de la autonomía de los sujetos de experimentación. Se exigía que los sujetos de experimentación dieran su consentimiento «de modo claro e indudable», que la investigación estuviera cuidadosamente diseñada, y se protegiera a los grupos vulnerables (moribundos, etc.). En esta

misma línea se fue moviendo por estos años la *common law* norteamericana, ya que en 1935 sus tribunales empezaron a reconocer que un experimento con seres humanos sólo era permisible si no se desviaba de las líneas previamente aceptadas por los participantes, y éstos habían dado su consentimiento²⁶.

Vista la importancia del respeto de la autonomía en esta fase de investigación clínica, no puede extrañar que el máximo escándalo moral lo produjeran los experimentos realizados sin conocimiento y sin consentimiento de los participantes. Ese fue el caso de los realizados en los campos de concentración de la Alemania nazi, y tal fue también el origen del Código de Núremberg, elaborado durante el proceso a los investigadores de los campos de concentración y publicado el año 1947. No es un azar, tampoco, que este Código, verdadero monumento en que culmina la ética de este segundo periodo, pusiera en circulación el término «consentimiento voluntario», y que lo considerara su primer principio. En efecto, el principio número 1 del Código de Núremberg dice así:

El consentimiento voluntario del sujeto de investigación es absolutamente esencial. Esto significa que la persona involucrada debería tener capacidad legal para dar el consentimiento; que debería estar en una situación que le permitiera obrar con libertad absoluta de elección; sin que intervenga ningún elemento tal como presión, fraude, engaño, brusquedad, picaresca u otras formas de agobio o coacción. Y debería tener suficiente conocimiento y comprensión de los asuntos en cuestión para permitir tomar una decisión consciente y lúcida.

Toda la ética de esta segunda etapa está basada en el respeto exquisito de la autonomía. En primer lugar, y como acabamos de ver, de la autonomía de los sujetos de investigación. Pero en segundo lugar, y complementariamente, la autonomía de los investigadores. De ahí que no se considerara necesario ni conveniente legislar sobre estas cuestiones. El Código de Núremberg tuvo un carácter orientador de la conciencia de los investigadores, pero en ningún momento se pensó que debiera traducirse en legislaciones nacionales más específicas. Durante toda esta segunda fase se considera más bien que las reglamentaciones legales podían ser altamente perjudiciales para la buena marcha de la investigación. Debía pedirse a los investigadores autocontrol, elevada condición moral, pero nada más. Cualquier intento de regular en exceso la investigación clínica se veía como improcedente y peligroso.

3. Tercer periodo (1947 hasta hoy): El experimento actual: La investigación clínica regulada y la nueva ética de la responsabilidad en la experimentación con seres humanos

La idea de que los científicos se autorregularían a la vista de lo sucedido en los campos de concentración de la Alemania nazi y tras la aparición del Código de Núremberg, fue poco a poco demostrándose como falsa. Los abusos no sólo continuaron, sino que con el tiempo se fueron haciendo más frecuentes. Ante ello, surgieron dos tipos de actitudes. Una primera fue criticar la ética de la autonomía del segundo periodo, y más en concreto el Código de Núremberg, mirando con nostalgia a la ética propia de la primera fase. Fue la actitud propia de los nostálgicos. Muy distinta fue la de aquellos otros que ante esa situación creyeron necesario mirar hacia adelante y poner a punto un sistema de principios más complejo, que diera cuenta de la situación real. Éstos fueron los innovadores. Fueron dos actitudes muy distintas, que han dado lugar a documentos también distintos. En lo que sigue las estudiaremos separadamente.

a) *La actitud nostálgica: La crítica de la ética de la autonomía y la añoranza de la situación clásica*

Esta actitud se dio, como era de esperar, entre los médicos más tradicionales. Su representante paradigmático es Henry K. Beecher, un hombre que había de tener una enorme importancia en el desarrollo de la ética de la investigación biomédica de las próximas décadas. El año 1959 publicó un libro titulado *Experimentation in Man*, en el que llamaba la atención sobre la necesidad social de la investigación y sobre los problemas planteados por el Código de Núremberg. Beecher consideraba que la insistencia de ese código en el consentimiento era excesiva, al no discriminar entre diversos tipos de ensayos. Proponía, por ello, una distinción entre experimentos terapéuticos y no terapéuticos. En los primeros, dado que se podía seguir un beneficio directo para el paciente, el consentimiento no debería ser tan importante como en el que

se efectúa sobre personas normales, ya que hay una razón de beneficencia. Por todo esto, Beecher creía que las regulaciones eran perniciosas. En su opinión lo que debía hacerse era insistir mucho en el buen diseño de los experimentos y en la calidad moral de los investigadores. Lo demás se daría por añadidura.

Las tesis sustentadas por Beecher eran claramente antiguas. Hacía una crítica del principio de autonomía, repudiaba las regulaciones y volvía a llamar la atención sobre el carácter central de la beneficencia. Su distinción entre experimento terapéutico y no terapéutico es típicamente antigua. De Beecher pasó a la *Declaración de la Asociación Médica Mundial* realizada en Helsinki el año 1964. Beecher fue su principal redactor, y sus ideas básicas se han conservado en las diversas reformas ulteriores: Tokio (1975), Venecia (1983) y Hong Kong (1989). En la Introducción de la *Declaración* se establece este principio:

En el campo de la investigación biomédica, debe efectuarse una diferenciación fundamental entre la investigación médica en la cual el objetivo es esencialmente diagnóstico o terapéutico para los pacientes y la investigación médica cuyo objetivo esencial es puramente científico y que carece de utilidad diagnóstica o terapéutica directa para la persona que participa en la investigación.

Este principio hace que el contenido de la *Declaración* esté dividido en dos capítulos (tras uno primero de principios generales), uno dedicado a la llamada «Investigación médica combinada con asistencia profesional (Investigación clínica)», y otro a la «Investigación biomédica no terapéutica que implique a personas (Investigación biomédica no clínica)». La *Declaración* entiende que la investigación con seres humanos abarca estas dos y sólo estas dos clases, de modo que lo que no caiga en la primera de las dos clases lo hará necesariamente en la segunda.

Ahora bien, es sabido que cuando dos clases se distribuyen en un universo completo de fenómenos, sólo una de ellas puede definirse positivamente, y la otra clase negativamente o por exclusión. En este caso, la clase definida positivamente es la primera, la de la investigación médica combinada con la asistencia profesional. Esto es lo que la *Declaración* entiende por «Investigación clínica». De lo que se deduce que ésta se entiende como una actividad que es *per se* clínica y sólo *per accidens* investigadora. Es, exactamente, lo que caracteriza la investigación clínica en el modelo que antes hemos llamado antiguo. La *Declaración* de Helsinki entiende la investigación clínica exactamente en los términos propios del modelo clásico o antiguo, intentando rescatarlo o dotarlo de validez, frente al modelo autonomista o moderno. Sólo desde esta perspectiva se entienden perfectamente sus artículos, que ahora paso a transcribir:

1. En el tratamiento de una persona enferma, el médico debe tener la libertad de utilizar un nuevo procedimiento diagnóstico o terapéutico, si a juicio del mismo ofrece una esperanza de salvar la vida, restablecer la salud o aliviar el sufrimiento.
 2. Los posibles beneficios, riesgos y molestias de un nuevo procedimiento deben sopesarse frente a las ventajas de los mejores procedimientos diagnósticos y terapéuticos disponibles.
 3. En cualquier estudio clínico, todo paciente, inclusive los de un eventual grupo control, debe tener la seguridad de que se le aplica el mejor procedimiento diagnóstico y terapéutico confirmado.
 4. La negativa del paciente a participar en un estudio jamás debe perturbar la relación con su médico.
 5. Si el médico considera esencial no obtener el consentimiento informado, las razones concretas de esta decisión deben consignarse en el protocolo experimental para conocimiento del comité independiente.
 6. El médico podrá combinar investigación médica con asistencia profesional, con la finalidad de adquirir nuevos conocimientos médicos, únicamente en la medida en que la investigación médica esté justificada por su posible utilidad diagnóstica o terapéutica para el paciente.
24. Citado por Cushing, Harvey. *The Life of Sir William Osler*, London, Oxford University Press, 1940, 794-95.
25. 97 Cf. Sass, Hans-Martin. «Reichsrundschreiben 1931: Pre-Nuremberg German Regulations Concerning New Therapy and Human Experimentation», *Journal of Medicine and Philosophy* 8, 1983, 99-111.
26. Cf. Curran, William J. «Governmental Regulation of the Use of Human Subjects in Medical Research: The Approach of Two Federal Agencies», *Daedalus* 98, Spring 1969, 402-405.
27. Cf. Beecher, Henry K. «Ethics and Clinical Research», *New England Journal of Medicine* 274, 1966, 1354-60. Cf. La

respuesta que se publicó en 275, 1966, 790-1, y la nueva respuesta de Beecher, «Some Guiding Principles for Clinical Investigation», JAMA 195, 1966, 135-6. Cf. también su posterior libro, *Research and the Individual: Human Studies*. Boston Little, Brown and Co, 1970.

En todo el texto, como se habrá podido observar, no hay una sola alusión clara al ensayo clínico ni a la validación de prácticas clínicas mediante procedimientos estadísticos. Sigue pensándose que es posible adquirir certeza a través de experiencias individuales, y por tanto sigue utilizándose un modelo determinista, causalista y fisiopatológico. No se niega la utilidad de la estadística ni del ensayo clínico, pero se les sitúa en el interior de un contexto en que pierden su verdadera identidad. Y ello se hace apelando, ya en el artículo primero, a la libertad clínica. Es difícil introducir en menos líneas tanta confusión.

Pero ésta es aún mayor en el otro capítulo, el dedicado a la «investigación biomédica no terapéutica que implique a personas (Investigación biomédica no clínica)». Es lógico que aquí la confusión sea aun mayor, ya que ésta es una clase más heterogénea, al hallarse definida sólo de modo negativo o por exclusión. Su contenido es el siguiente:

1. En la aplicación puramente científica de la investigación médica realizada en personas, es deber del médico seguir siendo el protector de la vida y la salud de la persona participante en la investigación biomédica.
2. Las personas participantes deben ser voluntarios, o bien personas sanas o pacientes cuya enfermedad no esté relacionada con el protocolo experimental.
3. El investigador o el equipo investigador debe suspender la investigación si estimase que su continuación podría ser dañina para las personas.
4. En investigaciones en el hombre, el interés de la ciencia y la sociedad jamás debe prevalecer sobre consideraciones relacionadas con el bienestar de las personas.

Los problemas de este texto comienzan por el propio título. Se llama investigación no clínica a toda la realizada con sanos o con pacientes cuya enfermedad no esté relacionada con el protocolo experimental. Esto lleva a la paradoja de considerar que la fase uno del ensayo clínico no es clínica. Este absurdo se debe a la razón ya apuntada en el capítulo anterior, la de que todo acto clínico tiene que ser primariamente y *per se* diagnóstico o terapéutico y sólo *per accidens* investigador o experimental. Y precisamente por esto es por lo que en el punto cuarto se dice que nunca es justificable una investigación que produzca algún tipo de daño a las personas involucradas, aunque pueda redundar en beneficio de la ciencia o de la humanidad. Esto se repite en el capítulo primero, dedicado a los principios generales, cuando en su punto quinto se afirma que «la salvaguarda de los intereses de las personas deberá prevalecer siempre sobre los intereses de la ciencia y la sociedad». La Declaración de Helsinki no entiende que un procedimiento no puede ser considerado clínico mientras no esté validado, y que la validación ha de tener una finalidad primariamente cognoscitiva, y sólo secundariamente diagnóstica o terapéutica.

Con estas categorías en la cabeza, los nostálgicos se dedicaron a denunciar el carácter poco ético de muchos de los experimentos que se estaban realizando. Así, en 1966, Beecher publicó un famoso artículo en el *New England Journal of Medicine*, titulado «Ethics and Clinical Research»²⁷. En él denunciaba investigaciones concretas con serios problemas éticos. Sólo en dos casos de 50 se mencionaba el consentimiento de los participantes. Por lo demás, en varios de estos experimentos la proporción riesgo-beneficio era muy alta, y la muestra había sido elegida entre grupos vulnerables. En un experimento, los médicos sustituyeron por placebo un tratamiento que se sabía efectivo. En otro, los médicos administraron cloranfenicol, que puede producir anemia aplásica, sin el conocimiento de los pacientes. Revisando los artículos publicados en revistas, Beecher llegó a la conclusión de que «aunque sólo un cuarto de ellos es verdaderamente antiético, esto indica la existencia de una seria situación». Tampoco puede decirse que al comienzo las intenciones fueran buenas, y variaran luego con las circunstancias. Como dice Beecher, «un experimento es o no ético desde su inicio; no se torna ético *post hoc*, el fin no justifica los medios».

El mismo año Beecher volvió a considerar el tema del consentimiento informado en un editorial en el JAMA. En él afirmaba que el consentimiento informado es un objetivo ambicioso, pero que el investigador debe aspirar a él a fin de ceder sus responsabilidades a los pacientes. De nuevo criticaba los códigos rígidos,

y apelaba al médico virtuoso como criterio apropiado para asegurarse de que se cumplirá con el consentimiento informado. Las transgresiones que él ha detectado, decía, se deben a la falta de juicio y cuidado de los investigadores, y afirmaba que la mejor salvaguarda contra el abuso era el «investigador verdaderamente *responsable*». Los trabajos de Beecher tuvieron una gran repercusión en los Estados Unidos, y sensibilizaron al público norteamericano por este tipo de cuestiones.

Esa sensibilidad se vio exponencialmente acrecentada al conocerse por la prensa algunos experimentos poco éticos que pronto se hicieron célebres. Uno fue *el caso del Jewish Chronic Disease Hospital*, de Brooklin, Nueva York (1963). En este caso se inyectaron subcutáneamente células cancerosas a 22 pacientes ancianos sin su consentimiento. El motivo era descubrir si en los pacientes de cáncer se produce una disminución de la capacidad del cuerpo para rechazar los trasplantes cancerosos a causa de su cáncer o a causa de la debilidad. Estudios precedentes habían demostrado que en las personas sanas los implantes de células eran rápidamente rechazados. Se necesitaron pacientes sin cáncer para poder confirmar la respuesta. No se informó a los pacientes de lo que se hacía con ellos, aunque a algunos se les dijo que estaban colaborando en una investigación. Cuando un joven médico se enteró de lo que se estaba haciendo, se lo comunicó al juez, quien inició la investigación.

Otro caso importante tuvo lugar en la *Willowbrook State School*, una institución para niños retrasados de Staten Island, New York. El hacinamiento del centro, que llegó a tener más de 6.000 niños, y el bajo coeficiente intelectual de muchos, hizo que en 1954 todos los niños con más seis meses de estancia padecieran hepatitis por transmisión fecal. A fin de buscar una vacuna, un equipo de médicos inició unos experimentos en ese centro en 1956, infectando deliberadamente de hepatitis a niños recién ingresados. De las 10.000 admisiones que hubo en el centro en 1956, en la unidad de hepatitis fueron ingresados entre 750 y 800. En todos los casos los padres habían dado su consentimiento por escrito. A pesar de que estos trabajos eran bien conocidos, no se cuestionó su moralidad hasta 1970, año en que Beecher los denunció en su libro *Research and the Individual*. En 1971, el teólogo Paul Ramsey los denunció de nuevo, así como Stephen Goldby en una carta en *The Lancet*. Los investigadores se defendieron diciendo que como los niños iban a contraer la hepatitis en el centro, ellos no les causaban ningún perjuicio. Lo único que querían era poder estudiar la historia natural de la enfermedad, sin otras interferencias. Por otra parte, su objetivo era benéfico, ya que infectándoles de un modo subclínico, querían estimular sus defensas inmunitarias.

The Tuskegee Syphilis Study. Este fue el caso más notorio de violación flagrante y prolongada de los derechos de los pacientes. Aunque comenzó en los años 30, no comenzó a discutirse hasta los 70. Originalmente diseñado como uno de los primeros controles de la sífilis en los Estados Unidos, su objetivo era comparar la salud y longevidad de la población sifilítica no tratada con otra no sifilítica, pero por lo demás similar. Aunque en los años 30 los médicos tenían a menudo confianza en el tratamiento y conocían bien las consecuencias de la enfermedad, hasta los años 50 no hubo una terapéutica radical, y quedaban muchas incógnitas en el campo de la sífilis. El experimento comenzó en 1932, analizando las historias de sífilis de aproximadamente 400 varones negros. Otro grupo de 200 sin sífilis sirvió de control. A ninguno se le dijo la naturaleza de su enfermedad. Sólo se les informaba de que tenían «bad blood». En un principio se pensó en prolongar el experimento seis u ocho meses. Pero durante ese tiempo los investigadores pensaron que merecía la pena seguir estudiando a esos pacientes, y lo fueron prolongando indefinidamente. Se bloqueó sistemáticamente cualquier intento de tratar a estos pacientes. Los que recibieron tratamiento antes de 1973, fue por médicos que no estaban relacionados con el estudio. En 1936 era ya evidente que las complicaciones se daban mucho más en los pacientes infectados que en el grupo control, y una década después resultó claro que el número de muertes era dos veces superior en los sifilíticos que en los sanos. A pesar de que el estudio fue revisado varias veces entre 1932 y 1970, y que sus dirigentes publicaron 13 artículos en prestigiosas revistas médicas, continuó sin cambios sustanciales. La justificación fue que los médicos no hacían más que observar el curso natural de la enfermedad. Fue en 1972 cuando un periodista, Jean Heller, publicó un artículo sobre este tema en la primera página del *New York Times*, momento en el cual comenzó el escándalo, y con ello se acabó el experimento.

Aún hubo más casos sonados. En 1972, un periódico norteamericano publicó la noticia de que el NIH había financiado un experimento en el que se habían perfundido cabezas decapitadas de fetos en estudios

sobre el metabolismo de la acetona. Esto coincidió con la gran polémica norteamericana sobre el aborto, en vísperas de su aprobación por la Corte Suprema en 1973.

La situación se estaba haciendo insostenible. Y por otra parte no resultaba claro para muchos que el camino seguido por Beecher y la *Declaración de Helsinki* fuera el correcto. Había que repensar todo el tema de la investigación biomédica desde sus orígenes. Y había que hacerlo ya.

b) *La actitud innovadora: La necesidad de regulación y la búsqueda de una nueva teoría ética.*

Poco a poco se fue abriendo paso la tesis de que era necesario regular más estrictamente la investigación clínica, superando así la tesis tan querida de los médicos de que la mera autorregulación era suficiente. Tanto Beecher como la *Declaración de Helsinki* eran de ese parecer. Pero hubo acontecimientos que hicieron urgente la intervención de los poderes públicos. El más importante de ellos fue, sin duda alguna, el escándalo de la Talidomida. Fue en 1961 cuando Lenz en Alemania y McBride en Australia descubren el efecto de la talidomida sobre el desarrollo de las extremidades de los embriones humanos. Esto echaba por tierra la creencia anterior de que la placenta era una membrana biológica que protegía al feto de los agentes externos, y que los fármacos no la atravesaban. La preocupación había realmente comenzado diez años antes, cuando en 1951 Fraser descubrió que la cortisona era teratógena para el ratón, y empezó a temerse por sus posibles efectos teratógenos en la especie humana. Durante diez años se vivió con esa preocupación, pero después del caso de la talidomida, era evidente que un gran número de factores eran capaces de atravesar la placenta, por lo que era preciso revisar todas las normas sobre los efectos secundarios de los fármacos. Se comprende, pues, que en 1962 la FDA norteamericana introdujera cambios sustanciales en este terreno. Los *Drug Amendments* de 1962, modificaron muy profundamente la *Pure Food and Drugs Act* de 1906, y su sucesora, la *Food, Durg, and Cosmetic Act* de 1938. Poco después, en febrero de 1963, la FDA hizo público el nuevo reglamento que había de regir la experimentación de nuevos fármacos. Los NIH y el Departamento de Salud y Bienestar estudiaron acto seguido aplicar criterios parecidos a toda la investigación biomédica, y en 1966 hicieron públicas unas normas sobre *Clinical Investigations Using Human Subjects*, en las que, entre otras cosas, obligaban a que los protocolos fueran revisados por un Comité de la institución. Es el comienzo de los **Comités de Ensayos Clínicos**. A partir de entonces ya no se considera suficiente el criterio del investigador principal. Es preciso que el comité revise tres puntos: 1) Los derechos y el bienestar de los sujetos; 2) La pertinencia de los métodos utilizados para obtener el consentimiento informado; y 3) La proporción riesgo/beneficio. Tras varias aclaraciones y modificaciones posteriores, esta política dio lugar a la publicación en 1971 del llamado *Yellow Book*, que es como se ha conocido a *The Institutional Guide to DHEW Policy on Protection of Human Subjects*.

La necesidad del control estatal de la investigación clínica, frente a la vieja tesis del autocontrol de los investigadores, se impuso también en la literatura. En 1967 publicó M.H. Pappworth un libro titulado *Human Guinea Pigs*, «Conejillos de Indias humanos», en el que relataba numerosos casos de investigaciones en recién nacidos, niños, embarazadas, pacientes quirúrgicos, subnormales y locos, moribundos, etc. En muchos casos, se trataba de personas que no podían dar su consentimiento. Pappworth afirmaba que los investigadores elegían esta vía para hacer experimentos no terapéuticos, cuando sabían que los sujetos sanos, informados, no iban a consentir en ellos, a causa de su riesgo. Y concluía que «el sistema de salvaguarda voluntaria de los derechos de los pacientes ha fracasado, y ahora son absolutamente necesarias medidas legislativas». Recomendaba la revisión previa de los protocolos, la revisión periódica de la investigación, y la revelación a los afectados de cada daño o complicación, aunque fueran pequeños.

Las cosas se aceleraron a comienzos de los años setenta. En 1972 se conoció el escándalo del Tuskegee Syphilis Report. Ello desencadenó la aprobación por el Congreso de los Estados Unidos de la *National Research Act*, que mandaba crear la *National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research*. Por otra parte, las «líneas de actuación» (*policies*) del DHEW se convirtieron en «normas reguladoras», (*regulations*), y por tanto empezaron a tener carácter obligatorio.

La *National Commission* trabajó entre 1974 y 1978. Entre estos años publicó 17 volúmenes. En su informe final conocido con el nombre de *Belmont Report*, la Comisión desarrolló el siguiente esquema

abstracto:

PRINCIPIOS DE:	aplicables a	RECOMENDACIONES PARA:
Respeto por las personas		Consentimiento informado
Beneficencia		Relación riesgo-beneficio
Justicia		Selección de sujetos

En 1981 se revisaron las normas del DHHS (antiguo DWHS). Finalmente, la President's Commission, nombrada por el presidente Carter, dedicó dos volúmenes al tema de la investigación, *Whistleblowing in Biomedical Research* (1981), y *Implementing Human Research Regulations* (1983).

III. Metodología del análisis ético de protocolos

Durante estos últimos años se han propuesto varios métodos de análisis de protocolos que pretendan utilizar seres humanos como sujetos de investigación. Aquí expondré el propuesto por Ernest D. Prentice y Dean L. Antonson en 1987, y otro elaborado por mí a partir del método de análisis de casos clínicos de los comités de ética hospitalaria.

1. El modelo de Nebraska

Ha sido propuesto en 1987 por Ernest D. Prentice y Dean L. Antonson. Es una pauta de análisis de protocolos, que debe seguir cada miembro del IRB en el análisis de los protocolos. He aquí sus pasos:

A) *Evaluación de la naturaleza y objetivos de la investigación*

1. ¿El área de la investigación es polémico y puede generar la intervención pública o estatal? ¿En ese caso, debería cumplirse algún tipo de recomendación especial?
2. ¿Existen algún tipo de problemas potenciales de tipo legal?

2. El modelo simplificado

Un modelo simplificado respecto del anterior de análisis de los protocolos por los Comités de Etica, es el que nos ofrece la Monografía *Ensayos Clínicos en España*, publicada por el Ministerio de Sanidad y Consumo el año 1988. Según él, un Comité Etico debería considerar los siguientes aspectos de cada protocolo de ensayos clínicos que revise:

1. ¿Plantea el ensayo clínico una pregunta científicamente válida?
2. ¿Es el diseño propuesto apropiado para obtener una respuesta clara a la pregunta que se plantea? ¿Es el coste humano excesivo en términos de riesgo, disconfort, o número de sujetos?
3. ¿Cómo van a ser reclutados los sujetos de la experimentación? ¿Se les ofrecerá alguna recompensa por participar?
4. ¿Qué se les explicará a los pacientes sobre la investigación? ¿Cómo y en qué términos les será pedido su consentimiento para participar en el estudio?
5. ¿Exactamente a qué situaciones y procedimientos estará sometido el paciente?
6. ¿En qué circunstancias el paciente será retirado del estudio?
7. ¿Cómo será el paciente indemnizado en caso de sufrir daño injustificado durante la investigación?
8. ¿Qué derechos tienen el investigador, el promotor del estudio y el paciente en relación a los datos obtenidos del estudio y su eventual publicación?

3. Propuesta de un nuevo modelo

Los médicos tenemos un documento básico de análisis racional de problemas que es la historia clínica. En mi experiencia, todo método de análisis será tanto más eficiente en un medio en que abunden los médicos o en que los problemas sean sanitarios, cuanto más se acerque al modelo de la historia clínica.

La experiencia me ha demostrado que esto se cumple en el caso del análisis de los problemas éticos de

la práctica hospitalaria, UCIs, EVP, RCP, etc. Basado en ese principio, en las reuniones de análisis de problemas morales que yo dirijo, se trabaja siempre con un modelo, que expondré a continuación en forma esquemática. Naturalmente, este modelo no es sin más trasplantable al análisis de protocolos de investigación. Pero sin embargo sí pueden respetarse los mismos principios generales.

I. ANÁLISIS CIENTÍFICO DEL PROTOCOLO

1. Análisis crítico de sus objetivos.
 - a. Objetivo del ensayo.
 - b. Razones para su ejecución.
 - c. Lo esencial del problema en sí mismo, y sus antecedentes en la literatura relevante.
2. Análisis crítico del diseño.
 - a. Tipo de ensayo, controlado, estudio piloto, y preferiblemente en qué fase se ha colocado.
 - b. Método de aleatorización, incluyendo el procedimiento y la forma práctica de su realización.
 - c. Diseño del ensayo (v.gr. grupos paralelos, diseño cruzado) y la técnica de ciego seleccionada (doble ciego, simple ciego).
 - d. Medidas tomadas para reducir los sesgos.
3. Análisis crítico del proceso de evaluación.
 - a. Cómo va a ser evaluado la respuesta.
 - b. Métodos para el cómputo y cálculo de los efectos.
 - c. Descripción de cómo tratar y comunicar los abandonos y retiradas del ensayo.
 - d. Control de calidad de los procedimientos de evaluación.
4. Análisis crítico de la metodología.
 - a. Métodos estadísticos a emplear.
 - b. Justificación estadística del tamaño de la muestra
 - c. Nivel de significación utilizado.
5. Análisis crítico del equipo investigador.
 - a. Investigador principal.
 - b. Equipo de investigación.
 - c. Servicio al que pertenecen.
 - d. Institución en que se realizará.

II. ANÁLISIS-ÉTICO DEL PROTOCOLO

1. Análisis crítico del consentimiento informado.
 - a. Cómo los pacientes/voluntarios sanos serán informados y será obtenido su consentimiento.
 - b. Posibles razones para la no obtención del consentimiento informado.
 - c. Análisis y revisión de los formularios empleados.
2. Análisis crítico de la relación riesgo/beneficio.
 - a. Fármacos utilizados y dosis.
 - b. Tratamiento del grupo control o durante el periodo control (placebo, otros fármacos, etc.). c. Vía de administración, dosis, pauta, periodo de tratamiento para el fármaco a estudio y el de referencia.
 - d. Reglas para el uso de fármacos concomitantes.
 - e. Medidas a llevar a cabo para asegurar el manejo seguro de los fármacos.
 - f. Medidas para promover y controlar la adhesión a la prescripción (monitorización del cumplimiento).
 - g. Análisis de cómo se van a medir y registrar los efectos.
 - h. Tiempos y períodos de la recogida de los parámetros de evaluación.
 - i. Análisis de las técnicas especiales que van a emplearse (farmacocinéticas, clínicas, de laboratorio, radiológicas, etc.).
 - j. Reacciones adversas: métodos de recogida.
 - k. Previsiones para hacer frente a las complicaciones.
 - l. Información sobre dónde se guardará el código del ensayo y cómo puede llegarse a él en la

- eventualidad de una emergencia.
- m. Detalles sobre la comunicación de reacciones adversas y cómo se realizará la misma.
3. Análisis crítico de la selección equitativa de la muestra.
- a. Especificación de los sujetos (pacientes/voluntarios sanos), incluyendo edad, sexo, grupos étnicos, factores pronósticos, etc., cuando sea relevante.
 - b. Establecimiento claro de los criterios diagnósticos.
 - c. Criterios exhaustivos para la inclusión y exclusión primaria y secundaria (retiradas) de pacientes del ensayo.
 - d. Análisis de grupos especiales: fetos, niños, enfermos mentales, presos, embarazadas, etc.

CONCLUSIÓN

La investigación con seres humanos es tan antigua como la medicina. Tenemos testimonios de épocas tan antiguas como la alejandrina, sobre la utilización de condenados a muerte para el estudio de la fisiología del cuerpo humano. Según el testimonio de Celso, en los condenados se hacían vivisecciones para ver cómo funcionaban los órganos del cuerpo, cosa que, naturalmente, no se podía ver cuando ya estaban muertos. Este simple dato nos permite definir algunas de las características típicas del experimento con seres humanos que podemos denominar «clásico»: 1) Se efectuaba en personas marginadas, pobres, mendigos, condenados a muerte, enfermos; 2) Sin que autorizasen la intervención sobre su propio cuerpo; y 3) Sin una adecuada ponderación de los riesgos y los beneficios, debido a la falta de diseño.

Estas tres condiciones se han seguido manteniendo a través de los siglos. Cuando la medicina científico-experimental empieza a cobrar verdadero auge, en el siglo XIX, se sigue actuando exactamente con el mismo patrón. A nadie se le oculta, por ejemplo, que toda la gran experimentación farmacológica del siglo XIX y de la primera mitad del siglo XX se llevó a cabo en los hospitales de beneficencia, es decir, con pobres de solemnidad, a los que no se les pedía consentimiento alguno, y sin un diseño adecuado que permitiera evaluar correctamente los riesgos y los beneficios. Muchos de los que estamos aquí habremos participado aún en ensayos de este tipo en los primeros años de nuestro ejercicio profesional. Yo inicié mi práctica psiquiátrica en un gran manicomio en el que se experimentaban hace veinte años, en el momento del gran boom de los psicofármacos, productos neurolépticos a dosis cada vez mayores con los esquizofrénicos crónicos. Sólo se paraba cuando el enfermo comenzaba a presentar una ictericia ostensible.

Es importante no perder de vista que el experimento clásico con seres humanos siempre ha cumplido las tres condiciones antes citadas: marginación de los afectados, falta de consentimiento, ausencia de criterios objetivos de ponderación de riesgos y beneficios. Así, por ejemplo, los célebres experimentos de la época nazi también las cumplieron. Frente a ellas, se ha ido elaborando un nuevo tipo de acercamiento o de actitud ante la investigación con seres humanos. Esta actitud es lo que suele denominarse «ética de la investigación clínica». Su principio básico es la protección del sujeto de investigación. Si el modelo clásico giraba en torno al investigador, al que hace el experimento, el nuevo gira en torno al paciente, al que es sujeto u objeto del experimento. Por lo demás, la nueva ética del ensayo clínico se articula sobre tres criterios, que son exactamente los opuestos a los antes citados. Estos criterios se llaman el de autonomía (consentimiento informado del paciente), el de beneficencia (relación riesgo/beneficio) y el de justicia (selección equitativa de los sujetos sometidos al ensayo). Como puede comprobarse, se trata de un cambio total respecto de las condiciones clásicas del experimento: a la antigua falta de consentimiento ha sucedido la obligación del consentimiento informado; a la utilización de pobres, enfermos y marginados, el principio de selección equitativa de la muestra; y a la poca o nula evaluación objetiva de los riesgos y los beneficios, la estricta ponderación de estas magnitudes.

La investigación clínica es, en resumidas cuentas, el procedimiento puesto a punto para pasar de la vieja medicina basada en la «intención» subjetiva a otra basada en la «evidencia» o en pruebas objetivas. Lo cual no supone sólo un problema epistemológico y científico sino también, y quizá principalmente, ético.