

Historia de los ensayos clínicos aleatorizados

Dra. Graciela Demirdjian*

Internalizar los conceptos de la Medicina Basada en la Evidencia (MBE) puede entrañar cierto tiempo, algunas resistencias y algunas otras imposiciones "contra natura". Para aligerar un poco este trayecto, hemos decidido incluir en esta sección algo de historia de la medicina, una breve reseña de los hitos que marcaron cambios en el pensamiento científico y explican el porqué de algunos de los fundamentos de la MBE. Dentro de esta corriente, los ensayos clínicos aleatorizados se consideran la regla de oro de los diseños, es decir, el camino óptimo para resolver un problema en investigación clínica. En este número introducimos la gesta de los estudios controlados y aleatorizados, así como de algunos condimentos como el uso de placebos o de enmascaramientos o ciegos. Esperamos que este paseo por el relato sirva como un entretenido adelanto de lo que vendrá, una suerte de recreo antes de la dura tarea de analizar los múltiples aspectos de los estudios terapéuticos.

INTRODUCCIÓN

"Deduzco por propia experiencia que para nada estaba tan preparado como para el estudio de la *verdad*, ya que tenía un espíritu sutil y lo bastante ágil para ver las semejanzas de las cosas (requisito esencial) y, al mismo tiempo, suficientemente firme para establecer y distinguir los matices que las diferencian; también había sido dotado por la *naturaleza* del deseo de investigar, paciencia para dudar, solidez en la meditación, lentitud para afirmar, prontitud en la consideración de lo nuevo, esmero en la disposición y ordenamiento de las cosas; soy, además, hombre que nunca me inclino hacia lo nuevo ni admiro lo antiguo y que odio toda suerte de impostura. Por esto pensé que mi naturaleza poseía una cierta familiaridad y relación con la *verdad*".

Así definía Francis Bacon,¹ uno de los fundadores del método científico, las virtudes deseables en la personalidad de un hombre dedicado a la ciencia. Sin embargo, estos rasgos también podrían ser aplicables a hombres de la filosofía o de las ciencias jurídicas. En el siglo XIX, en Inglaterra se desató precisamente una gran controversia acerca de la relación entre ciencia y humanidades, debida en gran parte a los variados significados atribuidos a la palabra ciencia (en griego: "episteme", en latín: "scientia", en anglo-francés: "science", en italiano: "scienza", en alemán: "wissenschaft"). La episteme griega (que incluía la medicina, la historia natural y las matemáticas) pretendía explicar las apariencias, indagando las causas y reduciendo los hechos a un pequeño número de principios. Para Platón, la "episteme" era más que la suma de la mera opinión o doxa y el arte o la técnica; era la opinión fundada acompañada de la razón, para poder trascender desde lo relativo a lo absoluto. Para Aristóteles, toda ciencia se basa en la definición y en la demostración. La *wissenschaft* de la filosofía-ciencia alemana de la naturaleza abarcaba la comprensión general de las interrelaciones entre los fenómenos y los procesos humanos; mientras que la *science* de Francis Bacon y de Newton pretendía explicar los fenómenos naturales de forma causal por medio de la abstracción y el análisis. El término "ciencia" tiene entonces una larga historia de diferentes acepciones. Sin embargo, existe al menos un punto en que las tres nociones históricas de ciencia coinciden: en el alejamiento de la ciencia respecto de la mera opinión, o sea, la distinción entre el conocimiento científico y el conocimiento ordinario (el "sentido común"). En otras palabras: el conocimiento ordinario es insuficiente para entender y explicar la complejidad de la realidad y es allí precisamente donde surge la necesidad del conocimiento científico.

Correspondencia:

Dra. Graciela Demirdjian
gdemir@intramed.net

EL MÉTODO CIENTÍFICO

La palabra “método” significa una serie de operaciones ordenadas y encaminadas a obtener un resultado. Aplicado a la ciencia se puede definir como un procedimiento que se aplica al ciclo entero de la investigación en el marco de cada problema del conocimiento. El camino hacia la obtención del verdadero conocimiento científico tiene características específicas que Mario Bunge² ha resumido en las reglas del método científico. Para Bunge,³ el conocimiento científico es “racional, sistemático, exacto, verificable y por consiguiente falible”. Se debe formular el problema con precisión y de manera específica, proponer una hipótesis bien definida y fundada (no una suposición u ocurrencia sin fundamento) y una vez confirmada o verificada la hipótesis, no declararla como verdadera sino considerarla como parcialmente verdadera y preguntarse el por qué de la respuesta hallada. De esta manera, la investigación científica es un ciclo que consiste en enunciar el problema de manera precisa, formular preguntas e hipótesis interesantes, contrastar las consecuencias de estas hipótesis, buscar evidencias, determinar el valor de las hipótesis y formular un nuevo problema. En este sentido, lo que da a la ciencia superioridad sobre el sentido común no es tanto el objeto de estudio como el método o procedimiento. Sin embargo, las reglas del método científico no son infalibles; de hecho, muchas veces los científicos adoptan una actitud de ensayo y error respecto de la investigación. Más aún, ninguna teoría o modelo científico da cuenta de toda la realidad en su complejidad; las teorías y los modelos son sólo abstracciones teóricas y aproximaciones a la realidad, siempre sujetas a revisión. Estas consideraciones son particularmente aplicables a la investigación clínica en ciencias de la salud.

La investigación en salud y los inicios de la epidemiología

La epidemiología (disciplina que estudia la frecuencia, la distribución y los determinantes de las enfermedades)⁴ es tan antigua como la medicina misma. En la antigua Grecia existía una teoría que ligaba la transmisión de algunas enfermedades febriles a las condiciones ambientales.⁵ Hipócrates, considerado el padre de la medicina moderna,

sugirió (ya en el siglo V AC) que el desarrollo de la enfermedad humana podría estar relacionado tanto con el contexto personal de un individuo como con el ambiente externo (el lugar de residencia, las estaciones, el agua, el aire).⁶ Durante los siguientes 2.000 años, estos posibles determinantes de enfermedad fueron considerados, pero sin ningún intento de medir su impacto. En 1662, John Graunt⁷ analizó los informes semanales de mortalidad en Londres y cuantificó por primera vez los patrones de enfermedad en una población. Su reconocimiento del gran valor que posee la recolección rutinaria de datos para la obtención de información acerca de la enfermedad humana sienta las bases de la epidemiología moderna. Sin embargo, estas nuevas técnicas no tuvieron gran aplicación hasta 1839, cuando se encomendó al médico William Farr⁸ la compilación y análisis de los registros de mortalidad de Londres y Gales. Su recolección sistemática de estadísticas médicas durante 40 años sentó una firme tradición del uso de las estadísticas vitales en la evaluación de los problemas de salud pública. De esta manera, Hipócrates, Graunt y Farr contribuyeron a la comprensión de dos de los componentes del razonamiento epidemiológico: la frecuencia y la distribución de las enfermedades.⁹

Dos décadas después, otro médico, John Snow¹⁰ (el obstetra de la Reina Victoria), abrió la puerta al estudio de los determinantes causales de la enfermedad humana, en un famoso episodio por el cual se lo llama “el padre de la Epidemiología”. Sobre la base de los datos descriptivos y las observaciones de Farr, Snow postuló que la epidemia de cólera que azotaba a la ciudad de Londres desde hacía tres décadas tenía origen en la transmisión de agua contaminada. Aún sin conocer los mecanismos involucrados (pasarían casi 30 años antes de que Koch aislara el microorganismo causal), Snow pudo formular esta hipótesis basándose en la observación de que la tasa de muertes era mayor entre los habitantes de un área de la ciudad abastecidas de agua potable por dos compañías cuya fuente era una parte del río Támesis muy contaminada con residuos fecales. Entre 1849 y 1853, una de las compañías cambió su fuente de extracción de agua y la mortalidad por cólera en su área de suministro descendió dramáticamente. Este enorme “experi-

mento natural”, que involucró a alrededor de 300.000 habitantes, le permitió corroborar su hipótesis, iniciar una metodología para el estudio de epidemias que fue aplicada durante todo el siglo XIX y mitad del XX y efectuar una impresionante contribución al campo de la epidemiología.

En el siglo XX, la epidemiología se transformó en una disciplina más coherente mediante la creación de escuelas de salud pública donde se impartían los principios epidemiológicos. Esto tuvo un enorme impacto sobre la salud pública, sumando intervenciones preventivas que trajeron grandes beneficios, como el control de enfermedades infecciosas a través de medidas de higiene y control ambiental, el descenso en la mortalidad por enfermedades cardiovasculares que siguió a los estudios de sus factores de riesgo, la merma en hábitos perjudiciales como el tabaquismo y muchos otros¹¹ que dan cuenta del aumento en la expectativa de vida de los habitantes del planeta.

Control del sesgo de selección: Los métodos de asignación

1. La asignación alternada

Una de las principales preocupaciones en la investigación clínica constituye el control del llamado sesgo de selección, es decir: se deben comparar grupos similares para permitir inferencias confiables. Existen evidencias de la aplicación de este principio desde remotas épocas. En 1545, un cirujano del ejército francés, Ambroise Paré, aplicó un tópico hecho de cebollas pisadas (que le había sido sugerido por una vieja mujer de campo) a partes de heridas y quemaduras, dejando otras partes al efecto de remedios tradicionales o bien sin tratamiento. Este experimento le permitió inferir y reportar que el ungüento de cebollas parecía ser más efectivo que los tratamientos alternativos. Dos siglos más tarde, en 1753, otro cirujano naval escocés llamado James Lind¹² realizó un muy conocido experimento controlado en marineros que padecían escorbuto: seleccionó doce enfermos (“los más similares que podía conseguir”) y comparó seis tratamientos alternativos para la dolencia. Los dos marineros a los que se les habían prescrito naranjas y limas se recuperaron con mucha mayor rapidez.

A estos ejemplos comienzan a sumárseles muchos otros en el siglo XIX. Durante la epidemia de escarlatina de 1854, el doctor Thomas Graham Balfour aplicó un método de selección alternada para generar dos grupos de niños que no habían padecido la enfermedad con el objeto de investigar si la belladona tenía efectos preventivos. En 1861, Ignasz Semmelweis informó los resultados de su investigación controlada sobre los cuidados médicos y de parteras en una maternidad de Viena: gracias a que por un decreto de los Habsburgo la asignación de las parturientas a unos u otras era determinada sólo por el día de la semana y la hora de admisión, pudo observar que las mujeres asignadas a los médicos tenían tres veces más posibilidades de morir que las asignadas a parteras. En una misma década, dos experimentos con vacunas resultaron satisfactorios: en 1881 Louis Pasteur inoculó animales en forma alternada con una presunta vacuna para el ántrax antes de exponerlos a una cepa virulenta de la bacteria; posteriormente, en 1898 el Premio Nobel danés Johannes Fibiger¹³ administró suero antidiftérico a pacientes admitidos al hospital en días alternos, dejando al resto sólo con el tratamiento tradicional. El mismo Fibiger enfatizó los principios metodológicos aplicados en este ensayo clínico: el estudio de un gran número de pacientes para permitir evidenciar las diferencias controlando el error aleatorio, el control de la variación estacional mediante el uso de un período de estudio de un año y la asignación alternada para controlar el sesgo de selección. Para quienes consideran que los métodos de asignación sistemática pueden considerarse aleatorios, éstos fueron los primeros ensayos clínicos aleatorizados de la historia;¹⁴ sin embargo, puede argumentarse que, si bien la asignación alternada controla parcialmente el sesgo de selección, no cumple estrictamente con el principio de equiprobabilidad que requiere la selección al azar.

A comienzos del siglo XX, en 1907, William Fletcher describió su comparación sobre protección contra el beri-beri por medio de dos distintas preparaciones del arroz que asignó a los pacientes según tuvieran número par o impar en una fila alineada desde la izquierda. En 1918, Adolf Bingel¹⁵ informó un ensayo clínico controla-

do sorprendente que incluyó casi mil pacientes, en el que aplicó tanto la asignación alternada para controlar el sesgo de selección como el uso de un suero control indistinguible del suero antitoxina diftérica para evitar el sesgo del observador. A partir de 1920, la utilización de grupos generados por medio de asignación alternada se convirtió en una práctica común. Sin embargo, no fue hasta la década del '30 que el método de asignación aleatorizada (propuesto por Van Helmont casi tres siglos antes) comenzó a aplicarse en numerosos estudios de investigación clínica.

2. La asignación aleatorizada

La aleatorización (mecanismo por el cual se adopta una decisión a tomar en base a la suerte por medio de algún procedimiento de sorteo) es el fundamento de los estudios de investigación clínica considerados como "regla de oro" de la epidemiología actual. Esta valoración tiene bases metodológicas y éticas. Por un lado, el procedimiento aleatorio permite obtener grupos semejantes en su composición en cuanto a características basales de los enfermos. Por el otro, se considera que dejar librada al azar la asignación de tratamientos en caso de incertidumbre sobre su efectividad es lo más justo desde el punto de vista ético.

Esta aleatorización (también llamada "randomización", término derivado de la palabra inglesa "random" que significa azar) es el equivalente moderno de una de las prácticas más antiguas de la historia humana. Por miles de años se han utilizado diversos métodos para decidir en caso de incertidumbre, consultando a la "diosa de la fortuna" por medio de piedras, huesos, palillos, cartas, monedas y dados,¹⁶ entre otros. Los israelitas empleaban el azar para variados usos hasta que los profetas denunciaron y condenaron estos métodos mágicos, como lo hicieron luego las religiones cristianas.¹⁷ Por milenios se han echado a suertes múltiples decisiones relacionadas con el otorgamiento de obligaciones o castigos (cuáles conscriptos serán reclutados o qué soldados serán enviados a una tarea peligrosa) o bien la asignación de amnistías o recompensas (como visas de inmigración o plazas de alojamiento universitarias).¹⁸ El principio es siempre el mismo: la "suerte" es una especie de fuerza

poderosa, democrática e imparcial que hace que el dado caiga de alguna manera determinada o que se extraiga una carta específica en un sorteo.¹⁹

Sin embargo, la aplicación del azar para dirimir cuestiones relacionadas con la salud tiene una historia mucho más reciente. En 1662, el médico flamenco Van Helmont²⁰ propuso un experimento aleatorio para zanjar una disputa con los seguidores de Galeno, que utilizaban purgas sanguíneas para el tratamiento de diversas enfermedades. Desafortunadamente, sus opositores no aceptaron el desafío y casi dos siglos habrían de pasar hasta que alguien pusiera en práctica su propuesta de utilizar el azar en casos de incertidumbre acerca de los méritos esperados y los riesgos desconocidos de tratamientos alternativos.

La aleatorización permite, además de generar grupos comparables o equivalentes de individuos, estimar el grado de error aleatorio. Esta técnica había sido utilizada en el campo de la agricultura por Fisher²¹ en 1926, pero no fue adoptada por la comunidad médica hasta mediados de siglo. Una de las descripciones tempranas más claras de la asignación aleatoria de tratamientos pertenece a G. Theobald:²² *"un número igual de cuentas de color azul y blanco se colocaron en una caja. Se pidió a cada mujer aceptada para el experimento, que sacara una cuenta de la caja. Aquéllas que sacaron las cuentas azules fueron asignadas al Grupo A, mientras que las que obtuvieron cuentas blancas se ubicaron en el Grupo B."*

Una pauta metodológica adicional para evitar el sesgo de selección fue la incorporación del enmascaramiento de la secuencia de asignación (tanto si es aleatorizada como alternada) para aquellos involucrados en la inclusión de los pacientes en el ensayo. Un hito metodológico²³ con respecto a esta normativa, lo constituyó el informe del ensayo clínico del Medical Research Council sobre el tratamiento con estreptomycin para la tuberculosis en 1948.

Control del sesgo del observador: ciegos y placebos

Otra de las preocupaciones mayores en investigación clínica se debe a que los seres humanos son quienes valoran el efecto del tratamiento: si el investigador cree conocer

cuál es el resultado de la intervención, entonces es muy probable que la objetividad de su percepción se vea afectada y observe algo que no es. Esto se denomina sesgo del observador y puede controlarse mediante la utilización de técnicas de enmascaramiento (también llamado "ciego") y de placebos, lo que permite una evaluación objetiva e independiente de cualquier preconcepto.

El término "placebo" deriva del verbo latino "placere" o "complacer". En el siglo XII designaba el oficio de vísperas de difuntos y por extensión en el siglo XIV los cantores del salmo correspondiente de la Iglesia Católica pasaron a llamarse "cantores de placebo"²⁴. Más tarde la palabra toma un contexto más profano, designando la forma de actuar de personas complacientes, así como de aduladores y cortesanos. La primera aplicación del término a la medicina se registra en el *Motherby's New Medical Dictionary* de 1785, donde se define como "método banal o medicina" y ya en 1811 en el *Hooper's Medical Dictionary* se resalta su significado psicológico como calificativo para "toda medicación prescrita más para complacer al enfermo que para resultarle útil".

A finales del siglo XIX aparece referido el carácter inerte del placebo y en 1950, AD Berg realizó una distinción entre "placebo" y "efecto placebo", frase hecha famosa por la definición de Walter Modell, pionero de la farmacología clínica, como "la única característica común a todos los medicamentos", refiriéndose al efecto favorable que ocurre en un paciente por el simple hecho de recibir una intervención potencialmente curativa. De hecho, muchas supuestas curaciones o alivios producidos por la mayoría de los remedios populares utilizados en distinta épocas (como el excremento de cocodrilo, el cuerno de unicornio, la mandrágora, la carne de víbora, o el esperma de rana) pueden atribuirse a este efecto placebo ya que ninguno de ellos poseía actividad terapéutica propia. Sin embargo, no existió conciencia del efecto placebo hasta el Renacimiento, cuando comienza a comprenderse el papel que puede desempeñar la imaginación en el origen y evolución de las enfermedades. Michel de Montaigne, en pleno siglo XVI describe varios casos de dolencias inducidas o ali-

viadas por la imaginación en un ensayo que escribe a propósito de este tema.

El uso de las evaluaciones enmascaradas y los placebos para controlar esta influencia de la psiquis sobre el estado de salud parece haberse originado en las tempranas disputas entre los médicos ortodoxos y los curanderos. Los científicos y los médicos convencionales descreían de los supuestos curadores, ya que sus principios estaban reñidos con las creencias científicas ortodoxas. Y para demostrar que sus aclamados efectos terapéuticos no eran más que ilusiones de la mente, introdujeron la evaluación enmascarada, que fue rápidamente adoptada por los médicos no convencionales (como los homeópatas) para demostrar que los resultados de sus intervenciones eran realmente independientes de los preconceptos generados por sus creencias.²⁵ Pero el uso más temprano del enmascaramiento parece haber sido realizado recién a fines del siglo XVIII por una comisión (formada por Luis XVI, encabezada por Benjamin Franklin²⁶ y con miembros distinguidísimos como Antoine Lavoisier) para investigar si los supuestos efectos curativos del magnetismo animal o "mesmerismo" se explicaban por alguna fuerza real o por simple ilusiones de la mente. Se preguntó a personas que tenían los ojos vendados si se les estaba o no aplicando el mesmerismo y sólo aquellos a los que se les había dicho que lo estaban recibiendo refirieron sentirlo, ya sea que se les hubiese aplicado o no. Entre otros métodos de evaluación utilizados en esa ocasión, también se describe el uso de "agua mesmerizada" con la intención de lo que actualmente llamaríamos un placebo.

Inspirados por los investigadores franceses, unos años después, el médico escocés John Haygarth condujo un famoso experimento que describió en su libro "De la imaginación como causa y cura de los trastornos del cuerpo" y que podría denominarse hoy como a "ciego simple con placebo". Por aquella época se habían puesto de moda unas varillas metálicas con ciertas propiedades eléctricas que se creía tenían utilidad para una serie de enfermedades. Se denominaban "tractores de Perkin" en honor a su creador; su éxito era tan grande que muchos médicos eminentes recomendaban su uso y se llegó hasta crear en Londres un

instituto sobre el llamado “Perkinismo”. Impulsado por un gran escepticismo, Haygarth aplicó en cinco pacientes un dispositivo falso de tracción hecho de varillas de madera y repitió la aplicación al día siguiente, esta vez con las varillas verdaderas de metal. Debido a que obtuvo los mismos resultados en cuanto al alivio de los síntomas del reumatismo, pudo concluir que: “la mente ejerce efectos poderosos sobre el estado del organismo y con frecuencia este factor ha pasado inadvertido en el tratamiento de las enfermedades.”

Algunos médicos de mediados del siglo XIX trataban explícitamente a sus enfermos con placebos. En los Estados Unidos, Austin Flint²⁷ administró un placebo a trece pacientes con reumatismo y concluyó que la terapéutica farmacológica ortodoxa se estaba adjudicando un efecto que debía asignarse a la misma naturaleza. En el hospital Guy de Londres, William Withey Gull llegó a la misma conclusión después de tratar a 21 pacientes reumáticos con “casi nada más que agua con menta”.²⁸ La evaluación enmascarada se convirtió también en una herramienta de investigación para debatir con la homeopatía, otra forma de curación no ortodoxa de la época, basada en el principio de que las enfermedades pueden tratarse con pequeñas cantidades de sustancias que generen la misma configuración sintomática en una persona sana. Armand Trousseau²⁹ efectuó una de las primeras investigaciones con placebo, administrando a pacientes una sustancia que se les informaba como remedio homeopático. Después de esta investigación no controlada, sin una rama de tratamiento homeopático activo, siguieron varios otros experimentos con dos grupos concurrentes de tratamiento (activo y placebo), como el de J. Forbes³⁰ de 1846 o el de la Academia de Medicina de Milwaukee en 1879-80, verdadero experimento “doble ciego” donde tanto los pacientes como los médicos estaban enmascarados acerca de si el tratamiento era un verdadero remedio homeopático o una pastilla azucarada.

Sin embargo, no fue hasta mucho más tarde que se reconoció la necesidad de utilizar técnicas de evaluación enmascarada y placebos para asegurar la validez de los resultados de intervenciones de la práctica médica. La entrada definitiva de la técnica

de cegamiento en la medicina convencional parece haber sido hacia el fin del siglo XIX, durante los debates acerca del hipnotismo y la sugestión en Francia, donde las investigaciones en el campo de la psicología frecuentemente se sometían a tests con valoración ciega.³¹⁻³³ En esta época, el médico y fisiólogo Brown-Séquard había informado dramáticos efectos terapéuticos de un extracto testicular animal, lo que provocó que otros investigadores del área de la fisiología y la farmacología estudiaran estos efectos en experimentos controlados y ciegos con placebo.^{34,35} Inspirados por los farmacólogos, los científicos clínicos alemanes pronto adoptaron la evaluación enmascarada; el prototipo fue el mencionado megaexperimento de Bingel¹⁵ desarrollado entre 1911 y 1914, en el que efectuó una comparación a doble ciego de antitoxina diftérica y suero de caballo como placebo. Se creó así una fuerte tradición de valoración con enmascaramiento en Alemania, representada principalmente por el farmacólogo clínico Paul Martini,³⁶ antes de que la medicina académica alemana fuera devastada durante el período nazi.

Los alemanes, a su vez, inspiraron el uso de la valoración a ciego en los farmacólogos del mundo anglófono moderno y alrededor de 1930 éstos llevaban la delantera en cuanto al uso de control con placebo en investigación clínica.³⁷⁻⁴² En 1927 se publicó un ensayo clínico controlado y ciego con placebo realizado por Ferguson, Davey y Topley en el que se comparaba una vacuna para el catarro común contra suero salino y en el que los sujetos experimentales desconocían a qué rama terapéutica habían sido asignados. Particularmente, la tenacidad de Harry Gold de la Cornell University Medical School tuvo una influencia trascendente en la difusión de las técnicas de enmascaramiento y placebo entre los investigadores estadounidenses.^{43,44} En los años ‘40 se inició también el interés de los científicos por estudiar el efecto placebo, en cuanto a sus bases fisiológicas, farmacológicas y psicológicas. No obstante, el enmascaramiento y los placebos recién fueron aceptados como las técnicas metodológicas más efectivas para reducir el sesgo del observador en los estudios comparativos en la segunda mitad del siglo XX, cuando se sientan las bases

metodológicas sólidas de lo que serán los ensayos clínicos controlados.

La evolución de los ensayos clínicos aleatorizados

El ensayo clínico aleatorizado ha revolucionado la práctica médica alrededor del mundo. Los relatores de la historia de los ensayos clínicos (algunos de ellos médicos, otros epidemiólogos o estadísticos),⁴⁵⁻⁵¹ han descrito la evolución de esta metodología y sus historias sugieren que por siglos los médicos se han enfrentado con los mismos problemas: cómo comparar intervenciones terapéuticas y cómo evitar la posibilidad de sesgo al hacerlo. Así, los precursores Van Helmont²⁰ en el siglo XVII y James Lind en el siglo XVIII han sido "canonizados" en la historia de los ensayos clínicos, como también el obstetra húngaro Ignaz Semmelweis y el médico danés Johannes Fibiger,¹³ considerados como pioneros en el desarrollo de la investigación sobre intervenciones médicas.

En 1865, el fisiólogo francés Claude Bernard, en su "Introducción al estudio de la medicina experimental", subrayó la necesidad de efectuar experimentación comparativa como regla para investigar la efectividad de intervenciones terapéuticas. Unos años antes, en 1834, el médico francés Pierre Charles Louis había propuesto el método numérico para evaluar el efecto comparativo de las intervenciones clínicas, sentando las bases para el uso del método estadístico en la investigación en salud. Ambas líneas confluyen en la primera mitad del siglo XX en lo que se ha propuesto como el "gold standard" o "patrón de oro" de la investigación clínica moderna: el ensayo clínico controlado y aleatorizado.

Durante el período entre ambas guerras mundiales, el Consejo de Investigación Médica del Reino Unido (Medical Research Council) estaba colaborando con los organismos de licenciamiento de drogas para sistematizar la metodología de los estudios de efectividad terapéutica, de tal manera que se obtuvieran juicios válidos y confiables. Como miembro de este comité, Sir Austin Bradford Hill⁵¹ (estadístico y director de la unidad de investigación del Medical Research Council), promovió la utilización del azar para la asignación a grupos de tratamiento, en una serie de artículos que

comenzaron en Lancet y luego serían compilados en un libro de bioestadística.⁵²⁻⁵⁶ De acuerdo con Hill, se considera que el primer ensayo clínico aleatorizado informado en la historia de la medicina es el del Streptomycin Trial Committee, que testeó la estreptomicina para la tuberculosis en el año 1948, por lo que se marca ese año como el comienzo de una nueva era en la medicina moderna. Se incluyeron en el estudio pacientes con formas graves de tuberculosis (miliar y meningítica) provenientes de seis hospitales y se asignaron según una técnica de muestreo por números aleatorios a recibir o no estreptomina (zanjando así también el problema ético que representaba la escasa disponibilidad del medicamento en ese momento). Dos radiólogos y un clínico, todos "cegados" al grupo de asignación del paciente evaluaron los resultados. El estudio tuvo dos resultados importantes: mostró que la droga era efectiva contra la tuberculosis y convirtió a los investigadores clínicos al uso de la aleatorización.⁵⁷

Así, para el año 1950, esta metodología evolucionó hacia el ensayo clínico controlado y aleatorizado, que consistía en comparar diferentes alternativas terapéuticas en grupos de pacientes asignados a cada intervención través de algún método de sorteo o aleatorización. Un desarrollo similar ocurrió paralelamente en Europa y los Estados Unidos en la segunda mitad del siglo, generando múltiples estudios de valoración terapéutica, para numerosas enfermedades como la úlcera gástrica, el infarto de miocardio, el cáncer o los accidentes cerebrovasculares con esta metodología. Entre otros, es memorable el masivo ensayo clínico de campo realizado en 1954 en los Estados Unidos para probar la vacuna a virus vivos de Jonas Salk contra la poliomielitis, que incluyó 623.972 niños en edad escolar y que puede considerarse uno de los ensayos clínicos más grande de la historia de la medicina.

Persiste, no obstante, alguna controversia acerca de si los primeros métodos de asignación alternada pueden considerarse o no aleatorios⁵⁸⁻⁶⁰ y por lo tanto cuál fue el primer ensayo aleatorizado de la historia de las ciencias médicas. Muchos consideran que este reconocimiento debe darse al estudio de Fibiger sobre el suero antidiftérico, que utilizó una asignación alternada. Pero

no es éste el mayor conflicto en este tema y quedan aún muchos interrogantes planteados sobre la calidad metodológica y la difusión de la información generada por los estudios terapéuticos.

Comentarios finales: presente y futuro de los ensayos terapéuticos

El ensayo clínico aleatorizado es actualmente un paradigma en la investigación médica.⁶¹⁻⁶⁹ Hoy se considera que esta metodología es el estándar para la investigación clínica cuando se comparan dos o más alternativas terapéuticas en condiciones de incertidumbre y se acepta ampliamente como la manera óptima de minimizar el sesgo de selección, tanto en el área de la salud como en el campo social y de la educación.

Sin embargo, esta panacea no está exenta de dificultades y existe una serie de factores que amenazan la calidad de la información obtenida a través de estudios terapéuticos.⁷⁰ La nueva técnica de revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados ha mostrado que muchos de los cientos de miles de estudios terapéuticos de este tipo realizados desde 1948 no han aplicado medidas efectivas para evitar los sesgos, han incluido un número de sujetos insuficiente para obtener estimadores de efecto confiables⁷¹ y han ignorado muchos efectos de interés para los pacientes, desperdiciando el esfuerzo y los recursos de investigación. El llamado "sesgo de publicación" distorsiona la información disponible en la literatura médica, promueve la publicación de estudios de países desarrollados o de autoridades académicas ilustres y coloca en situación de desventaja a otras investigaciones respecto de su publicación en las revistas de mayor acceso para la comunidad médica. Finalmente, un gran volumen de estudios terapéuticos se desarrolla en el marco de grandes empresas farmacéuticas, cuya información es confidencial y tiende a difundirse al público conocimiento solamente en caso de resultados favorables.

Queda por delante aún un gran camino para recorrer en este sentido. Una tarea de reflexión sería de los investigadores de la salud debe considerar los problemas que afectan a los estudios de intervenciones te-

rapéuticas y preventivas y abordarlos de manera integral utilizando todos los nuevos recursos disponibles. Para facilitar esta empresa existen actualmente innumerables fuentes de información sistematizada, entre las cuales se encuentran las bases de datos de ensayos clínicos completados y en realización, las publicaciones electrónicas, una cantidad creciente de revisiones sistemáticas de estudios aleatorizados y la cooperación de numerosas organizaciones científicas dedicadas al diseño y recopilación de estudios aleatorizados.

Los investigadores en salud tienen una obligación ética con la salud pública en el sentido de orientar futuras investigaciones hacia los problemas de interés para los pacientes, las intervenciones terapéuticas más promisorias y el emprendimiento de estudios de calidad metodológica adecuada que puedan resolver interrogantes relevantes para el cuidado de la salud. En una palabra: honrar a los pioneros.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bacon F. La gran restauración. Traducción, introducción y notas de M.A. Granada. Alianza, Madrid, 1985.
2. Bunge M. La investigación científica. Su estrategia y su filosofía. Traducción al castellano: Ariel, Barcelona, 1969, 1984.
3. Bunge M. La ciencia. Su método y su filosofía. Buenos Aires. Ediciones Siglo XX. 1960.
4. McMahon B, Pugh TF. Epidemiology: Principles and methods. Boston. Little & Brown. 1970.
5. Koplan J. Epidemiology in the 21st Century: calculation, communication and intervention. *BMJ* 1999; 89:1153-1155.
6. Hipócrates. On airs, waters and places. *Med. Classics* 1938; 3:19.
7. Graunt J. Natural and political observations made upon the bills of mortality: London, 1662. Baltimore. Johns Hopkins Press. 1939.
8. Humphreys NA. Vital statistics: A memorial volume of selections from the reports and writings of William Farr, 1807-1883. London. Sanitary Institute of Great Britain, 1885.
9. Hennekens CH, Buring JE. Epidemiology in medicine. Boston. Little, Brown and Company. 1987.
10. Snow J. On the mode of communication of cholera. 2nd ed. London. Churchill. 1855.
11. Center for Disease Control and Prevention: Ten great public health achievements of the 20th century. *MMWR* 1999; 48:241-243.
12. Lind J. A Treatise of the scurvy in three parts, containing an inquiry into the nature, causes, and cure of that disease, together with a critical and chronological hew of what has been published on the subject. Edinburgh, Scotland: Sands, Murray, and Cochran; 1753.
13. Fibiger J. Om Serumbehandling af Difteri.

- Hospitalstidende 1898; 6:337-350.
14. Hrobjartsson A, Goestche P, Gluud C. The controlled clinical trial turns 100 years: Fibiger's trial of serum treatment of diphtheria. *BMJ* 1998; 317:1243-1246.
 15. Bingel A. Über Behandlung der Diphterie mit gewöhnlichen Pferdeserum. *Deutsches archiv für klinische Medizin* 1918; 125:284-332.
 16. Hastings J. *Encyclopaedia of Religion and ethics*. New York. Charles Scribner's Sons. 1912.
 17. Jackson SM. *The new Schaff-Herzog Encyclopedia of Religious knowledge*. New York and London. Funk and Wagnalis.
 18. Fienberg SE. Randomization and social affairs: the 1970 draft lottery. *Science* 1971; 171:255-261.
 19. Moore OK. *American Anthropology* 59:72, 1957. Citado en Fienberg SE. Randomization and social affairs: the 1970 draft lottery. *Science* 1971; 171:255-261.
 20. Van Helmont JA. *Oriatrike or physick refined: the common errors therein refuted and the whole are reformed and rectified*. London. Lodowick - Loyd, 1662: p.526.
 21. Fisher R.A. The arrangement of field experiments. *Journal of the Ministry of Agriculture* 1926; 33:503-513.
 22. Theobald GW. Effect of calcium and vitamin A and D on incidence of pregnancy toxæmia. *Lancet* 1937; ii: 1397-1399.
 23. Doll R. Controlled trials: the 1948 watershed. *BMJ* 1998; 317: 1217-1220.
 24. De Abajo FJ, Gracia DM. Ética del uso de placebo en investigación clínica. *Investigación y ciencia*. 1997; 1-11.
 25. Kaptchuk TJ. Intentional ignorance: a history of blind assessment and placebo controls in medicine. *Bull Hist Med* 1998; 72: 389-433.
 26. Franklin B, Le Roy, Sallin Bailly JS, D'Arcet, De Bory, Guillotin JJ, Lavoisier AL. Report of Dr. Benjamin Franklin and other commissioners charged by the King of France, with the examination of animal magnetism, as new practices in Paris. Traducción: William Godwin. London. J. Johnson. 1785.
 27. Flint A. A contribution toward the natural history of articular rheumatism; consisting of a report of thirteen cases treated solely with palliative measures. *Am J Med Sci* 1863; 26:311-338.
 28. Sutton HG. Cases of rheumatic fever, treated for the most part by mint water. Collected from the clinical books of Dr. Gull, with some remarks on the natural history of that disease. *Guy's Hospital report*. 1865; 11:392-428.
 29. Trousseau A, Gouraud H. *Répertoire clinique: Expériences homeopathiques tentées a l'Hôtel-Dieu de Paris*. *Journal des Connaissances médico-chirurgicales* 1834; 8:238-241.
 30. Forbes J. Homeopathy, allopathy and "young physic". *Brit & For Med Rev* 1846; 21:225-265.
 31. Dingwall EJ. *Abnormal hypnotic phenomena: A survey of nineteenth-century cases*. 4 vol. London. Churchill. 1967-68.
 32. Hacking I. *Telepathy: origins of randomization in experimental designs*. *Isis* 1988; 79:427-451.
 33. Gauld A. *A history of hypnotism*. Cambridge. Cambridge University Press. 1992.
 34. Variot MG. *Trois expériences sur l'action physiologique du suc testiculaire injecté sous la peau, suivant la méthode de M. Brown-Séguard*. *Comptes Rendus de la Société de Biologie*. 1889; 41:451-454.
 35. Éloy C. *La méthode de Brown-Séguard*. Paris. J B Baillière P 47. 1893.
 36. Shelley JH, Baur MP. Paul Martini: the first clinical pharmacologist? *Lancet* 1999; 353:1870-1873.
 37. Amberson JB, McMahan BT, Pinner M. A clinical trial of sanocrysin in pulmonary tuberculosis. *America Review of tuberculosis* 1931; 24: 401-435.
 38. Evans W, Hoyle C. The comparative value of drugs used in the continuous treatment of angina pectoris. *Q J Med* 1933; 26:311-338.
 39. Diehl HS. Medicinal treatment of the common cold. *JAMA* 1933; 101:2042-2049.
 40. Diehl HS, Baker AB, Cowan DW. Cold vaccines: an evaluation based on a controlled study. *JAMA* 1938; 111:1168-1173.
 41. Master AM, Jaffe HL, Dack S. The drug treatment of angina pectoris due to coronary artery disease. *Am J Med Sci* 1939; 197: 774-782.
 42. Sidel N, Abrams MI. Treatment of chronic arthritis: results of vaccine therapy with saline injections used as controls. *JAMA* 1940; 114:1740-1742.
 43. *Conferences on Therapy: The use of placebos in therapy*. *N Y J Med* 1946; 46:718-1727.
 44. *Conference on Therapy: How to evaluate a new drug*. *Am J Med* 1954; 17:722-727.
 45. Armitage P. Bradford Hill and the randomized controlled trial. *Pharm Med* 1992; 6:23-37.
 46. Lilienfield AM. *Ceteris paribus: the evolution of the clinical trial*. *Bull Hist Med* 1982; 56:1-18.
 47. Hill AB. *Controlled clinical trials*. Oxford: Blackwell, 1960.
 48. Bull JP. The historical development of clinical therapeutic trials. *J Chron Dis* 1959: 218-46.
 49. Witts LJ. *Medical surveys and clinical trials: some methods and applications of group research in medicine*. Oxford: Oxford University Press, 1959.
 50. Green FHK. The clinical evaluation of remedies. *Lancet* 1954; 2:1085-90.
 51. Hill AB. *Suspended judgement. Memories of the British Streptomycin Trial in Tuberculosis. The first randomised clinical trial*. *Cont Clin Tr* 1990; 11:77-79.
 52. Hill AB. Principles of medical statistics: the aim of the statistical method. *Lancet* 1937; 1:41-43.
 53. Hill AB. The clinical trial. *Br Med Bull* 1951; 7:278-82.
 54. Hill AB. The clinical trial. *N Eng J Med* 1952; 247:113-9.
 55. Hill AB. *Controlled clinical trials*. Oxford: Blackwell, 1960.
 56. Hill AB. *Statistical methods in clinical and preventive medicine*. Edinburgh: Livingstone, 1962.
 57. D'Arcy Hart P. A change in scientific approach: from alternation to randomized allocation in clinical trials in the 1940s. *BMJ* 1999; 319:572-573.
 58. Box J, Fisher RA. *Fisher: The life of a scientist*. New York: John Wiley and Sons, 1978.
 59. Box J, Fisher RA. Fisher and the design of experiments, 1922-26. *American Statistician* 1980; 34:1-7.
 60. Hacking I. *The taming of chance*. Cambridge: Cambridge University Press, 1990.

61. Dowling HF. The emergence of the cooperative clinical trial. *Trans. Stud. Coll. Physicians Philadelphia* 1975; 43:20-29.
62. Marks HM. Notes from the Underground: The social organization of therapeutic research, in Maulitz, RC, Long, DE, eds. *Grand Rounds: One Hundred Years of Internal Medicine*. Philadelphia: University of Pennsylvania Press, 1988.
63. Marks HM. *The Progress of Experiment: Science and Therapeutic Reform in the United States, 1900-1900*. Cambridge University, Cambridge, 1997.
64. Porter R, Teich M. *Drugs and Narcotics in History*. Cambridge: Cambridge University Press, 1995.
65. Abraham J. *Science, Politics and the Pharmaceutical Industry. Controversy and bias in drug regulation*. London: UCL Press, 1995.
66. Cox-Maksimov DCT. *The Making of the Clinical Trial in Britain: Expertise, the State and the Public*. Cambridge University: PhD, 1998.
67. Meinert CL, Tonascia S. *Clinical trials: design, conduct and analysis*. New York: Oxford University Press, 1986.
68. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. *Fundamentals of Clinical Trials*. London: Mosby, 1996.
69. Pocock SJ. *Clinical trials: a practical approach*. Chichester: Wiley, 1983.
70. Chalmers I. Unbiased, relevant and reliable assessments in health care. *BMJ* 1998; 317:1167-1168.
71. Peto R, Baigent C. Trials: the next 50 years. *BMJ* 1998; 317:1170-1171.