

El ensayo clínico: el experimento de la medicina clínica

V. Ibáñez Pradas¹, V. Modesto Alapont

Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital General de Castellón.

²Sección de UCI Pediátrica. Servicio de Anestesiología. Hospital Infantil La Fe, Valencia.

Para la mayoría de autores, la ciencia nació cuando Galileo Galilei publicó el primer experimento científico⁽¹⁾. Y es que el rasgo diferencial del moderno conocimiento científico es que sólo se adquiere mediante experimentos. Richard Feynman, Premio Nobel de Física en 1965, nos describe magistralmente cómo funciona el método científico⁽²⁾:

«En general, para buscar una buena ley seguimos el proceso que detallaré a continuación. En primer lugar hacemos una suposición sobre dicha ley. Luego calculamos las consecuencias de dicha suposición para ver qué implicaría esta ley si lo que hemos supuesto fuera correcto. A continuación comparamos los resultados del cálculo con lo que se produce en la naturaleza mediante un experimento, es decir, lo comparamos directamente con lo que se observa, para ver si funciona. Si no concuerda con el experimento, entonces es falso. En esta afirmación tan sencilla está la clave de la ciencia. No importa lo maravilloso que nos parezca aquello que hemos supuesto. Tampoco importa lo ingeniosos que seamos, ni quién realizó la suposición, ni cómo se llama el que la formuló; si no concuerda con el experimento, es falso (...).»

Es por ello que, en 1919, a pesar de que Inglaterra estaba recuperándose del profundo caos que supuso la Primera Guerra Mundial, los directivos de la Universidad de Cambridge y la Royal Astronomical Society sufragaron una expedición para observar el eclipse solar del 29 de mayo. Dos equipos de astrónomos, uno desde la isla de Príncipe (mar adentro en el Golfo de Guinea de la costa oeste de África) y otro desde Sobral (norte de Brasil), debían obtener datos para probar si la teoría de la relatividad general de Einstein era cierta. No bastaban las demostraciones y cálculos teóricos: sólo un experimento podría verificarla (y refutar a su rival: la teoría de la gravitación de Newton)⁽³⁾.

La medicina se incorporó pronto a la ciencia moderna. En 1628, William Harvey, médico de cámara del rey Carlos I de Inglaterra, refuta con un sencillo experimento⁽⁴⁾ la teoría de Galeno –establecida mediante especulación lógica y vigente desde el siglo II de nuestra era–. Esta nueva forma de generar conocimiento científico en medicina, contraria al argumento de autoridad y cimentada sobre los datos experimentales, se abrió camino no sin esfuerzo. Ya en 1686 el valenciano Juan de Cabriada –que llegó a ser médico de cámara

del Rey de España en Madrid– en su *Carta Filosofica Medica Chymica*⁽⁵⁾ establece categóricamente «que para saber medicina con solidez son necesarios los experimentos: es regla asentada y máxima cierta en toda medicina que ninguna cosa se ha de admitir por verdad en ella, ni en el conocimiento de las cosas naturales, sino es aquello que ha mostrado ser cierto mediante los experimentos». Dos siglos más tarde, en 1847, Ignác Semmelweis demostró mediante un experimento realizado en el Hospital materno-infantil de Viena, cuál era el origen y cómo podía evitarse la fiebre puerperal –décadas antes de que los experimentos de Pasteur, Lister y Koch establecieran la teoría bacteriana– y en 1865, Claude Bernard⁽⁶⁾ certifica explícitamente que «la medicina científica, como el resto de ciencias, debe sólo constituirse mediante el método experimental».

Pero desde 1858 la teoría de Darwin reconoce al azar como fuerza generadora de variación⁽⁷⁾ en la naturaleza, y durante finales del siglo XIX y principios del XX la física determinista clásica cae derrotada por la física estadística, la mecánica cuántica con su principio de incertidumbre y la teoría del caos. Con ello se forja el convencimiento de que las ciencias de la naturaleza son ciencias no deterministas y de que para su estudio debe incorporarse como elemento fundamental el estudio de lo aleatorio. Como pensaba Galileo⁽⁸⁾, «el universo no se puede comprender a menos que se aprenda a comprender antes el lenguaje en el que está escrito, el lenguaje de las matemáticas»; pero para entender las ciencias de la naturaleza se deben aprender las matemáticas del azar y la incertidumbre. La teoría de las probabilidades y la estadística se convirtieron desde entonces en la gramática de la ciencia. En palabras del famoso físico James Clerk Maxwell⁽⁹⁾ (1831-1879), «la lógica verdadera de este mundo es el cálculo de probabilidades». Y así, por ejemplo, en el informe sobre la vacunación colérica que estaba haciendo Jaime Ferrán en València, como Mr Chaveau hizo en 1886 para *L'Association française pour l'avancement des sciences*, puede leerse⁽¹⁰⁾:

«(...) Los datos científicos de las estadísticas del señor Ferrán autorizan, en principio, las tentativas de inoculación preventiva [pues] explican la inocuidad de estas inoculaciones, pero no permiten afirmar a priori su eficacia; la prueba de ella es un hecho de experimentación

acerca del cuál sólo las estadísticas comparativas rigurosas permitirán fallar con conocimiento de causa».

Sir William Osler, el famoso primer catedrático de medicina de Johns Hopkins, aseguraba en 1904 que «la medicina es una ciencia de la incertidumbre y un arte de las probabilidades». Parece, finalmente, que «Dios sí juega a los dados».

Los experimentos aleatorizados en los que se basa el conocimiento científico de la medicina moderna son los llamados Ensayos Clínicos. El primero de ellos fue realizado en Septiembre de 1946 y publicado en el *British Medical Journal*⁽¹¹⁾. Waksman había descubierto la estreptomycin en 1944 y en 1946 en Estados Unidos se hizo con ella un ensayo no controlado como tratamiento de la TBC. Recién acabada la Segunda Guerra Mundial y en plena reconstrucción, el gobierno inglés necesitaba saber si era realmente efectiva para no malgastar dinero comprándola, y el *Medical Research Council* decidió que la mejor manera de emplear los (escasos) fondos era realizar una investigación controlada estrictamente planificada. El estadístico que diseñó aquel mítico estudio fue Sir A. Bradford Hill, que puso especial énfasis en que la distribución fuera estrictamente aleatorizada, la secuencia de aleatorización permaneciera oculta, se practicara enmascaramiento y el análisis se hiciera según el criterio de «intención de tratar», para preservar al máximo el poder de la aleatorización. Aún hoy es todo un ejemplo perfecto de diseño de investigación sanitaria.

Tal vez los médicos valoremos mejor la importancia de los ensayos clínicos si tomamos distancia y escuchamos a los miembros de otras disciplinas científicas como el conocido economista Xavier Sala i Martín, Premio Rey Juan Carlos de Economía 2005 y catedrático de la Universidad de Columbia (Nueva York), que en el prefacio de su libro más famoso escribe⁽¹²⁾ con su característica mordacidad:

«(...) Los desconocidos piensan que los economistas nos dedicamos a ganar dinero a base de explotar nuestra capacidad de pronosticar el futuro, y nos piden que hagamos profecías sobre la bolsa, los tipos de interés o el euro, igual que a los médicos les preguntan cómo curar el dolor de espalda o si la inflamación del codo es maligna. Y digo que estas demandas son un poco más engorrosas para nosotros que para los médicos porque, en realidad, los economistas no tenemos ni idea de hacer predicciones, y menos cuando se trata de predicciones sobre el futuro!! (...) ¿Por qué motivo no saben los economistas hacer predicciones? El factor que diferencia la investigación médica de la económica es que nosotros no podemos hacer experimentos. (...) Debemos, pues, limitarnos a observar las experiencias que proporciona la vida, la evidencia que nos da la historia, y a combinar estas evidencias con el

razonamiento lógico. Es cierto que utilizamos sofisticados «modelos estadísticos» en lugar de bastones encorvados o entrañas de animales, y eso parece darnos un poco más de credibilidad a la hora de visualizar el futuro. Pero [sin experimentos] los economistas somos tan incapaces de adivinar el futuro como lo eran los antiguos augures del César».

BIBLIOGRAFÍA

- Galilei G (1638). Discorsi e Dimostrazioni Matematiche intorno a Due Nuove Scienze attenendi alla Meccanica e i Movimenti Locali. En: Azcárate C, García Doncel M y Romo J (eds). *Galileo Galilei: la nueva ciencia del movimiento*. Col. Clásicos de las Ciencias. Publicacions de la UAB y Edicions de la UPC 1988.
- Feynman RP. En busca de nuevas leyes (Messenger Lectures de la Cornell University, 1964). En: Museu de la Ciència de la Fundació «La Caixa», (ed). *El carácter de la Ley Física*. Barcelona: Tusquets Editores, 2000;165-190.
- Kaku M. El universo de Einstein. 1ª Edición. Barcelona Antoni Bosch Ed 2004.
- Harvey W (1628). Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus. En: Albarracín Teulón A (2001) Harvey. *El movimiento del corazón y de la sangre*. 1ª Edición. Tres Cantos (Madrid). Col. Científicos para la historia. Ed Nívola.
- Cabriada J (1686). De los tiempos y experiencias el mejor remedio al mal. Carta Philosophica Medica Chymica por la Nova-Antigua medicina. En: López Piñero JM (1994). *Joan de Cabriada i la introducció de la ciència mèdica moderna a Espanya*. 1ª Edición. València. Consell Valencià de Cultura. Conselleria d'Educació i Ciència.
- Bernard C (1878). *Introducción al estudio de la medicina experimental*. Sánchez Ron JM (ed). (1996). 1ª Edición. Col. Biblioteca Universal. Barcelona. Editorial Círculo de Lectores S.A.
- Dennett DC (1999). *La peligrosa idea de Darwin*. 1ª Edición. Barcelona. Galaxia Gutenberg. Círculo de Lectores S.A.
- Galilei G (1623). Il Saggiatore. En: Mankiewicz R (2000). *Historia de las matemáticas*. 1ª Edición. Barcelona. Paidós.
- Carta de James Clerk Maxwell a Lewis Campbell, reproducida parcialmente en Sánchez Ron JM (1997) James Clerk Maxwell: escritos científicos. 1ª Edición. Col. Biblioteca Universal. Barcelona. Editorial Círculo de Lectores S.A.
- Ferrán J, Gimeno A, Pauli I (1886). La inoculación preventiva contra el cólera morbo asiático. Valencia. Imprenta y Librería de R Ortega. En: López Piñero JM, et al: (1985) *Monografies Sanitàries*. Sèrie B (Clàssics) Núm 1. Publicacions de la Conselleria de Sanitat i Consum.
- Medical Research Council (1948). Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. *BMJ* 1948;769-82.
- Sala i Martín X (2002). *Economía liberal para no economistas y no liberales*. 2ª Edición. Gavà (Barcelona). Editorial random-House Mondadori.