



SUPERANDO LA IGNORANCIA TERAPÉUTICA: UN VIAJE A TRAVÉS DE TRES SIGLOS

ULRICH TRÖHLER*

Professor and Chairman.

Institut für Geschichte der Medizin der Universität Freiburg. Freiburg (Germany).

Introducción: Culturas médicas para producir conocimiento

En 1992, el *Journal of the American Medical Association* publicó el siguiente manifiesto:

«Está emergiendo un nuevo paradigma para la práctica médica. La medicina basada en la evidencia resta valor a la experiencia clínica no sistemática y al razonamiento fisiopatológico como elementos suficientes para la toma de decisiones clínicas y, en cambio, estimula el análisis de la evidencia proveniente de la investigación clínica¹».

Esta declaración refleja, tal como lo hacen muchos debates sobre la medicina basada en

*Se licenció y doctoró (en Historia de la Ciencia) por las Universidades de Zurich (1972) y de Londres (1979), respectivamente. Desde entonces, ha sido Profesor y Director de los Institutos de Historia de la Medicina en las universidades de Göttingen (1983-94) y Freiburg (Alemania). Fue el Presidente fundador (1991-1995) de la Asociación Europea de Historia de la Medicina y la Salud. Es co-editor de una página web donde se documenta la evolución de ensayos válidos sobre las intervenciones sanitarias: www.jameslindlibrary.org.

la evidencia (debates que incluyen la filosofía, la práctica clínica, la moral, la economía y el derecho), las tres culturas clásicas en la búsqueda de la evidencia en medicina. Estas culturas pueden ser clasificadas así:

- La fisiopatológica.
- La individual-clínica.
- La estadístico-analítica.

A pesar de que actualmente asociamos la cultura fisiopatológica con la ciencia experimental del laboratorio, sus orígenes residen en las observaciones y especulaciones hechas por los médicos y filósofos naturales de la Antigüedad, tales como Hipócrates (año 400 a.C.) y Galeno (año 200 d.C.), mientras que incluso otros conceptos o sistemas fisiopatológicos comprensivos posteriores, como la homeopatía de Samuel Hahnemann (1800) y la antroposofía de Rudolf Steiner (1920) están todavía en boga. De hecho, la genética molecular moderna es también otro de estos sistemas. Moverse dentro de cualquier sistema proporciona un conocimiento cierto y objetivo, tal como saben los partisanos. Esta cultura ha sido sinónima durante mucho tiempo de «ciencia» médica.



Las observaciones clínicas hechas sobre pacientes individuales, junto con la intuición, pueden proporcionar conocimiento cierto pero necesariamente subjetivo. Se trata del «arte» médico. En ambas culturas, el conocimiento llega a través del procedimiento más bien vago del «juicio médico».

En contraste, la tercera cultura, esto es, el análisis de datos agregados obtenidos de grupos de pacientes, proporciona resultados objetivos, aunque probables; y lo hace aplicando un conjunto de reglas estadísticas definidas y no médicas. Este enfoque es subvalorado por representantes de las primeras culturas por tratarse de una mera «técnica» de administrativos sentados en sus despachos, mientras que los «científicos» y los «artistas» trabajan en la cabecera del enfermo y/o en el laboratorio. Pero son posibles otras alianzas y relaciones entre estos tres enfoques. Sus relaciones han variado diacrónicamente con el tiempo y sincrónicamente con los entornos culturales.

Racionalismo versus empirismo

En terapéutica, en particular, los debates acerca de los tipos de evidencia están también vinculados a dos aproximaciones básicas a la producción de conocimiento, esto es, el racionalístico-dogmático y el empírico². El enfoque racionalista sugiere que si uno «sabe», o tiene una teoría razonable para explicar la causa de una enfermedad y su fisiopatología, el tratamiento se puede derivar de manera racional. La cuestión clave entonces

es la siguiente: «¿puede funcionar este tratamiento?», lo cual es una cuestión acerca del efecto terapéutico. Consecuentemente, si está correctamente deducido de la causa de la enfermedad, se espera que el tratamiento funcione y, por tanto, que el resultado no necesite ser validado. Parece difícil entender esto hoy en día, pero no debemos olvidar que los fracasos podrían ser siempre explicados en última instancia por la adherencia incompleta o retrasada al concepto fisiopatológico. Se podría decir que se trata de la responsabilidad del paciente o de la culpa de circunstancias externas, del tiempo, de influencias mágicas, de la voluntad de Dios, de la fuerza del destino o que la enfermedad era más fuerte que los poderes de cualquier médico.

Este enfoque racionalista, que ha sido unidireccional porque le ha faltado cualquier tipo de *feedback*, ha conferido certeza, particularmente cuando se ha combinado con la autoridad, la tradición o la deducción de una «reflexión» más elevada³. Ésta es la razón por la que los conceptos fisiopatológicos han tendido a quedar canonizados dentro de sistemas dogmáticos⁴. La historia médica, de hecho, ha abundado en dogmas desde la Antigüedad y todavía lo hace. En buena parte, la marca de distinción de un hombre o mujer con estudios ha sido durante mucho tiempo la certeza de su conocimiento, lo cual ha convertido en desfavorable el poner a prueba desde un punto de vista empírico este tipo de conocimiento, puesto que reconocer la incertidumbre hubiera laminado su autoridad. Por ello, en la medida en la que era esencial la certidumbre del conocimiento (en concor-



dancia con la sabiduría de los ancianos y, si fuera posible, con las Sagradas Escrituras), la evidencia de la efectividad terapéutica no importaba⁵.

En contraste con el enfoque racionalista-dogmático, la aproximación empírica ligada a la noción de «experiencia» ha sostenido que los síntomas clínicos podrían conducir, por intuición o suposición, directamente al tratamiento práctico sin necesidad de ninguna consideración teórica. Una característica esencial de este enfoque es que el resultado debe ser evaluado con el fin de responder la cuestión clave: «¿funcionará este tratamiento?» y proporcionar la retroalimentación necesaria para guiar las acciones futuras. La tradición empírica tiene también sus raíces en la Antigüedad. Algunos antiguos adoptaron la desde entonces tríada clásica del empirismo, esto es, observación, comparación de datos con la literatura y conclusión por analogía. Sostuvieron, además, que las observaciones deben ser repetidas con el objetivo de proporcionar experiencia valiosa y que los resultados negativos deberían ser tomados en consideración. Sin embargo, este enfoque cayó en el olvido incluso en la Antigüedad^{6,7}: ¿no había sido el mismo Hipócrates, en el primero de sus aforismos, quien había calificado el experimento y la experiencia de «traicionera»?⁸.

Las funciones de la ignorancia en un mundo estable

En el relativamente estable mundo de la Edad Media de los años 1200, el enfoque

empírico cayó en un descrédito general en todas las disciplinas académicas. Se aspiraba a obtener algún tipo de conocimiento, deducido lógicamente de los primeros principios incuestionables. Los debates se centraron en la fiabilidad de aquellos principios más que en los efectos de las recomendaciones que se deducían de los mismos. En Medicina, también los empiristas, que literalmente significa «los doctores que prueban», cayeron en la disputa. Un médico no «probaba» sino que «sabía». La experiencia personal, o el enfoque basado en la prueba y error implícitos en el empirismo, eran un tema de artesanos -cirujanos y saltimbanquis-, esto es, personas consideradas de bajo status que clamaban por sus éxitos, a veces como practicantes itinerantes en los mercados (incluso con cifras en la mano) aunque tendiendo a «olvidar» sus fracasos. Los médicos los consideraban ignorantes, mientras que los cirujanos podían considerar ignorantes a los dogmatistas académicos. James Lind, por ejemplo, aspiraba a tender puentes sobre el abismo entre los dos campos, tal como escribió en 1763:

«The reading of what has hitherto been published (on infection), has induced me (...) with an intention to select from a *Chaos* of contradictory (theoretical) precepts (...) to peruse the histories of such observations as have been made on the fevers of different countries (...) For to the publication of such writings, all improvements in the art of healing are entirely owing, notwithstanding the contempt of the ignorant, the envy of the malevolent, and the censure of defects, to which authors are exposed⁹».



Por tanto, la ignorancia significaba algo diferente para un racionalista que para un empirista. Se trataba de la falta de explicaciones pertinentes, y honorables para el primero, pero significaba la necesidad de tener buenas experiencias para el segundo. Aunque la ignorancia nunca ha sido simplemente lo opuesto al conocimiento: tal y como ha sucedido en la historia de la Iglesia, ha tenido su función en la historia médica. Pero dado que el conocimiento se produce también culturalmente, por el interés existente en un tema, la ignorancia se produce por la falta de interés, el desprecio de un campo. Mientras que la sociedad permanecía estratificada jerárquicamente de un modo tradicional, la ignorancia servía para discriminar socialmente las diferentes clases de curanderos. ¿De quién era el conocimiento más fiable después de todo, el del médico académico que insistía en los *buenos argumentos* de sus explicaciones teóricas, basadas en autoridades altamente reconocidas y en los libros o la del charlatán movido por el dinero, que insistía en los *buenos resultados* de su práctica como un hombre de negocios, incluso con la ayuda de cifras? (...como si los médicos no hubieran tenido intereses por sí mismos...). Los criterios acerca de la calidad dependían de los más poderosos en la sociedad, de modo que la respuesta estaba clara mientras la sociedad y el cuerpo de conocimientos permanecían más o menos estáticos. Los problemas clínicos tangibles, a los cuales ni la teoría ni la práctica podían aportar una respuesta, eran resueltos de una manera *ad hoc* cuando ello era necesario¹⁰.

Cerrando el hiato: un nuevo empirismo en el Primer Mundo Moderno

Pero alrededor de 1500, durante el Renacimiento, la sociedad empezó a adoptar nuevas ideas acerca del mundo, introducidas por los viajes de descubrimiento en el macrocosmos del mundo y el microcosmos del cuerpo, la invención de la imprenta y el amplio movimiento cultural de la Reforma. La hasta entonces bien cerrada parcela del conocimiento fue abierta y la sociedad tuvo que hacer frente a los nuevos contenidos encontrados que confrontaban nuevas historias y explicaciones, de manera que los límites del conocimiento empezaron a cambiar. Consecuentemente, surgió una nueva forma de ignorancia para los que no conocían las novedades. Las nuevas posibilidades técnicas, observaciones e intervenciones empezaron a suscitar el interés científico de la experiencia empírica en muchos campos de la vida del siglo XVI, tal como se reflejó en las artes, la política, el bienestar, el comercio y, también, en la medicina. Pero los criterios de fiabilidad y confianza no desaparecieron. Continuaron siendo importantes en Medicina, por ejemplo, cuando las observaciones recientes desde el punto de vista anatómico o fisiológico entraron en conflicto con las opiniones de las viejas autoridades, que no habían oído en absoluto hablar de ellas¹¹.

Alrededor de 1600, el influyente experimentador británico, teórico de la ciencia y Lord Cancellor al mismo tiempo, Francis Bacon (1521-1626), distinguió entre «experiencia ordinaria», basada en las observacio-



nes debidas al azar, y por tanto subjetivas, y las «experiencias ordenadas» basadas en los resultados de investigaciones, orientadas metodológicamente, que aspiraban a una cierta forma de objetividad¹². Toda la experiencia (tanto si es objetiva como subjetiva) es conocimiento ganado empíricamente y a partir de aquí la experiencia, muy denostada hasta entonces, se convirtió, en la forma de experimentos sistemáticos y observaciones críticas, en el núcleo del nuevo empirismo. Sin embargo, ello podía producir sólo resultados probables que tenían un difícil acoplamiento con el dogmatismo tradicional y con ciertos conocimientos. Dentro de la Medicina, donde coincidían el estudio de la anatomía, la fisiología, la botánica e incluso de los pacientes, el desarrollo fue particularmente lento en el campo terapéutico: los médicos formados que constituían la profesión académica hasta el inicio del siglo XIX continuaban considerando el tradicional empirismo terapéutico, parcialmente a causa de su aureola comercial, como la esfera de los cirujanos-artesanos y de los charlatanes¹³.

Admisión y superación de la ignorancia terapéutica en el Siglo de las Luces

Es verdad que existía mucha confusión sobre la noción de experiencia. ¿Cómo, si no, podríamos explicar los elogios sin fin a las panaceas, antiguas y nuevas, al vampirismo de las sangrías y a las medicinas secretas, o a las recomendaciones de los tratamientos contradictorios, todo ello en nombre de la

«experiencia»? Esta confusión fue confrontada finalmente en el Siglo de las Luces (s. XVIII), que ha sido caracterizado por el historiador Roy Porter, al menos por lo que concierne a Gran Bretaña, como una época «que pretendía cambiar las viejas maneras y hacerlo todo mejor, más rápido, más eficiente y barato»¹⁴. Existía una nueva corriente en el clima médico-filosófico, un deseo de sanar la época -el viejo cisma entre las vías dogmáticas y empiristas de producir conocimiento, para superar la mutua consideración de los otros como ignorantes. Este movimiento no fue específico de ningún país en la segunda mitad del siglo XVIII.

Típicamente, en este movimiento europeo, los autores médicos empezaron a hacer comparaciones terapéuticas basadas en sus propios «hechos», tal como hicieron los llamados a sí mismos eclécticos de la primera Escuela de Viena¹⁵. Otros, tanto si eran seguidores de Bacon como si no, diferenciaban la «experiencia verdadera» de la «pseudoexperiencia», tal como Bernardino Ramazzini en Italia (1712)¹⁶, o Johann Georg Zimmermann en Suiza y Alemania (1763-64)¹⁷. Todavía otros, como Pierre Jean Georges Cabanis en Francia (1798) discutían «el grado de certeza en medicina» (¡implicando probabilidades!)¹⁸. Pero el grupo más precoz, de mayor envergadura y relevancia que, además, estableció de manera consciente un programa para el examen objetivo de la experiencia terapéutica y lo puso en marcha, desarrolló sus actividades en Gran Bretaña¹⁹. Probablemente ello no fue ningún accidente, puesto que este país, cambiado socialmente a partir



de las revoluciones del siglo XVII, se mantuvo como la tierra de la filosofía de la experiencia gracias al siglo de las luces escocés. También progresó en los campos prácticos de la economía, la agricultura y la política²⁰. De acuerdo con ello, además de la vieja cuestión acerca de si era más fiable el conocimiento racionalista o el empirista, otra cuestión terapéutica empezó a ser planteada lentamente pero de manera decidida por algunos médicos cualificados: «¿Qué tipo de conocimiento es más *útil*?» Esto a su vez implicaba una nueva función para la ignorancia terapéutica, esta vez visto desde el punto de vista del paciente. En su análisis histórico titulado «*The State of Physick, Ancient and Modern*» el médico Francis Clifton, un hombre del *establishment* médico de Londres, propuso en 1732 un «plan» para «mejorar la *Physick* y hacerla más útil en nuestros días de lo que ha sido hasta ahora (...) mediante el estímulo de la actividad de la *observación* de la mejor manera que seamos capaces»²¹. Esta perspectiva suponía buscar las respuestas más en el curso natural de las enfermedades en la Inglaterra contemporánea que no en la Grecia antigua, a la hora de evaluar adecuadamente los efectos de la Medicina. Distinguiendo «claramente (...) lo que hace la *naturaleza* de lo que hace el *arte*», los médicos deberían ser capaces de «prescribir con mayor honor para sí mismos y de manera más beneficiosa para el paciente».

A su vez, las observaciones anatómicas e incluso químicas habían analizado el cuerpo humano «*inch by inch*» (pulgada a pulgada) y examinado los fluidos de todas las mane-

ras posibles, todo lo cual llevó a muchos descubrimientos. Sin embargo, «lo que podía ser hecho a partir de estos descubrimientos es otra cuestión».

Hasta ahora existe un insuficiente «número de *hechos* acumulados (...) para construir a partir de aquí un buen sistema». Existían, sin embargo, «*Teorías* en abundancia (...)». Casi cada médico tenía un sistema propio (...), y ésta parece la razón de que se hayan dicho y dejado de decir tantas cosas incontables por los médicos de todas las naciones de Europa». En esta situación, los «temas realmente importantes para el Paciente, cualesquiera que puedan ser para el Médico» han cambiado a partir de aquí «no desde ninguna *teoría* o especulación filosófica, sino de los experimentos regulares y juiciosos realizados... con ponderación y medida» sobre los efectos de las intervenciones médicas²².

Clifton sabía que algunas de estas ideas no eran nuevas. Además de referirse a Bacon, él también citaba al médico papal del siglo XVII Giorgio Baglivi, criticándole no obstante por no haber basado sus principios en la práctica actual. Propuso dos etapas adicionales para ir más allá de la usual adaptación *ad hoc* a cada situación clínica concreta. La primera fue la toma de conciencia y aceptación de la ignorancia terapéutica en lugar de la acostumbrada justificación de resultados que no fueran compatibles con la teoría fisiopatológica. La segunda consistía en intentos sistemáticos de superar esta ignorancia mediante la producción de conocimiento relevante. Todavía más, Clifton y al-



gunos pocos después de él no sólo escribieron, sino que también actuaron, inspirados en Bacon. Existían importantes razones para hacerlo: al final del siglo XVII, como resultado de los viajes de descubrimiento, las farmacopeas fueron revisadas para incorporar las medicinas adicionales derivadas de las hierbas que habían sido recogidas durante los viajes alrededor del mundo²³. La más prominente de ellas fue la corteza peruana (extraída del árbol cinchona), que ahora sabemos que contiene quinina. Se convirtió en la principal recomendación para la «fiebre», la «enfermedad» más prevalente en aquel momento²⁴. Pero, a lo largo del siglo XVIII, otras novedosas terapias fueron incorporadas tanto a la Medicina como a la Cirugía, poniendo en cuestión los tratamientos tradicionales. En el tratamiento de las cataratas, la extracción de las lentes competía con el viejo método de reclinamiento (*couching*) de las lentes que databa de la mitad del siglo XVIII. Se introdujeron también otros tratamientos quirúrgicos para las enfermedades de los ojos^{25, 26}. El momento, incluso la necesidad, de la amputación fue puesta a prueba empíricamente, existiendo tanto argumentos buenos y racionales para hacerlo de manera inmediata como para retrasar la intervención, o incluso para no hacerla en ningún momento. Se compararon nuevas técnicas quirúrgicas para realizar amputaciones y extracciones de las piedras de la vejiga urinaria²⁷. Sin que ello deba ser una sorpresa en Medicina, hubo fuertes discusiones relacionadas con observaciones clínicas individuales, simultáneamente con el

análisis crítico de las observaciones obtenidas de grupos de pacientes. Este último método se consideró una innovación en sí mismo y significaba evaluar mediante comparación las presentaciones numéricas de los datos. Sin embargo, tales estadísticas suponían revolver las entrañas de muchos médicos «dogmáticos», porque las reglas estadísticas externas parecían poner en cuestión el «juicio médico» y la «autoridad médica». William Black, quien escribió un «libro de texto» sobre este nuevo empirismo en 1789, hizo notar este aspecto cuando escribió que «puede ser visto como una innovación herética»²⁸ o cuando admitió «soy consciente de la imputación de herejía al llamar encogidos y acorralados a los pronósticos aforísticos(...)». Era necesario, al tratar los pronósticos mórbidos, no sólo valorar el peligro general y la mortalidad absoluta y comparativa de las diferentes enfermedades, sino también (...) medir las proporciones de curaciones, pacientes incurables y muertes»²⁹.

James Lind (1716-1794): un metodólogo teórico y práctico

A diferencia de los orígenes multinacionales de la evaluación empírica del tratamiento quirúrgico, la introducción de un enfoque empírico en la evaluación de los tratamientos médicos se basó ampliamente en una iniciativa británica, y las principales figuras de este movimiento fueron licenciados médicos de la Universidad de Edinbur-



go. Entre ellos, James Lind ha sido considerado el más célebre de estos licenciados. Su experimento clínico prospectivo, llevado a cabo en 1747 a bordo de un barco de la Marina Británica, es ampliamente conocido. Con el fin de probar su sólida intuición acerca del mejor tratamiento para el escorbuto (que estaba causando más muertes entre los marineros que las acciones militares), Lind seleccionó 12 pacientes «tan similares como fue posible» y asignó dos de ellos a cada uno de seis tratamientos diferentes, todos los cuales estaban justificados bien por el dogma o bien por la «experiencia ordinaria». Los dos marineros que recibieron diariamente dos naranjas y un limón mejoraron notoriamente y de manera mucho más rápida que los otros diez³⁰. La razón de Lind para implementar el concepto de Bacon de la «experiencia ordenada» fue su concienciación de lo que todavía hoy llamamos sesgo de selección, sesgo de observación y sesgo de publicación: él argumentaba que los resultados de los tratamientos debían ser comparados con el curso natural de una enfermedad en pacientes comparables. Comprendía el papel de la imaginación y de la sugestión sobre la acción terapéutica y postulaba que todas las observaciones de una serie de casos no seleccionados, en lugar del «hábito de sólo publicar los casos exitosos», deberían formar la base de la evidencia a la hora de hacer recomendaciones terapéuticas.

Sin embargo, el «*Treatise of the Scurvy*» es un clásico médico no sólo por su experimento clínico, prospectivo y controlado, sino

por su «visión crítica y cronológica» de lo que había sido publicado previamente sobre aquel tema, esto es, lo que hoy denominamos una «revisión sistemática». Ello le condujo a la conclusión de que «una gran variedad de aflicciones médicas... muy diferentes del real y genuino escorbuto han sido clasificadas con este nombre: y... la mayoría de los tratamientos contra el escorbuto no logran solucionar estas enfermedades». O, cuando incisivamente, apuntó: «además, antes de que el tema pudiera formularse de una manera clara y limpia, fue necesario eliminar una gran cantidad de basura»³¹.

Finalmente, Lind se dio cuenta de la naturaleza provisional del conocimiento -y consecuentemente de la ignorancia- cuando escribió:

«Un trabajo, de hecho más perfecto, y remedios más ciertos de manera absoluta pueden, quizá, esperarse más de la inspección de varios miles de pacientes con escorbuto que de la utilización de cada libro publicado sobre el tema y de una correspondencia extensa con todas las partes del mundo. Pero, a pesar de que unos pocos hechos parciales y observaciones pueden generar durante un tiempo esperanzas de mayor éxito, todavía la amplia experiencia debe siempre dejar clara la falacia de todas las aseveraciones positivas en el arte de curar»³².

Lind propuso un programa de investigación para lidiar de una manera sistemática con lo que él consideraba ignorancia terapéutica tradicional, a la vez que con la innovación terapéutica^{33,34}.



La producción cultural del conocimiento: nuevas formas de ignorancia

El punto álgido en la evaluación terapéutica no nació de la nada, sino que se produjo en un contexto médico y social determinado. Otros pioneros en la Marina Británica, el ejército y la vida civil también se convirtieron en críticos de los tratamientos tradicionales y deseaban probar los nuevos. Estos últimos, tal como se dieron cuenta, necesitaban confrontar lo desconocido y a partir de aquí hacer frente a una nueva forma de ignorancia. Consecuentemente, iniciaron aproximaciones sistemáticas a la crítica de los tratamientos durante la segunda mitad del siglo XVIII. Entre las nuevas estructuras que facilitaron la emergencia de estas iniciativas se encontraban los dispensarios (dispositivos ambulatorios para los pacientes no ingresados) y los nuevos tipos de hospitales (voluntarios) tanto militares como civiles, que eran característicos del sistema sanitario británico de aquel momento. Algunos de estos hospitales trataban todos los tipos de aflicciones «curables», mientras que otros estaban especializados, por ejemplo, en fiebres, partos, problemas pediátricos y enfermedades reumáticas³⁵.

El registro de datos, realizado en estas instituciones con finalidades administrativas, se reconoció pronto como indispensable para los avances médicos. Se discutieron e implementaron los métodos cuantitativos para analizar las grandes cantidades de datos, por ejemplo, para evaluar el riesgo y la

eficacia de la inoculación y posterior recuperación de la viruela³⁶, para comparar tratamientos antiguos y nuevos (tales como la dedalera o el arsénico), las operaciones, el lavado y algunos de los más desagradables, aunque «bien fundados» dogmáticamente, tratamientos sistémicos como las sangrías y las purgas. Los métodos de investigación utilizados en los barcos, en los dispensarios y en los hospitales, y también en la práctica privada, oscilaban desde el análisis (comparativo) retrospectivo de series de casos, incluyendo controles históricos y concomitantes, hasta experimentos prospectivos con controles no tratados o tratados con placebo. Como mínimo en un estudio prospectivo controlado se utilizó el diseño «a ciegas», por tanto, introduciendo una nueva forma de ignorancia en su propia función, esto es, «la ignorancia intencionada»³⁷. Con ello se pretendía minimizar los efectos de «la imaginación como causa y cura de los trastornos del organismo»³⁸. Se calcularon proporciones, cocientes y porcentajes y se estimaron las probabilidades. Las limitaciones de estas investigaciones, entre ellas los sesgos de selección y de publicación (para utilizar nuestros términos modernos), el número insuficiente de observaciones y las trampas evidentes, eran discutidas activamente. Podemos denominar a este enfoque como la «observación y experimentación clínica aritmética» global o, de manera más breve, «el empirismo orientado metodológicamente» –por contraposición al empirismo «bruto» tradicional. Los contemporáneos lo denominaron «aritmética médica» por una clara analogía con su no-



ción de «aritmética política». Al final, fue un éxito entre los mandos del Ejército y especialmente de la Armada, así como entre los que gobernaban los hospitales voluntarios de Gran Bretaña. Esto puede constatarse por las promociones y el amplio reconocimiento social ilustrado en una nueva forma de meritocracia para sus abanderados, a menudo de origen humilde, por parte del estado y de la sociedad británica de aquel tiempo³⁹.

Oposición racionalista del año 1840: la producción cultural de la ignorancia

Sin embargo, sería erróneo creer que el dogmatismo racionalista se había evaporado en 1800, incluso en Gran Bretaña. Por toda Europa, las décadas alrededor de 1800 eran también la cuna de nuevos sistemas racionales, como los de Scot John Brown (1735/6-1788), que fue modificado por Giovanni Rasori (1766-1837) como «Nueva Doctrina Médica de Italia» (*La nuova dottrina medica italiana*)^{40,41}, de Anton Mesmer (1734-1815) en Viena y París y el del activo plagiador Elisha Perkins en Londres^{42,43}, de la homeopatía de Samuel Hahnemann (1755-1843) en Alemania y París⁴⁴ y de los sistemas de la medicina romántica alemana⁴⁵.

Una oposición formal al enfoque empírico y al mismo tiempo probabilístico no se manifestó por sí misma en Gran Bretaña; tal hecho sucedió en París en los años 1830 de la mano del enfoque conocido como el método numérico (*méthode numérique*) impulsado por Pierre Charles Alexandre Louis (1787-

1872)⁴⁶. Se plantearon dos debates formales acerca de este tema en la Real Academia de Ciencias y la Real Academia de Medicina alrededor de 1835. Los argumentos a favor de la aplicación de la estadística en medicina clínica eran los ya avanzados por Lind y sus contemporáneos en el siglo XVIII, particularmente la vaguedad y poca fiabilidad del simple empirismo tradicional derivado de observaciones seleccionadas e incontroladas y de análisis hechos sin ningún sentido, excepto para satisfacer las propias finalidades del autor. Los argumentos de los oponentes eran particularmente interesantes, diferenciándose dos tipos.

El primero, al que podemos llamar de la «vieja escuela», se preguntaba si el antiguo racionalismo podía ser reemplazado alguna vez por la probabilidad. ¿No significaría esto que la Medicina se convertiría en una actividad de azar? El asignar los pacientes a los grupos ¿no significa privarlos de su individualidad? Y, finalmente, ¿cómo podrían unos números fijos ser aplicables a fenómenos clínicos variables? Todo ello fue expresado en nombre de la honorable cultura clínica del «arte médico». Era, por descontado, antítesis a la reflexión acerca de la naturaleza provisional del conocimiento probabilístico en un tiempo de innovación.

La segunda clase de argumentos eran los «modernos». Algunos eran pragmáticos; por ejemplo, se sugirió que nunca se encontrarían dos grupos suficientemente grandes de pacientes comparables. Todavía más, estos ensayos eran calificados de inadecuados desde el punto de vista clínico, puesto que



no reflejan la realidad diaria del médico, ya que éste siempre visitaba a un individuo en lugar de a un grupo de pacientes, a no ser, por descontado, que estuviera tratando a pacientes en las fuerzas armadas, a prisioneros, a personas pobres en un hospital, en otras palabras, las poblaciones en las que se realizaban los ensayos^{47,48}. Entonces, estos ensayos no eran éticos, primero porque implicaban «brutales» experimentos en humanos y, segundo, a causa de la naturaleza probabilística de los resultados: uno se sentía inclinado a seguir los resultados observados en la mayoría de pacientes, pero ¿qué ocurría, por ejemplo, con la minoría de pacientes en los que el tratamiento causaba daños?

La prevalencia del racionalismo después de 1850

Las respuestas a estas críticas no eran fáciles (véase más abajo). Sin embargo, los críticos tampoco tenían una evidencia sólida a los ojos de los «amantes de los números», excepto el viejo argumento racionalista (reforzado de nuevo por el filósofo Emmanuel Kant a finales del siglo XVIII y ampliamente diseminado durante el siglo XIX, al menos en la literatura deontológica alemana): Christoph Wilhelm Hufeland (1762-1836), uno de los médicos alemanes más famosos en el primer tercio del siglo XIX, recalcó que el paciente debe ser tratado como un fin en sí mismo, no solamente como un medio del arte médico o de la experimentación científ-

ca. Las buenas intenciones eran de una mayor relevancia moral en la acción médica que los buenos resultados. Por tanto, un médico tenía que intentar incluso los tratamientos de riesgo en situaciones graves para tratar de salvar las vidas de sus pacientes, aun cuando su reputación pudiese resultar dañada si fracasaba⁴⁹. Este argumento estimuló a menudo muchas innovaciones terapéuticas en el siglo XIX, de las que la más importante fue la cirugía operatoria.

En la mitad del siglo XIX, en las discusiones de París sobre la estadística clínica se llegó a un cierto grado de compromiso: la estadística con sus probabilidades fue considerada correcta para la higiene, la epidemiología o la medicina preventiva. Sin embargo, estas disciplinas relativamente recientes fueron vistas como propias del trabajo administrativo en las oficinas. Se trataba de algo bastante separado de la medicina clínica «real», de la que el enfoque empírico estadístico simplemente tenía que desaparecer: «mata la inteligencia médica», como el famoso clínico parisino Armand Trousseau (1801-1867) escribió en 1861. Esta posición bipolar caracterizó muchas de las discusiones subsiguientes también en otros países europeos.

Otras razones médicas para «olvidar» el empirismo metódico, o mejor, su producción de ignorancia respecto al mismo, durante la segunda mitad del siglo XIX fueron:

1. Parecía que no funcionaba. Los grupos eran a menudo pequeños y los resultados contradictorios, una consecuencia, como diríamos hoy, de la influencia en ellos del azar.



2. A los experimentos en humanos se les tildó de «bárbaros». El cliché de la perversidad de la investigación en humanos caló en la opinión pública y ha perdurado hasta nuestros días, alimentado desde los tiempos de Louis por las novelas⁵⁰ y más recientemente por el cine y la televisión. Sin embargo, un cirujano británico, Charles Mc Lean, se había dado cuenta en 1818 del doble estándar ético involucrado en su pretendida

«reluctancia a intentar experimentos con las vidas humanas...como si la (ordinaria) práctica de la medicina, en su estado de conjeturas, no fuera sino una *serie continua de experimentos basados en las vidas de nuestros conciudadanos*»⁵¹.

Ello no significaba que los experimentos no debieran respetar ciertos estándares éticos^{52,53}. Pero estas reflexiones, a pesar de que representaban un cierto clima ético, eran muy avanzadas para su tiempo, incluso para muchos médicos.

3. Significaba favorecer la rutina de funcionamiento en lugar de razonar correctamente⁵⁴.

4. Era «...tedioso y un tema problemático»⁵⁵ y las estadísticas eran consideradas «literatura tonta, despreciada por muchos»⁵⁶.

También había razones socioculturales para este «olvido» del empirismo metodológicamente orientado, la más importante de las cuales eran las estructuras sociales jerárquicas del siglo XIX en Europa, que favorecían la toma de decisiones autoritarias tanto en Medicina como en otras áreas.

Pero la razón más determinante desde un punto de vista médico era que la medicina clínica «real» estaba a punto de desarrollar una nueva certeza dogmática estimulada por los avances en patología (p. ej., la anatomía patológica de Virchow y la patología celular, en 1858) y la bacteriología. Dado que eran bien aceptadas por la profesión y por el público, dieron a la cultura fisiopatológica un nuevo impulso sobre la base, esta vez, de las ciencias naturales. Ello consolidó al médico como el sabio y al paciente como el ignorante en su mutua relación. Al insistir en el «juicio médico», se reforzaba también la cultura clínica individual a la hora de generar conocimiento en detrimento de la todavía demasiado joven corriente estadístico-analítica, lo que puede ser considerado como la producción cultural de ignorancia de esta tercera cultura, que se vio reforzada por la introducción de otros métodos procedentes de las ciencias naturales experimentales y de nuevos métodos diagnósticos como el estetoscopio, varios endoscopios, los utensilios de registro gráfico y, finalmente, en 1900, de la radiografía⁵⁷. Todas estas innovaciones alimentaron la tradicional auto-percepción de los médicos como científicos con conocimientos y llevó al ampliamente aceptado paternalismo médico que era desconocido en el siglo XVIII⁵⁸.

La prueba práctica del racionalismo para la moderna cirugía

En este contexto, debemos recordar el impacto de las nuevas posibilidades terapéuti-



cas de la moderna y no dolorosa cirugía a(nti)séptica: sobre la base de la teoría virchowiana de la «patología celular», y gracias a la anestesia por inhalación, la efectiva hemostasia y la antisepsia y la asepsia, la cirugía evolucionó desde una artesanía fundamentalmente preocupada por las pequeñas intervenciones sobre la superficie del cuerpo hasta una disciplina académica^{59,60}. Como uno de sus líderes mundiales, Theodor Kocher de Berna (1841-1917), apuntó en su discurso de recepción del premio Nobel en 1909: «En el transcurso de medio siglo ha sido posible exponer todos los órganos del cuerpo humano, incluidos el cerebro y el corazón, sin peligro y realizar las necesarias acciones quirúrgicas en ellos»⁶¹.

Para mostrar la seguridad de sus intervenciones, los cirujanos recogieron los resultados en una gran estadística que contenía sólo los casos operados. Kocher fue un ejemplo en este sentido. En 1883 publicó sus primeras 100 intervenciones de bocio, en 1889 250 más y desde 1895 en adelante varios miles (con intervalos decrecientes) demostrando la progresiva disminución de la mortalidad (0,7% al alcanzar las 4.000 intervenciones en 1909)⁶². Y lo hizo con la finalidad de ganarse la confianza de sus colegas no cirujanos y la del público. Mientras que los cirujanos las preparaban como otra expresión de «certeza», tales estadísticas no decían nada acerca del valor de una intervención en el plan terapéutico del médico. Eran una mera ilustración del dicho «la mejor manera de mejorar los resultados de un ensayo clínico es eliminar los controles».

Con la ventaja de poder analizarlo con perspectiva, podemos decir que este enfoque ha generado éxitos evidentes pero también desastres, así como enfrentamientos sin sentido, y ha retrasado la introducción a tiempo de medidas terapéuticas valiosas⁶³. Un ilustrativo ejemplo lo constituye la historia de la cirugía del cáncer de mama durante el siglo XX, con sus dogmáticos enfrentamientos entre quienes apostaban por la mastectomía (super)radical (iniciada entre otros por el amigo de Kocher, William S. Halsted (1852-1922) en el Johns Hopkins de Baltimore) y aquellos que defendía que la tumorectomía era de igual o superior valor. Este dilema quedó aclarado alrededor de 1980 a favor de esta última intervención a partir de los datos de supervivencia a diez años obtenidos en un amplio ensayo clínico controlado que se publicó en 1985, así como por la propia elección de las mujeres activistas⁶⁴.

Racionalismo y empirismo: hacia un equilibrio entre las culturas médicas

Aun cuando continuaron realizándose unos pocos estudios controlados retrospectivos y prospectivos en Inglaterra, en Alemania y en otros países a lo largo del siglo XIX⁶⁵, ninguno de los líderes académicos abanderó la proposición baconiana de la «experiencia ordenada» para determinar el valor de los tratamientos. Más bien, algunos elementos de la investigación metodológica propagada por los precursores del siglo XVII, como la necesidad de comparaciones lógicas



de series completas de casos para evitar el sesgo de selección, las ideas del estudio «a ciegas» y de la aleatorización y, finalmente, los métodos estadísticos, se desarrollaron fuera del campo de la medicina clínica⁶⁶. Fueron incorporados por primera vez en varias combinaciones en una serie de ensayos clínicos prospectivos controlados organizados por el British Medical Research Council en los años 30 y 40. El ensayo de 1948 sobre la estreptomina en la tuberculosis pulmonar fue el primer caso en el que, además de contar con un grupo placebo y un diseño a doble ciego, la asignación individual se llevó a cabo mediante números aleatorios y se utilizó la técnica del ocultamiento de la asignación. Al preparar estos ensayos, los organizadores, que eran médicos, tuvieron en cuenta las preocupaciones éticas «estándar» mencionadas anteriormente⁶⁷.

En este período de entreguerras, el psiquiatra suizo Eugen Bleuler (1919) y el joven médico alemán Paul Martini (1932) publicaron libros sobre metodología de la investigación clínica^{68,69}. Al mismo tiempo, el matemático británico R.A. Fisher, quien había escrito «*Statistical Methods for Research Workers*» en los años 20, publicó el libro «*Design of Experiments*» en 1935, seguido dos años después por su colega A.B. Hill con el libro de texto «*Principles of Medical Statistics*»^{70,71}. Estos textos ayudaron a consolidar el ensayo aleatorio controlado a doble ciego entre una pequeña comunidad de investigadores clínicos en los países anglosajones y más tarde en los escandinavos. Al margen de éstos, sus esfuerzos no tuvieron

un eco inmediato demasiado grande. Más bien, después de la II Guerra Mundial, la importancia relativa de la cultura fisiopatológica, todavía el elemento esencial de la auto-percepción de los médicos y de su noción de «ciencia», aún se incrementó más por una serie de razones científicas, técnicas y sociales, entre ellas los éxitos de la ciencia básica y el crecimiento de la industria farmacéutica. Pero, al mismo tiempo, la moderna fisiopatología ponía de manifiesto que había muchas trayectorias que interactuaban de una manera compleja hasta el nivel molecular, de manera que cada vez era menos posible pronosticar cuál sería el resultado terapéutico global a partir de la modificación de una de ellas, como había sido el caso durante el siglo XIX.

Aún más, los argumentos contradictorios basados en las estadísticas eran tan evidentes, tal como se mostró en los ejemplos de la cirugía del cáncer de mama, que de nuevo volvieron a escena las observaciones clínicas relativas a la efectividad⁷². Desde los años 70 en adelante destacaron tres médicos, el escocés Archie Cochrane, el norteamericano Alvan Feinstein y el canadiense David Sackett, que desarrollaron lo que hoy se conoce como «epidemiología clínica». En su decisivo libro «*Effectiveness and Efficiency*» (1972)⁷³, Cochrane clarificó por primera vez a muchos lectores que la evidencia proveniente de la investigación controlada cuidadosamente (utilizando la aleatorización para generar grupos y comparaciones no sesgadas) era esencial para informar de las opciones terapéuticas tanto a los médicos como a los pacientes. En un proyecto piloto que co-



menzó en 1974, el obstetra escocés Iain Chalmers dio un paso más allá cuando lideró un esfuerzo cooperativo internacional para identificar y después revisar metodológicamente todos los ensayos controlados en medicina perinatal, utilizando unas síntesis estadísticas (metaanálisis) cuando éste enfoque era apropiado y posible. El objetivo era determinar qué tipo de asistencia durante el embarazo y el parto era eficaz. Los resultados empezaron a publicarse en 1989 y fueron rápidamente utilizados para reorientar la práctica dentro del sistema nacional de salud británico^{74,75}.

La idea de revisar sistemáticamente los ensayos aleatorizados en todas las áreas de la salud fue extendiéndose en el ámbito tanto nacional como internacional, de manera que en 1992 se puso en marcha en Oxford la primera institución dedicada a coordinar este tipo de trabajo, concretamente el UK Cochrane Center, dirigido por Chalmers. Fue también el motor a partir del cual se creó la Colaboración Cochrane a nivel internacional, una organización sin ánimo de lucro que comenzó a trabajar un año después con 77 personas de nueve países. Hoy día, esta amplia red mundial está compuesta por unos 8.000 médicos, científicos y gestores que realizan, la mayoría de ellos en su tiempo libre, este tipo de «síntesis científica» cualificada⁷⁶. Ésta es la mejor «evidencia externa» disponible que, junto con la «evidencia interna» de cada caso individual y las preferencias del paciente, constituye la esencia de la hoy denominada Medicina Basada en la Evidencia de acuerdo con la definición de Sackett⁷⁷. Se trata, por

tanto, del hijo legítimo, aunque un poco tardío, de los logros de la «aritmética médica» británica del siglo XVIII. La justificación de esta última, escrita por William Black, uno de sus abanderados, en 1789, aún suena hoy, *mutatis mutandis*, muy moderna:

«¿Qué tribunal puede ser capaz de decidir dónde está la verdad en este choque de aseveraciones contradictorias y conjeturas; o de qué manera pueden los errantes médicos encontrar su camino a través de este laberinto de pronósticos y tratamientos, si no es por medio de la aritmética médica y de los números?... Quizá algunos responderían que los mejores autores deberían decidir la controversia. ¿Quiénes son éstos, los antiguos o los modernos...? Parafraseando la expresión satírica de Molière, Hipócrates a menudo dice sí y Galeno responde no. El sistema de aritmética médica, aunque puede no ser el mejor modo de curar que se ha inventado hasta hoy, sí determinará, sin embargo, por comparación lo mejor entre lo que está descubierta o en uso»⁷⁸.

En vista de la experiencia histórica, plagada de aplicaciones del raciocinio fisiopatológico en terapéutica, existe ahora una clara demanda de datos empíricos obtenidos y evaluados conforme a un método, y cuya validez se determine de acuerdo con unas reglas externas y neutrales. Entre las razones médicas de este renacimiento actual de la «tercera cultura» se encuentra la insuperable fuerza de la necesidad histórica: ni la tradición fisiopatológica ni la tradición clínica por sí solas han generado ningún progreso importante. De hecho, con frecuencia han fra-



casado a la hora de predecir el resultado de una intervención. Ello se debe también a la mayor complejidad de la fisiopatología en nuestros días, que ya no se mueve en el nivel orgánico sino en el molecular. Desde el punto de vista cultural, la Medicina Basada en la Evidencia es concordante con el sentimiento popular de que es necesaria una mayor transparencia y de que todo, desde el lavaplatos hasta un medicamento contra el cáncer, ha de ser sometido a evaluación: los servicios médicos son vistos hoy como productos que tienen las características económicas de otros de los que se exige que cumplan determinados estándares de calidad y de coste-efectividad. En último término, la transparencia también es una expresión de la democracia.

Conclusión: la ignorancia compartida como una fuerza estimulante

Parece que ha llegado el momento de que las tres culturas clásicas de producción de conocimiento dejen de competir por ocupar el primer lugar en una presunta jerarquía de evidencia⁷⁹. Más bien, la historia indica que las tres han contribuido de manera específica al progreso de la asistencia médica. Ello requeriría enmendar el fundamental error de lógica que ha sido inherente tanto a la perspectiva racionalista como a la empírica mientras se han desarrollado por separado; concretamente, su incapacidad para reconocer el verdadero significado de las pruebas objetivas. Los racionalistas se confundieron por no ser

capaces de poner a prueba sus explicaciones teóricas. Los empiristas, por su parte, porque rechazaron teorías potencialmente valiosas y las deducciones que de ellas podían derivarse, simplemente porque no se dieron cuenta de que un mejor proceso de validación haría más fiables tales métodos⁸⁰. A partir de aquí, se puede decir que la evidencia histórica apoya fuertemente la necesidad de integrar los dos enfoques y las tres culturas médicas.

Esta conclusión se basa en el respeto a la legitimidad histórica de todos ellos en nuestro esfuerzo por llevar adelante el progreso y el éxito de la ciencia y de superar la ignorancia estática en nuestra sociedad dinámica, caracterizada por un flujo constante de nueva información y conocimiento. A lo largo de los últimos dos siglos y medio, hemos aprendido a afrontar de manera diferente lo desconocido a partir de las innovaciones en medicina. No sólo hemos creado diferentes conceptos de riesgo sino que, en lugar de enfrentarnos privadamente a la ignorancia de una manera *ad hoc*, lo hacemos de forma pública y con método, al igual que hacemos con la naturaleza provisional del conocimiento (médico). Esta evolución ha sido diferente en los distintos países y no ha estado exenta de negaciones, resistencias o firme oposición, tanto por motivos internos de la medicina como socioculturales. Pero, en términos generales, parece que los tiempos de la arrogancia del conocimiento dogmático y de la ignorancia han acabado: en nuestra búsqueda de un conocimiento compartido en el seno de las tres culturas, la ignorancia también es compartida y nos sentimos ante



la saludable obligación de ser tolerantes. Nuestro esfuerzo, aparentemente constante, por cambiar los límites del conocimiento modula nuestro sentido de la ignorancia. Ésta es ahora una fuerza que nos impulsa más que una condena dogmática. Y diferenciamos entre varias formas, cada una con su propia función y sus propias fuerzas en el substrato de su origen cultural. Aquellos, no pocos, médicos y poderosas fuerzas culturales que insisten en estos tiempos en la «tercera» cultura empírica, estadístico-analítica, como forma de generar conocimiento médico, que denominamos «Medicina Basada en la Evidencia», no deberían olvidar la lección que nos da la historia acerca de los peligros típicos de caer en la trampa del dogmatismo»⁸¹.

Referencias bibliográficas

1. Evidence Based Medicine Working Group. Evidence Based Medicine. A New Approach to Teaching the Practice of Medicine. *JAMA* 1992;268:2420-2425.
2. Cf. Mittelstrass J (ed.). Empirismus und Rationalismus. En: Enzyklopädie Philosophie und Wissenschaftstheorie. Mannheim-Wien-Zürich: Wissenschaftsverlag, 1980, Vol 1:542-543. Stuttgart-Weimar: JB Metzler,1995;Vol 3:464-468.
3. Koelbing HMF. Felix Platters Patienten. Ihre Krankheiten, Lebensverhältnisse und Schicksale im Spiegel der «Observationes». En: Tröhler U (ed.). Felix Platter (1536-1614) in seiner Zeit. Basel: Schwabe, 1991.
4. Roths Schuh KE. Konzepte der Medizin in Vergangenheit und Gegenwart. Stuttgart: Hippokrates, 1978; 162,185-199.
5. Temkin O. Galenism. Rise and Decline of a Medical Philosophy. Ithaca: Cornell University Press, 1973.
6. Deichgräber K. Die griechische Empirikerschule. 2nd ed. Berlin-Zurich: Weidemann, 1965.
7. Roths Schuh. Ref.4.:163-164.
8. *Hippokrates*. Aphorismus I. En: Diller H (ed.). Hippokrates ausgewählte Schriften. Stuttgart: Reclam, 1994; 192.
9. Lind J. Two Papers on Fevers and Infection. London: Wilson, 1763; 2,78-79.
10. Huber K. Felix Platters «Observationes». Studien zum frühneuzeitlichen Gesundheitswesen in Basel. Basel: Schwabe, 2004; 247-268.
11. Shapin S. A Social History of Truth. Chicago-London: University of Chicago Press, 1994; *passim*.
12. Krüger L. *Erfahrung*. En: Seifert H, Radnitzky G (eds.). Handlexikon zur Wissenschaftstheorie. München: Ehrenwirth, 1989;48-51.
13. Shapin. Ref. 11: 312-317.
14. Porter R. Enlightenment. Britain and the Creation of the Modern World. London: Allen Lane/ The Penguin Press, 2000; Caption to Fig. 14.
15. Probst C. Der Weg des ärztlichen Erkennens am Krankenbett. Hermann Boerhaave und die ältere Wiener medizinische Schule. Wiesbaden: F. Steiner, 1972; 101,138,143,163.
16. Ramazzini B. De contagiosa epidemia... Padova, 1712.
17. Zimmermann JG. Von der Erfahrung in der Arzneykunst. Zürich; 1763/4.
18. Cabanis PJG. Du degré de certitude de la médecine. Paris: Didot, 1798.
19. Tröhler U. «To improve the evidence of medicine» The British Origins of a Critical Approach. Edinburgh: Royal College of Physicians, 2000.
20. Porter. Ref. 10.
21. Clifton F. The State of Physick, Ancient and Modern, Briefly Considered, as quoted by Neuburger M. Francis Clifton and William Black. Eighteenth Century Historians of Medicine. *Journal of the History of Medicine* ;5:44-49, quot.45-6.
22. *Ibid.*:46.
23. Maehle AH. Drugs on Trial. Experimental Pharmacology and Therapeutic Innovation in the Eighteenth Century. Amsterdam/Atlanta: Rodopi, 1999.



24. Ibid. Tröhler. Ref. 19: 23-51.
25. Tröhler U. Die Gewissheit der Chirurgie Grundlagen klinisch therapeutischer Bewertung um 1750. *Schweizerische Rundschau der Medizin (Praxis)* 1987;76: 958-961.
26. Motsch S. Die Anfänge der Augenheilkunde in Göttingen unter besonderer Berücksichtigung August Gottlieb Richters (1742-1812). Göttingen: M.D. tesis, 1995.
27. Tröhler Ref. 19: 59-68,95-105.
28. Ibid.:117.
29. Black W. An arithmetical and medical analysis of the diseases and the mortality of the human species [...], London: Dilly, 1789; vi-vii.
30. Lind J. A Treatise on the Scurvy, 2nd ed. London: Millar, 1757; 50-51,149-152. Véase también Tröhler U. Lind and Scurvy. www.jameslindlibrary.org.
31. Ibid.: vii-viii.
32. Lind J. A Treatise on the Scurvy, 3rd ed. London: Crowder, 1772; v-vi.
33. Tröhler U. James Lind and the evaluation of clinical practice. www.jameslindlibrary.org. Accessed © Ulrich Tröhler.
34. Tröhler U. James Lind at Haslar Hospital 1758-1774: a methodological theorist. www.jameslindlibrary.org. Accessed © Ulrich Tröhler.
35. Tröhler. Ref. 19: 8-14.
36. Rusnock A. Vital Accounts. Quantifying Health and Population in Eighteenth-Century England and France. Cambridge: Cambridge University Press, 2002; 43-106.
37. Kaptchuk TJ. Intentional ignorance. A history of blind assessment and placebo controls in medicine. *Bull Hist Med* 1998;72:389-433.
38. Lind. Ref. 4: 78-79.
39. Tröhler Ref. 19: *passim*.
40. Risse G. The Brownian system of medicine. Its theoretical and practical implications. *Clio medica* 1970;5:45-51,35.
41. Bynum WF, Porter R (eds.). Brunonianism in Britain and Europe. London: Wellcome Institute, 1988.
42. Schott H (ed.). Franz Anton Mesmer und die Geschichte des Mesmerismus. Stuttgart: Steiner, 1985.
43. Schott H. Perkinismus. En: Der sympathische Arzt. Munchen: C.H. Beck, 1998; 249-253.
44. Rothsuh. Ref. 5: 336-42.
45. Wiesing U. Kunst oder Wissenschaft. Konzeptionen der Medizin in der deutschen Romantik. Stuttgart-Bad Cannstadt: Frommann-Holzboog, 1995.
46. Matthews JR. Quantification and the Quest for Medical Certainty. Princeton, N.J.: Princeton University Press, 1995; 62-85.
47. Murphy TD. Medical Knowledge and Statistical Methods in Early Nineteenth-Century France. *Medical History* 1981;25:301-319.
48. Matthews. Ref. 13: 14-38.
49. Maehle AH, Tröhler U. The Discourses of Practitioners in Nineteenth and Twentieth Century Germany. En: Baker RB, McCullough LB (eds.). A History of Medical Ethics. Capítulo 34. Cambridge: Cambridge University Press (en prensa).
50. Warner JH. The Therapeutic Perspective, Medical Practice, Knowledge and Identity in America, 1820-1885. Princeton, NJ: Princeton University Press, 1997; 193-196.
51. McLean C. Results of an investigation respecting epidemic and pestilential diseases. London: Underwood, 1818; 2:504.
52. Tröhler. Ref. 19: 129-130.
53. Trousseau A. Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris. Paris: Baillière, 1861 ; Vol. 1(as quoted by Bariéty M, Louis et la méthode numérique. *Clio Medica* 1972;7:177-83, 182).
54. Leake CD (ed.). Percival's Medical Ethics. Huntington, NY: Krieger, 1975; 76, 88.
55. Haygarth J. A Clinical History of Diseases. London: Cadell and Davies, 1805; 186.
56. Robertson R. Observations on the Jail, Hospital or Ship Fever. London: Murray, 1783; viii.
57. Reiser SR. Medicine and the Reign of Technology. Cambridge: Cambridge University Press, 1978.
58. Jewson ND. Medical knowledge and the patronage system in 18th century England. *Sociology* 1974;8:369-385.
59. Tröhler U. Surgery (modern). En: Bynum WF, Porter R (eds.). Companion Encyclopedia of the History of Medicine. London-New York: Routledge, 1993; Vol 2:984-1028.
60. Tröhler U. L'essor de la chirurgie. En: Grmek MD (ed.). Histoire de la pensée médicale en occident. Paris: Editions du Seuil, 1999; Vol 3: 235-251.



61. Tröhler U. Der Nobelpreisträger Theodor Kocher 1841-1917. Basel-Boston-Stuttgart: Birkhäuser, 1984; 185.
62. Ibid.: 89.
63. Silvermann WA. Retrolental fibroplasia: A modern parable. New York-London: Grune & Stratton, 1980.
64. Lerner B. The Breast Cancer Wars. Hope, Fear and the Pursuit of Cure in Twentieth-Century America. Oxford: Oxford University Press, 2001; 15-40, 224-240.
65. Véase www.jameslindlibrary.org.
66. Lilienfeld AM. Ceteris paribus: The evolution of the clinical trial. *Bull Hist Med* 1982;56:1-18.
67. Medical Research Council. Streptomycin in Tuberculosis Trials Committee. Streptomycin Treatment of Pulmonary Tuberculosis. *BMJ* 1948;2:769-782. Véase también www.jameslindlibrary.org.
68. Bleuler E. Das autistisch-undisziplinierte Denken in der Medizin und seine Überwindung. Berlin: Springer, 1919. (Neuaufgabe 1985).
69. Martini P. Methodenlehre der therapeutisch-klinischen Forschung. Berlin: Springer, 1932.
70. Fisher RA. The Design of Experiments. Edinburgh: Oliver and Boyd, 1935.
71. Hill AB. Principles of Medical Statistics. London: The Lancet, 1937. Véase también una serie de artículos de un simposio celebrado en Oxford sobre las discusiones metodológicas que tuvieron lugar en Gran Bretaña entre 1930 y 1960 en *Int J Epidemiol* 2003;32: 22-948.
72. Hill B. Controlled clinical trials –the emergence of a paradigm. *Clin Invest Med* 1983;6:25-32.
73. Cochrane A. Effectiveness and Efficiency: Random reflections on health services. London: The Nuffield Provincial Trust, 1972.
74. Chalmers I, Sackett D, Silagy C. The Cochrane Collaboration. En: Maynard A, Chalmers I (eds.). Non-random Reflections on Health Services Research. London: BMJ Publishing Group, 1997; 231-249.
75. Chalmers I. It's Official: Evaluative Research Must Become Part of Routine Care in the NHS. *BMJ* 2000;93:555-556.
76. Chalmers I. A Brief History of Research Synthesis. *Evaluation and the Health Professions*. 2002;25:12-37.
77. Sackett D, et al. Evidence Based Medicine: What It Is and What It Isn't. *BMJ* 1996;312:71-72.
78. Black. Ref.29: vii-viii.
79. Sackett DL, Wennberg JE. Choosing the best research design for each question. *BMJ* 1997;315: 1636.
80. Shryock RH. The Development of Modern Medicine. London: Gollancz, 1948; 37.
81. Kaptchuk TJ. The Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial: Gold Standard or Golden Calf? *J Clin Epidemiol* 2001;54:541-549.