

## LA DIFÍCIL CONSECUCIÓN DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA: LA EVALUACIÓN DE RIESGOS DE LA SACARINA\*

JORDI VALLVERDÚ I SEGURA\*\*

### RESUMEN

Cuando surgen divergencias en torno de la causalidad de un evento o de la consecución de evidencia suficiente sobre los hechos estudiados suelen aparecer controversias científicas. La evaluación de riesgos implica un uso multidisciplinar de prácticas científicas que dificulta el consenso y estimula las controversias. La clausura de tales controversias se torna altamente compleja. El artículo utiliza un estudio de caso que abarca un lapso temporal amplio, el transcurrido entre el descubrimiento (1876) y la declaración de inocuidad (2000) de la sacarina, el primer edulcorante sintético de la historia y de gran uso en las sociedades de nuestros días. A través del caso, se propone una reflexión sobre la dificultad que se presenta cuando se trata de establecer relaciones causales claras y un consenso sobre la evidencia científica en los procesos de evaluación de riesgos.

*PALABRAS CLAVE: CAUSALIDAD, EVIDENCIA, CONTROVERSIA, EVALUACIÓN DE RIESGOS, SACARINA.*

### INTRODUCCIÓN

Aunque en 1913 Bertrand Russell afirmó que “la ley de la causalidad [...] es la reliquia de una edad pasada, superviviente, como la monarquía, debido únicamente a que se ha supuesto que no es dañina [...]. El principio ‘la misma causa, el mismo efecto’, que los filósofos consideran vital para la ciencia, resulta, por consiguiente, del todo superfluo” (Suppes, 1970, p. 5), todos establecemos relaciones causales en nuestras vidas, con mayor o menor fundamento. Que el verano sigue a la primavera, que el hijo procede de la madre, que un robo indica que hubo un ladrón, que si dejo caer un objeto éste caerá al piso... la lista podría extenderse indefinidamente.

Lo cierto es que diariamente nos enfrentamos a la necesidad de establecer relaciones de causa-efecto entre diversos sucesos. Por ejemplo: ¿es segu-

\* Este artículo forma parte de los resultados obtenidos en el trabajo de tesis doctoral “Marco teórico de las controversias científicas: el caso de la sacarina”, defendida en mayo de 2002 en la Universitat Autònoma de Barcelona, Catalunya, España, tesis disponible gratuitamente en formato electrónico PDF en la dirección <[www.tdx.cesca.es/TDX-1030103-163918](http://www.tdx.cesca.es/TDX-1030103-163918)>.

\*\* Departament de Filosofia, Universitat Autònoma de Barcelona

ro para nuestra salud cierto material de construcción con el que revestimos nuestros hogares?, ¿los componentes retardantes de ignición de los juguetes infantiles permanecen siempre inocuos?, ¿son peligrosos los productos químicos diluidos en el agua potable que fluye por nuestras casas?, ¿resultan peligrosos los campos electromagnéticos?... Éstas y muchas otras acuciantes preguntas son algo cotidiano para los científicos a los que se les encomiendan estudios de evaluación de riesgos, los que deben responder con exactitud a probables relaciones de causalidad entre ciertas prácticas o hábitos (de transporte, deportes, construcción, alimentación...) y ciertos efectos (cáncer, muerte, enfermedad, accidente...).

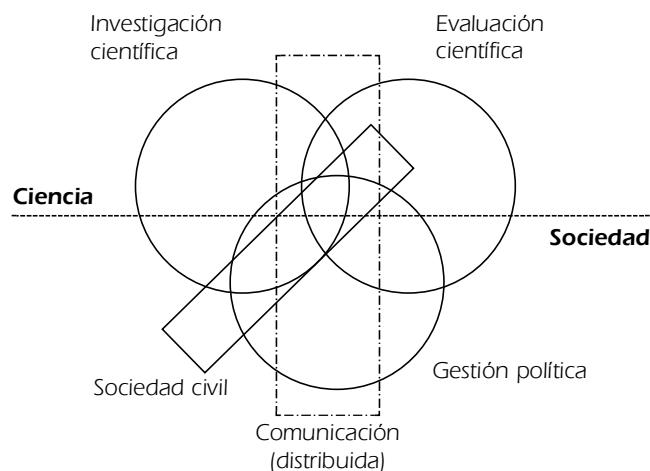
Lo cierto es que vivimos en un entorno social en el que el riesgo constituye una fuente de preocupación de las sociedades industrializadas, como demuestra y valida la obra del sociólogo alemán Ulrich Beck (1998a), quien ha creado un exitoso concepto para definir tal estado de la situación: la “sociedad del riesgo” (*Risikogesellschaft*, en el original germano). Según el propio Beck, ante los desastres nucleares, la contaminación atmosférica o el recalentamiento terrestre no hay fronteras nacionales que valgan. Todos estamos expuestos a sus efectos, puesto que compartimos planeta.

Pero algunos expertos –los expertos en el análisis de riesgos– se ocupan de trabajar con el riesgo, disminuir la incertidumbre y alejar la ignorancia sobre los sucesos del mundo. La complejidad inherente a los modelos de evaluación de riesgos dificulta la consecución de evidencias satisfactorias, lo que propicia la aparición de controversias científicas de difícil y múltiple clausura. En este artículo nos proponemos analizar la naturaleza de los problemas científicos de la evaluación de riesgos a través de un estudio de caso, el de la sacarina, el primer edulcorante artificial de la historia y con un largo periplo de vicisitudes a sus espaldas. A partir de una aproximación histórica, que abarca desde su creación en el año 1879 hasta el fin de las acusaciones sobre su toxicidad en el año 2000, podremos ilustrar las razones de la dificultad que se presenta cuando se intenta lograr la evidencia científica y los factores no epistémicos que intervienen para dificultar dicho objetivo.

Nelkin (1979), Mazur (1981), Markle y Petersen (1981), Collins (1975, 1983), Collins y Pinch (1982), Jasanoff (1994), Engelhardt *et al.* (1987), Petersen y Markle (1987), Dascal (2001) y Brante *et al.* (1993) han desarrollado desde múltiples perspectivas los Estudios de Controversias Científicas (Scientific and Technologic Controversies, o STC). La obra de Engelhardt *et al.* de 1987 supuso un punto de partida fundamental en este tipo de estudios, aunque se centraron fundamentalmente en los procesos de clausura de las controversias. La idea subyacente a estos estudios es simple y eficiente: diseñar explicaciones diversas para explicar el modo según el cual las controver-

sias científicas finalizan, al tiempo que algunos de los autores citados (Nelkin, 1979; Jasanoff, 1994) reclamaban una ampliación de los sujetos activos *participantes* en una controversia: desde la sociedad civil hasta los medios de comunicación o los nuevos gestores científicos.<sup>1</sup> En este trabajo de investigación veremos cómo asociaciones civiles (fundamentalmente asociaciones de diabéticos) y empresas privadas (fabricantes de sacarina) desarrollan un papel importante en la evolución de la controversia científica relativa a la supuesta carcinogenicidad de la sacarina. Estos grupos no sólo opinan sobre cuestiones generales, sino que logran que los protocolos de investigación sean modificados y que la propia metodología científica de alguna de las disciplinas implicadas en la clausura de la polémica sea puesta en tela de juicio. Todo esto quedará ilustrado en el apartado histórico y en la exposición detallada de los artículos científicos escritos durante el transcurso de las controversias. Pero podemos establecer un modelo para la consideración de los agentes participantes en una controversia científica. Según NRC (1983) y más tarde Sexton (1993), existen tres grandes ámbitos de actividad en los modelos de análisis de riesgos: ciencia (con investigadores, por un lado, y evaluadores, por el otro) y sociedad (gestores políticos). Los tres segmentos están comunicados e interactúan entre sí. En Vallverdú (2002) propuso un modelo más desarrollado que toma la siguiente forma gráfica:

**FIGURA 1. MODELO DE ACTORES EN UNA CONTROVERSIA DE RIESGOS, VALLVERDÚ (2002)**



<sup>1</sup> Dejando de lado la idea de “civic discovery” de Reich (1990), tenemos una muestra de la necesidad de ampliación de sujetos implicados en la generación del conocimiento en autores tan diversos como: a) cognición distribuida (*Distributed cognition*) (Hutchins, 1995a-b); b) epistemología civil (*Civic Epistemology*) (Jasanoff, 2004a-b), o c) epistemología social (*Social Epistemology*) (Fuller, 1988).

Si bien podemos considerar que existen ámbitos diferenciados de actuación (las dos culturas de C. P. Snow, 1951), en las controversias sobre ciencia y, especialmente, sobre la ciencia del análisis de riesgos, hay momentos en los que las controversias no pueden adscribirse de forma absoluta a uno de los ámbitos citados. Además, debemos tener en cuenta el papel que ha estado desempeñando la sociedad civil desde la segunda mitad del siglo XX, y los nuevos mecanismos de comunicación y traducción de la información científica (sometida a la fractura del modelo clásico en el que el periodista era el intermediario entre los científicos y la sociedad). De esta manera, nuestro modelo permite analizar las áreas de encuentro de todos estos participantes y distinguir dentro de lo posible la naturaleza de la controversia y los agentes participantes. Denomino la zona central de confluencia de todas las áreas “controversia de máxima magnitud”. Es lo que sucedió a fines del año 1977, cuando empresas fabricantes de sacarina, organizaciones reguladoras, gestores políticos y grupos de sociedad civil implicados<sup>2</sup> (diabéticos, en su mayoría) dan lugar a un debate a gran escala (incluso internacional) a través de diversos canales (televisión, revistas especializadas, prensa popular, radio, debates...) donde los valores a tener en cuenta son tanto de tipo epistémico como no-epistémico. Pero al mismo tiempo existe un debate que sólo afecta a investigadores, o, más bien, existen múltiples debates en cada uno de los grandes actores participantes en la polémica.

Veremos, por tanto, que el estudio de la sacarina requiere una concepción amplia, casi diría yo conceptualmente paradigmática, del contexto en el que se produce. En primer lugar, de su evolución histórica, en la que se localizan los orígenes de las acusaciones a partir de intereses económicos claros, a saber, el de los estados monopolísticos y el control por el nuevo alimento básico, el azúcar. En segundo lugar, mediante la delimitación del concepto fundamental de la controversia moderna (1970-2000) sobre la sacarina: su carcinogenicidad, es decir, sus supuestas propiedades cancerígenas. Si uno es acusado de algo, debe saber exactamente de qué lo está siendo. El concepto de “cáncer” y sus orígenes nos aparecerá como algo esquivo y no exento de polémica, lo que contribuirá de forma clara a dificultar un consenso sobre las propiedades cancerígenas (sin saber exactamente qué

<sup>2</sup> Que ya por la década de 1990 constituyan una sociedad civil transnacional, no organizada políticamente pero que defiende y realiza acciones de toma de decisiones y presiones de poder todavía no legitimadas democráticamente, aunque poco a poco incluidas dentro de los modelos de análisis de controversias (Beck, 1998b). Las ideas de la caracterización de riesgos (NRC, 1996) o del uso de la opinión civil en el principio precautorio (EEA, 2001, punto 16.2.8) son una muestra de la implementación reciente de las decisiones públicas en los modelos de tomas de decisiones relativas a los riesgos. En esta línea argumentativa defendí una comunicación, “La ‘indefensión’ de la

queremos decir con esto).<sup>3</sup> Por tanto, el hilo argumental en torno de la pregunta sobre la relación entre ingesta de sacarina y cáncer será interrumpido con tal de poder demarcar el sentido del término. Bajo esta perspectiva, la disciplina científica implicada en el análisis de estas relaciones entre sacarina y cáncer será la de la toxicología. También ésta resulta modificada radicalmente durante el transcurso de la polémica, como por ejemplo el establecimiento del concepto de sustancia segura a través de la idea de “riesgo cero” (de la *Delaney Clause*) para llegar a la idea de umbral o Ingesta Diaria Aceptable (IDA). Tampoco están claros los modelos causales sobre el cáncer en relación con la idea de umbral de exposición a una sustancia (bajo los modelos divergentes: lineales, supralineales, horméticos o de umbral).

Una vez expuesta la historia de la sacarina, clarificado el concepto fundamental de “cáncer” y analizada la disciplina que se dedica a ver las relaciones entre sacarina y cáncer –la toxicología–, el próximo paso del artículo consiste en explicar los métodos existentes en los modelos de análisis de riesgos, para después aplicarlos al caso de la sacarina, que retomamos en su aspecto más internamente científico. En este apartado, el quinto, se analizará con detalle la bibliografía científica relativa a la polémica moderna de la sacarina, con tal de poder extraer algunas conclusiones respecto de la complejidad de la toma de decisiones científicas en contextos donde la pluralidad y la variedad de resultados experimentales permiten la duda. Es en el análisis de la ciencia a través de sus propios textos que emergen o se plantean los problemas de las disciplinas bajo análisis.

Por ello mismo, por las dudas persistentes en torno al modelo de análisis de riesgos, nos planteamos finalmente la necesidad de ampliar los mecanismos para tomar decisiones científicas bajo certidumbre limitada y conflictiva, reflexionando al mismo tiempo sobre la posibilidad de ampliar el papel de la sociedad civil en estos procesos de toma de decisiones. La evidencia científica no es algo inmediatamente dado ni un constructo artificial descontrolado. En el término medio, y a través de una cantidad de datos suficiente que avale nuestras tesis, encontraremos la forma de construir modelos de análisis y comprensión de la ciencia más fidedignos y al mismo tiempo críticos. Pasemos pues al primer apartado.

---

sociedad civil ante el asesoramiento de riesgos de cáncer: democracia y participación política en controversias del cáncer”, en el I Congreso Iberoamericano de Ética y Filosofía Política, celebrado en la Universidad de Alcalá (Madrid, España), los días 16-20 de septiembre de 2002.

<sup>3</sup> Se verá a lo largo del artículo que la decisión sobre la propiedad de crear un cáncer o reconocer que algo lo es dependerá de muchos factores, tales como la especialidad del experto o la disciplina aplicada.

## 1. EL ESTUDIO DE CASO: UNA APROXIMACIÓN A LA HISTORIA DE LA SACARINA

Una noche de junio de 1878, Constantin Fahlberg volvió a cenar a su casa tras haber estado investigando sobre la oxidación de las o-Toluolsulfamidas junto con el profesor Ira Remsen. Las o-Toluolsulfamidas proceden del tolueno, hidrocarburo aromático compuesto que deriva a su vez del benzeno (este último compuesto tuvo un papel de vital importancia en la industria alemana metalúrgica y química durante el siglo XIX, por lo que fue estudiado con suma atención). Al tomar un trozo de pan, notó un gusto dulce que lo llevó a preguntarse por el motivo de ello (Clemens, 1954). Pronto advirtió que debía proceder de restos de la sustancia con la que había estado trabajando todo el día y que había pasado de los instrumentos de ensayo a sus manos y de éstas al pan. Aunque hoy en día se consideraría su proceder como una grave infracción de las Good Laboratory Practices, el hecho es que un cúmulo de casualidades había propiciado la obtención de la ortobenzolsulfamida, es decir, lo que pronto se denominaría *sacarina*.<sup>4</sup> Ambos publicaron en el año 1879 “Über die Oxydation des Orthotoluolsulfamide” en los *Berichte* (12) los procesos para obtener sulfinida benzoica, además de otros artículos sobre el mismo tema.<sup>5</sup>

Fahlberg, un especialista en la química del azúcar, pronto reconoció las potencialidades comerciales de la nueva sustancia. De hecho, el descubrimiento se debía a una doble casualidad: por un lado, la sacarina había sido descubierta por mero azar durante una investigación detallada con otras finalidades; por otro, la presencia de Fahlberg en el laboratorio de Remsen era un caso especial. Trabajador independiente en la industria del azúcar, no en vano había realizado sus estudios universitarios con Carl Bernhard Wilhelm, un eminente químico del azúcar; Fahlberg había sido contratado en Nueva York por la empresa H. W. Perot Import Firm de Baltimore. Tal empresa tenía embargada una importante cantidad de azúcar de importación debido a supuestas impurezas presentes en ésta. Fahlberg tenía que testificar en el jui-

<sup>4</sup> La sustancia recibió con el tiempo muchos nombres en el nivel comercial, como “Hydrazucker”, “Cristallose”, “Nektarin”, “Sucrin”, “Sykorin”, “Sykrose” o “Süßstoff Höechst”, “Antidiabetin” (en Francia), “Glusidum” y “Gluside” (en Inglaterra, según la *British Pharmacopoeia*), “Agucarina”, “Garantose”, “Glycophenol”, “Glycophenin”, “Glycosin”, “Saccharinol”, “Saccharinose”, “Sucre de nouille”, “Kunstzucker”, “Zuckerin”, “Sugerol”, “Zuckerkranken”, “Zaharina”, “Sykose”, “Hermesetas”, “Kandiset”, “Saxin”, “Sucre Edulcor”. Cf. Beyer (1918), pp. 15-100, Arnold (1983), p. 184, y Merki (1993), p. 100.

<sup>5</sup> “On the Oxidation of Substitution Products of Aromatic Hydrocarbons”, IV: “On the Oxidation of Orthotoluenesulphamide”, *American Chemical Journal*, vol. 1 (1879-1980), pp. 426-438.

cio contra el gobierno norteamericano en calidad de químico de la empresa, defendiendo por tanto los intereses de la Perot Import Firm. Al no disponer del laboratorio necesario, la empresa alquiló parcialmente las mejores instalaciones de la ciudad, el laboratorio de Remsen en la Johns Hopkins University. Allí se conocieron ambos investigadores a fines de enero de 1878. Pasadas ocho semanas, Fahlberg había concluido sus investigaciones, aunque el juicio todavía no había comenzado. Ya que disponía de tiempo libre, Fahlberg le propuso a Remsen ayudarlo durante el lapso de tiempo restante. De este modo, ambos científicos iniciaron su breve andadura en común, aunque sus personalidades y su enfoque de la profesión no sólo los separarían sino que incluso los llevaría al enfrentamiento, enmarcado dentro del ámbito de lo puramente científico.

Fahlberg viajó en 1882 a Salbke-Westerhüsen con el fin de visitar a su tío Adolph List, un industrial con residencia en Leipzig. Ambos estuvieron de acuerdo en el prometedor futuro de la industrialización a gran escala de la sacarina y crearon una fábrica, *Fahlberg, List & Co.* Las patentes alemana y europea ya habían sido solicitadas, sin notificárselo a Remsen.<sup>6</sup> Desde sus inicios la fábrica tuvo problemas con la población de esta localidad, pues emitía un olor desagradable durante la factura del edulcorante. Pero los problemas más graves serían los que iban a enfrentar a la sacarina con la poderosa industria del azúcar. De hecho, a fines del siglo XIX, la industria azucarera era la principal industria europea.<sup>7</sup> El azúcar había devenido un alimento primordial de la dieta (“Eau de Vie”, *agua de la vida*, se la denominaba a fines del siglo XIX),<sup>8</sup> y la lucha por su control llevó por ejemplo a la Francia Revolucionaria al desarrollo del azúcar de remolacha con tal de escapar del monopolio marítimo de la hostil Inglaterra.<sup>9</sup> En 1889 Fahlberg se topa con nuevos problemas: esta vez los competidores directos en la fabricación, que han encontrado y patentado nuevos métodos de fabricación de sacarina. Los

<sup>6</sup> Patentes: *U.S. Patent 319.082y326.281* en los Estados Unidos; *Deutsches Reich Patent 35.717* en Alemania. Para un desarrollo más detallado del contenido de las patentes expuestas y de las que se siguieron, cf. Ullmann (1915), pp. 347-349, y Priebe (1980), p. 557.

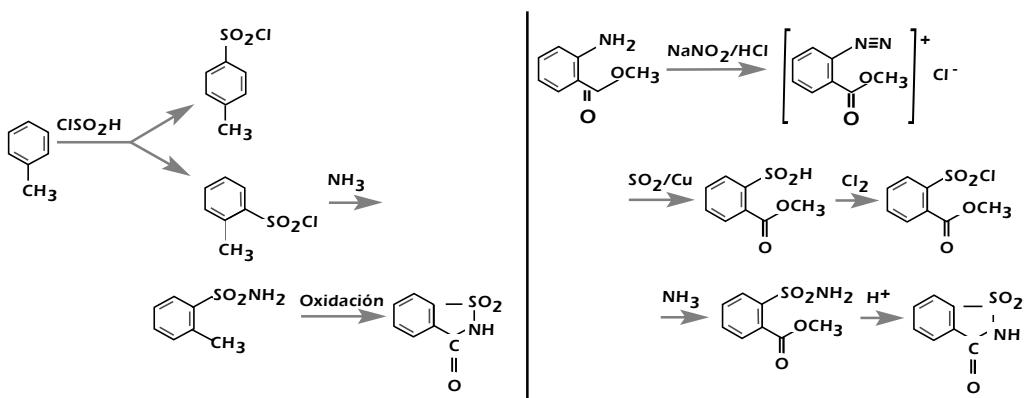
<sup>7</sup> Grandmougin (1919: 68). Cabe recordar que en 1905 Albert Einstein leyó su tesis doctoral, que versaba sobre las dimensiones moleculares... del azúcar. La *Dissertatio* tenía por título “Eine neue Bestimmung der Moleküldimensionen” (“Una nueva determinación de las dimensiones moleculares”), y fue presentada en la Universidad de Zúrich. Olbrich (1989), p. 195.

<sup>8</sup> Olbrich (1989), p. 199.

<sup>9</sup> “En 1810, Francia desea escapar del monopolio comercial británico, de manera que investiga sobre nuevos métodos de obtención de azúcar, al tiempo que Napoleón da alas no sólo al cultivo de la remolacha sino también a la industria indígena del azúcar, actividades todas ellas que tuvieron éxito”, Jagnaux (1891), vol. 2, p. 673. Unos años más tarde, se produciría la con-

principales métodos de fabricación remitirán no tan sólo a una discusión económica, sino que tendrán una importancia vital para determinar el tipo de impurezas aparecidas durante la fabricación mediante uno u otro método. La futura discusión sobre la posible carcinogenicidad pasaría en parte por la discusión respecto de las propiedades no de la sacarina, sino de las impurezas que ésta contenía, y el tipo de impurezas dependía en gran medida del método de fabricación empleado. Debemos tener en cuenta que en función del método químico seguido para la obtención de sacarina, pueden hallarse en la misma hasta 31 impurezas distintas (por el método de Fahlberg), y 23 (en el de Maumee) (Arnold, 1983; Cranmer, 1989). Más tarde, cuando el debate se centró en la carcinogenicidad de la sacarina, se atribuyó a uno de sus metabolitos –la OTS (ortotoluenosulfamida) – las propiedades propiamente carcinogénicas. Es decir que cuando se analice científicamente la toxicidad de la sacarina deberemos especificar el método de fabricación. La sacarina no es algo absoluto e inequívoco, sino que depende del fabricante y de la fórmula.<sup>10</sup> La muestra analizada en un experimento determina los resultados experimentales.

**FIGURAS 2 Y 3. MODELOS DE FABRICACIÓN FAHLBERG (IZQUIERDA) Y MAUMEE (DERECHA)**



frontación franco-prusiana, utilizada por los investigadores químicos con la intención de solicitar mayores inversiones en la investigación química por el bien de la nación: “En Francia, en vísperas del conflicto franco-prusiano, el modelo alemán era de referencia obligada para reclamar al gobierno laboratorios y fondos de investigación. Adolphe Wurtz, que recaló en Giessen como estudiante, dirige al ministro de *l'Instruction publique*, Victor Duray, un análisis sobre los “Estudios Prácticos Superiores en las universidades alemanas en 1869”. Allí presenta la creación de laboratorios como una inversión nacional, “un capital depositado a gran interés”. Cf. Ben-saude-Vincent (1993), p. 133.

<sup>10</sup> No lo había especificado, pero bajo el nombre genérico de “sacarina” se engloban tres formas con peso molecular diferente: la forma ácida (187), la sal sódica con hidratación de equilibrio (217) y la sal sódica dihidratada (241). Uno de los problemas de muchos experimentos posteriores residirá en que en el protocolo de investigación no se mencionaba ni la forma en que

La *Süßkampf*,<sup>11</sup> o “guerra dulce”, había comenzado. Aunque Fahlberg comenzó sus estudios toxicológicos privados ya en el año 1886, concretamente en la Königl. Charité-Krankenhause de Berlín, donde mostraba la inocuidad de la sacarina, los grandes monopolios estatales del azúcar temblaron ante la posibilidad de la pérdida del control del mercado. Era necesario acusar a la sacarina de algo terrible con tal de limitar su consumo e incluso abogar por su prohibición. En 1888, un importante autor – Pierre E. M. Berthelot – afirmaba en el número del 8 de agosto del *Journal des fabricants de sucre*:

[...] la sacarina, en efecto, es eliminada por los riñones, en el momento en que los órganos funcionan correctamente, sin modificación alguna. Pero, por el contrario, los vientres enfermos o fatigados –que son muchos– no la eliminan del todo. Se forman por lo tanto depósitos y el consumo de sacarina debe ser entonces abandonado de forma inmediata. El resto de los seres, los animales (perros, gatos, avispas, etc.) “no quieren tomarla, y esto es un síntoma enfadoso”.<sup>12</sup>

Empezaba la primera era de acusaciones contra la sacarina, consistente en culpar a este edulcorante de provocar problemas pépticos o digestivos.

Estados como España, Austria o los Estados Unidos intentaban al mismo tiempo defender sus monopolios azucareros (fuente importante de ingresos a través de los impuestos), limitar su consumo, estableciendo leyes restrictivas relativas a su fabricación y consumo.<sup>13</sup> Tras el auge en la demanda y del consumo de sacarina, a pesar de las prohibiciones, en 1908 se celebra *ex profeso* en Bruselas la “International Conference for the Repression of the Use of Saccharin”. La prohibición mundial estaba servida y, al mismo tiempo, empezaba el contrabando bajo las más peregrinas actividades (escondiéndola en ataúdes, en ruedas de bicicletas, en dobles fondos en carretas, en las botas

---

se había trabajado ni el método por el cual había sido ésta fabricada. La ambigüedad permitió la confusión. Incluso para su purificación, existían ya en 1914 más de 5 métodos, entre los que cabe señalar los de Hilger-Spaeth, Parmeggiani, Bianchi-di Nola, Tortelli-Piazza y Camillo-Pertusio, según Beythien (1914), p. 631.

<sup>11</sup> El concepto es consignado por Merki (1993) en una obra eminentemente histórica sobre la historia de la sacarina hasta la primera mitad del siglo XX, cuya lectura es muy recomendable.

<sup>12</sup> Sutzer (1890), p. 14.

<sup>13</sup> En España existe el testimonio de la Real Orden del 9 de enero de 1903, publicada en *La industria química*, en la que se prohibió la importación, fabricación, existencia, venta y circulación de la sacarina o análogos, exceptuando los usos medicinales. El Decreto estipula incluso las aduanas autorizadas para el paso de la sacarina, o las cantidades máximas permitidas a los farmacéuticos (2 kg por envío, con un máximo almacenado de 4 kg). El control estatal se endure-

confundida entre una capa de cloruro de magnesio, en bolsas disimuladas entre la ropa de mujeres, en imágenes de santos).<sup>14</sup> Como país neutral que saca partido de su situación política peculiar en los diversos momentos históricos, Suiza pasará a ser el principal fabricante europeo de sacarina, rodeado de naciones en las cuales su consumo está prohibido. Aunque hubo reticencias iniciales en algunos países como los Estados Unidos,<sup>15</sup> pronto la mayoría de las naciones prohibieron su consumo. No obstante, la crisis suscitada por la Primera Guerra Mundial y el consecuente racionamiento alimentario obligaron a todos los países implicados a retomar la comercialización de la sacarina. Su retorno a los mercados impulsó un consumo masivo que sería de difícil limitación una vez finalizada la contienda.

En el período de entreguerras, surgieron dos bandos con posicionamientos claros: los contrarios (Carlson, 1923) a la comercialización de la sacarina por considerarla tóxica y los defensores de la inocuidad de la misma (Fantus *et al.*, 1923). Irónicamente, un químico español, Molinari (1923, p. 259), reflexionaba:

[...] durante la guerra europea (1914-1918) en todas las naciones por la escasez del azúcar fue ordenado por los gobiernos el empleo de la sacarina y del azúcar sacarinado, porque entonces la sacarina había dejado de ser nociva; y en efecto, a pesar del prolongadísimo consumo, no se manifestó inconveniente alguno. Esperemos que ahora, terminada la guerra, surjan otros hombres de ciencia complacientes dispuestos a demostrar la toxicidad de la sacarina para beneficiar a los fabricantes de azúcar y al fisco.

ció, como podemos ver, extraordinariamente. Había en juego muchos intereses particulares. Con ánimo informativo, indicaré las cantidades de sacarina importadas por España durante el período: 151 kg en el año 1913 (8.711 pesetas), 7 kg en 1916, nula en 1917, 17 kg en 1918, 2 kg en 1920 (108 pesetas) y 16 kg en 1921 (866 pesetas); cf. Molinari (1923, p. 260). Según Beyer (1918), la prohibición en Austria había sido establecida con el fin de defender los intereses de las industrias azucareras: “Hasta la Guerra de 1914, la fabricación de sacarina había estado prohibida en Austria con tal de no perjudicar los intereses de la importante industria del azúcar de remolacha” (p. 104). En España se emitió un “Informe de la Real Academia de Medicina respecto a la sacarina” en el que se afirmaba que la sacarina no era nutritiva, aunque ofrecía ciertas propiedades antisépticas, por lo que “convendría, sin embargo, para disminuir las adulteraciones y escitar, por otra parte, la concurrencia con nuestra producción nacional azucarera, recargar cuanto sea posible los derechos arancelarios de dicha sustancia”, en Faro (1994), p. 113 (extraído de Chicote, 1897). No obstante, la sacarina se continuó empleando en el vino. En los Estados Unidos, la Food and Drug Administration (FDA) no la prohibió completamente hasta 1950, según Epstein (1978), p. 377.

<sup>14</sup> Beyer (1918), pp. 132 y 135.

<sup>15</sup> Fundamentalmente, porque su presidente, Theodore Roosevelt, era diabético y su médico le prescribía sacarina a diario. Se conoce una deliciosa anécdota protagonizada por el presi-

Evidentemente, es lo que sucedió, aunque en 1937, un estudiante de la Universidad de Illinois, Michael Sveda, descubría otro edulcorante artificial, el ciclamato sódico, que sería durante años compañero de fatigas de la sacarina ante los nuevos ataques que sobrevendrían. Fue justamente durante la Segunda Guerra Mundial cuando se extendió la mixtura de ciclamato y sacarina en una proporción de 10:1, respectivamente.

Si durante el período prebélico y bélico las acusaciones en contra de la sacarina se centraban en sus problemas pépticos y en su falta de nutrientes, durante las décadas de 1950 y 1960 la industria azucarera se rebela ante esta última cualidad: al no ser prácticamente metabolizada, la sacarina es completamente excretada. Endulza, pero no engorda. En un contexto donde toda nación industrializada estaba deviniendo una “nación de adictos al azúcar”,<sup>16</sup> las propiedades no engordantes de la sacarina eran otro punto a su favor.

Si bien las acusaciones sobre la carcinogenicidad de la sacarina o del ciclamato habían propiciado la aparición de estudios que indicaban su posible relación con el cáncer (el mal del siglo XX), no fue hasta 1969 que estudios toxicológicos japoneses y norteamericanos<sup>17</sup> relacionaron un metabolito del ciclamato, la ciclohexilamina, con el desarrollo de cáncer de vejiga en ratas macho. El ciclamato resultó fulminantemente prohibido y en un santiamén la sacarina se encontró sola en el mercado de los edulcorantes artificiales, bajo la misma sospecha que el ciclamato.

Tras diversas polémicas sobre aditivos y alimentación, como la que implicó a la investigadora de la FDA Jacqueline Verret (1977), en las que se encontraba la sacarina, en enero de 1977 la misma FDA prohíbe la sacarina. La base de la prohibición es un bioensayo animal canadiense de doble generación que parece indicar la relación entre la ingesta de sacarina y el desarrollo de cáncer de vejiga. Tras presiones de las empresas fabricantes y de los millones de diabéticos fuertemente asociados, la sacarina recibe una moratoria provisional que será ampliada durante diversos períodos hasta el año 2000, cuando finalmente es considerada inocua.<sup>18</sup> Durante estos 23 años, se producirá

---

dente Roosevelt y el impulsor de la ley Wiley de control alimentario: Harvey W. Wiley. Wiley era un fanático de los productos naturales y no veía con buenos ojos la introducción creciente de productos sintéticos entre los alimentos habituales, por que le recomendó personalmente a Roosevelt que prohibiera la sacarina, a lo que el cáustico presidente objetó tajantemente: “Dice usted que la sacarina es peligrosa para la salud? En este caso, ¿por qué el Dr. Rixe me la suministra cada día? Cualquiera que diga que la sacarina es dañina para la salud es un idiota”, Oser (1985), pp. 535-536.

<sup>16</sup> Priebe (1980), p. 560, y Rhein (1977), pp. 18-19.

<sup>17</sup> Kojima *et al.* (1966, 1968); Tanaka (1964); Oser (1969).

<sup>18</sup> NIEHS (2000).

una gran controversia dentro de los Estados Unidos y en el resto de países occidentales (afectando a sus principales agencias reguladoras alimentarias e implicando las quejas de las asociaciones civiles, principalmente grupos de diabéticos) sobre cómo determinar si la sacarina es segura o no, demostrando las profundas divergencias no sólo entre las disciplinas implícitas en el análisis de riesgos, sino también en las contrapuestas estrategias científicas nacionales. Un ejemplo de ello es que mientras en Europa el Reino Unido optó por prohibir automáticamente la sacarina, Alemania o España continuaron disponiendo de ella abiertamente en sus mercados. ¿Se trataba de una cuestión meramente política o tal vez la metodología científica no permitía una clausura categórica o *sound argument closure*?<sup>19</sup>

## 2. SOBRE CÁNCERES, VEJIGAS Y SACARINAS

Un problema fundamental en la controversia sobre la sacarina es, por un lado, saber qué es realmente la sacarina y, por otro, cómo establecer una relación causal entre su ingesta y el desarrollo de un cáncer (fundamentalmente de vejiga). Al mismo tiempo, la larga duración de la controversia en torno a su seguridad implica tener en cuenta que las propias teorías sobre el origen del cáncer evolucionaron radicalmente, y que las metodologías pertinentes de estudio también cambiaron.

Nuestro objeto de estudio, la sacarina, es un sólido cristalino blanco inodoro de diverso peso molecular, en función de si hablamos de la forma ácida, la sal sódica con hidratación de equilibrio o la sal sódica dihidratada. Aunque la Unión Europea etiqueta las tres formas bajo la misma referencia (E-954), los Chemical Abstracts diferencian entre cada una de ellas (87-07-2, 6155-57-3 y 128-44-9, respectivamente). Al ser la forma ácida prácticamente insoluble en agua, se utiliza habitualmente la forma sódica, soluble en agua y alcohol, al mismo tiempo que es muy estable en un gran margen de temperaturas y Ph durante un largo período de tiempo, con un lapso de caducidad de cinco años. No es fermentable, tiene propiedades sinérgicas (por ejemplo, en la mixtura 10:1 con ciclamato), y es extremadamente dulce (300 veces más dulce que el azúcar). Si estructuralmente manifiesta tales propiedades, a nivel metabólico es fácilmente absorbida por el tracto gastrointestinal, siendo excretada en orina en su práctica totalidad y sin cambios durante las 24/47 horas (además, no aporta calorías). Respecto de las impurezas que puede presentar, difieren éstas en función de la metodología de fabricación que se utilice, como hemos visto en el primer apartado. Como indica Arnold (1983, pp. 184-185):

<sup>19</sup> Engelhardt *et al.* (1986).

[...] la identificación de impurezas en la sacarina se encuentra actualmente frenada debido a la falta de un método analítico estándar para el aislamiento e identificación de las impurezas producidas en los diversos métodos de fabricación. Los métodos actuales conocidos permiten el aislamiento e identificación de las impurezas orgánicas y solubles en agua presentes en el método de producción Remsen-Fahlberg, mientras que las impurezas de la sacarina obtenida por el método Maumee no han sido sujetas a estudios públicos suficientes. La pureza de la sacarina producida comercialmente, tal y como ya hemos indicado, constituye uno de los múltiples problemas pendientes del estudio de la sacarina.

Tenemos ya un primer problema: en los estudios toxicológicos partimos de una sustancia que podría ser diversa y que contiene un número y tipo incierto de impurezas,<sup>20</sup> a las cuales se ha acusado en algún momento de ser las causantes del cáncer.

Por lo que respecta al cáncer, es decir, lo que supuestamente causaría la ingestión de sacarina, encontramos algunas dificultades. Si bien los orígenes etimológicos griegos del término nos remiten a la rica mitología helénica, hoy en día consideramos que el cáncer consiste en una multiplicación descontrolada de una célula, la cual llega de este modo a sobrepasar su propio terreno histológico o de tejido invadiendo otros órganos o espacios del cuerpo dañándolos hasta producir la muerte del organismo.<sup>21</sup> Además, y en función del tipo de célula que se descontrola, estamos ante un carcinoma, un sarcoma o células hematológicas.<sup>22</sup> No en vano la Office of Technology Assessment (OTA) manifestó en 1977 que “el cáncer es la colección de 200 enfermedades agrupadas de forma conjunta debido a sus procesos de crecimiento similares. Dejando de lado la parte del cuerpo a la que afecta, consideramos que cada cáncer debe su origen a una única célula “transformada”, una célula que no responde a los controles normales sobre el crecimiento, cuya progenie puede crecer y multiplicarse hasta el punto de llegar a producir un tumor, que puede ser maligno o benigno.

Según la “two-step hypothesis” (o “hipótesis de dos pasos”), un cáncer en desarrollo está regido por dos fases: iniciación y promoción, a las que

<sup>20</sup> Añadimos estudios recientes como Riggan, R. M., W. L. Margard y G. W. Kinzer (1983), “Characterization of impurities in commercial lots of sodium saccharin produced by the Sherwin-Williams process II. Mutagenicity”, *Fd. Chem. Toxicol.*, 21 (1), pp. 11-17.

<sup>21</sup> Cairns (1981), p. 283.

<sup>22</sup> Los carcinomas se originan en los estratos celulares (epitelios) que recubren la superficie corporal (piel, tracto respiratorio, intestinos), los sarcomas se desarrollan en los múltiples tejidos de mantenimiento del cuerpo (huesos, músculos), mientras que, en último lugar, las células hematológicas se originan entre las células sanguíneas (eritrocitos, leucocitos y plaquetas).

posteriormente se añadió la de progresión. Esta diferenciación es importante, puesto que no es lo mismo afirmar que la sacarina provoca mutaciones en células normales, es decir, iniciación (bien de línea germinal o somática), que decir que provoca la activación de un tumor, es decir que es promotora (y aun se puede diferenciar entre carcinogénesis, co-carcinogénesis, sin-carcinogénesis y teratogénesis).<sup>23</sup>

Ante lo expuesto, vemos que existen muchas enfermedades englobadas bajo la denominación de cáncer y que su desarrollo pasa por diversos estadios. No es lo mismo afirmar que la sacarina es carcinogénica que co-carcinogénica, es decir, que provoca por sí sola la enfermedad o que requiere de otra sustancia para ser nociva. Y sobre todo es diferente afirmar que tiene propiedades teratogénicas, es decir, que afecta al embrión en desarrollo. A esto debemos sumar la incertidumbre histórica con respecto al auge del cáncer en las sociedades contemporáneas, en parte achacado a la omnipresencia de sustancias químicas en los entornos industrializados.<sup>24</sup> La idea de “sano equivale a seguro” tardará muchas décadas en perder fuerza, fundamentalmente ante las demoledoras evidencias de la carcinogenicidad más elevada de los productos naturales defendida por Bruce Ames,<sup>25</sup> lo que complicará la aceptación de la sacarina.<sup>26</sup>

El nexo entre sacarina y cáncer es el cáncer de vejiga, la enfermedad que se le asignó durante la segunda mitad del siglo XX. Si bien se han estudiado las relaciones entre ingesta de edulcorantes artificiales y el cáncer de riñón (Lecos, 1983), prácticamente todas las acusaciones contra la sacarina y los

<sup>23</sup> Las deficiones indicadas pueden encontrarse ejemplificadas en el caso de la sacarina y el ciclamato en Süss (1973), p. 43; Schmähl (1972, 1980, 1984); Palmer (1986); *Science* (1987).

<sup>24</sup> En 1932, el norteamericano John Cope publicó un libro que logró gran predicamento: *Cancer, Civilization, Degeneration*. La tesis defendida residía en que la degeneración racial estaba provocando el aumento de la incidencia de la enfermedad. La excelente obra de Weinberg (1996) relata con detalle la polémica en torno del origen del cáncer: genético (*nature*) o ambiental (*nurture*). Tál contienda se resolvió durante las décadas de 1970 y 1980 (en plena disputa sobre la sacarina, fechada en 1977), cuando se determinó el papel de los oncogenes y de los supresores de tumores. Ambas visiones –genética y ambiental– tenían la razón. Como había sucedido ya en la disputa entre científicos británicos y germanos respecto de la naturaleza de la luz (ondas o partículas), la verdad consistía en una combinación de ambas concepciones. Las lecciones de la historia...

<sup>25</sup> Wildavski (1997), p. 265; Ames (1983, 1990).

<sup>26</sup> Entre las obras que relacionan “sintético” con “inseguro” se cuentan: Peto (*The Causes of Cancer*, 1981), E. Efron (*The Apocalyptic Cancer & The Big Lie*, 1984) y E. Whelan (*Toxic Terror*, 1985). En el caso de Efron, se trataba de atribuir la existencia del cáncer a factores meramente industriales, intentando contrarrestar la política proindustrial que imperaba en las agencias reguladoras durante la era Reagan. Durante la década de 1990 tales posiciones se extremaron

edulcorantes sintéticos se refiere al cáncer de vejiga. Fue Reginald Harrison, un médico del Liverpool Royal Infirmary, quien demostró que un gusano parásito de la sangre (*Bilharzia haematobia*) provocaba porcentajes extremadamente altos de cáncer de vejiga entre la población egipcia (Proctor, 1995, p. 30). Tan sólo seis años más tarde se detectó la misma tendencia entre los trabajadores de las empresas textiles, debida en este caso a un derivado del alquitrán, la 2-naftilamina, empleado como producto inicial en la síntesis de muchos tintes.<sup>27</sup> En realidad, la mayor parte de sujetos afectados por el cáncer de vejiga serán varones, en el caso humano, o machos en el animal. Hasta el momento tenemos, pues, dos agentes causales de cáncer de vejiga diametralmente opuestos: uno natural (el gusano) y otro sintético (las naftilaminas). Al mismo tiempo, debemos tener en cuenta que al intentar decantar una u otra opción, en la decisión final también tendrá un peso importante el tipo de especialista que se aproxime al problema,<sup>28</sup> y que en el estudio del cáncer confluyen diversas especialidades, lo que requiere un marco multidisciplinar que complica la resolución taxativa y definitiva de las controversias.<sup>29</sup>

### 3. LOS ALBORES DE LA TOXICOLOGÍA

Si bien hasta la década de 1970 la sacarina había sido acusada de causar diversos problemas (falta de nutrientes, disfunciones pépticas, retraso del crecimiento),<sup>30</sup> la última y más persistente polémica giraba en torno de su

---

todavía más: Lee Ray, D. (*Trashing the Planet*, 1990), Arnold, A. (*Fear of Food*, 1990), Ottobom, M. A. (*The Dose Makes the Poison*, 1991) o Bolch y Lyzn (*Science under Siege*, 1993).

<sup>27</sup> Cabe decir que incluso hoy en día se detecta una incidencia muy superior de cáncer de vejiga entre los trabajadores de industrias que operan o manufacturan naftilaminas, según Lehninger, A. L. (1984), p. 922. En la misma línea argumentativa citamos a Cairns (1981), Inhorn (1969) y Peto (2001).

<sup>28</sup> Miller (1980), p. 15, y NIEHS (2000).

<sup>29</sup> Como indican Knasmüller, Schwab y Parzefall (2001): “La investigación actual sobre el cáncer constituye una ciencia multidisciplinar, que encuentra sus bases en los métodos de la biología, la biología celular, la genética molecular, la bioquímica y los métodos matemático-estadísticos” (p. 6).

<sup>30</sup> Vallverdú (2002), pp. 333-334. Asimismo, remito a los Chemical Abstracts para las acciones clásicas anteriores a la década de 1970: a) retardamiento del crecimiento en 1929 (XXIII, 3977), 1944 (XXXVIII, 4041) y 1951 (XIV, 3517); b) toxicidad: 1915 (IX, 1071), 1917 (XI, 2832), 1922 (XVI, 2554), 1923 (XVII, 3548); c) problemas estomacales: 1908 (II, 147), 1909 (III, 89), 1918 (XII, 928), 1921 (XV, 400), 1922 (XVI, 1922), 1923 (XVII, 2012), 1923 (XVII, 1675), 1923 (XVII, 2616), 1925 (XIX, 135), 1934 (XXVIII, 1723), 1927 (XXI, 275), 1944 (XXXVIII, 5964) y 1967 (LXVI, 2473). Respecto del cáncer, aportaremos nuevos datos en los siguientes párrafos.

supuesta carcinogenidad. La disciplina científica que trató de dilucidar la controversia fue la toxicología, dentro de un contexto de análisis de riesgos. El largo y distendido período de polémicas en torno de la seguridad de la sacarina nos permite asistir al nacimiento mismo de la disciplina encargada de juzgarla, de lo que nos ocuparemos a continuación.

El término “toxicología” procede etimológicamente del par griego *tóxi-kon*, vocablo que hacía referencia a la sustancia nociva con la cual se impregnaban las puntas de las flechas para aumentar su capacidad letal. En sus albores, la toxicología estuvo relacionada con el estudio de los venenos. Egipcios (papiro *Ebers*), hindúes (como indican las referencias a la aconitina en los *Vedas*) o griegos (remito a las excepcionales obras de Hipócrates) se interesaron por la forma de preparar, utilizar y neutralizar los venenos. Suicidio y control político son sus razones de ser. En la obra del médico y filósofo hispanoárabe Maimónides encontramos el primer estudio sistemático de los venenos: *De los venenos y de sus antídotos* (1198). Para la concepción moderna de la toxicología, aunque se atribuye al misterioso Paracelso la creación de la disciplina como tal,<sup>31</sup> debemos remitirnos al año 1678, cuando el germano Benjamin Scharff publica “*Toxikologia seu Tractatus psysico-medico-chymicus de natura venenorum in genere... opera Benjamin Scharffii*”. En esta obra, Scharff estudiaba los venenos bajo una perspectiva forense<sup>32</sup> y de manera interdisciplinar, a caballo entre la física, la química y la medicina, rasgo característico de la toxicología contemporánea. Más tarde, en el año 1700, el médico de Arpi, Bernardino Ramazzini, publicó *De morbis arteficium diatriba*, donde establecía por vez primera una ligazón entre grupo profesional y enfermedad –concretamente el caso de las monjas de clausura y los índices más elevados entre ellas de cáncer de mama. Estamos en los inicios de la epidemiología. En la misma línea, pero

<sup>31</sup> Su nombre real era Theophrastus Philippus Aureolus Bombastus von Hohenheim (1493-1541), y se le atribuye la famosa y polémica sentencia “*sola dosis fecit venenum*”, que tanta profusión tendrá en las futuras controversias toxicológicas, entre las que se encuentra la de la sacarina. Pero aquello que Paracelso en realidad escribió en las *Defensiones* (1537-1538) fue: “*Alle Dinge sind Gift und nichts ist ohne Gift; allein die Dosis macht, daß ein Ding kein Gift ist*” (“Todas las cosas son venenos, y nada hay que no lo sea; únicamente la dosis hace que una sustancia no sea un veneno”), y no sería hasta la edición de 1566, a cargo de Adam von Bodenstein, que la traducción latina incluiría el célebre *dictum*, debido a la probable mano de algún discípulo desconocido de Paracelso, según Amberger-Lahrmann (1987), p. 48.

<sup>32</sup> Mateo José Bonaventura Orfila (1787-1853), médico y químico menorquín, es considerado uno de los impulsores más importantes de la toxicología forense y su principal introductor en el contexto judicial: la ciencia entra en las cortes en forma definitiva. Su impulso a la disciplina se produjo mientras era profesor de la Universidad de París, cuando publicó el influyente *Traité des poisons tirés des regnes minéral, végétal et animal ou toxicologie* (1814).

unas décadas más tarde, el médico británico Percivall Pott estableció la relación entre el cáncer de escroto y el desarrollo de las actividades laborales de los deshollinadores.<sup>33</sup>

Pero se considera como el padre de la toxicología moderna a K.B. Lehmann, investigador germano que desarrolló su actividad a finales del siglo XIX estudiando un aspecto crucial: los niveles de tolerancia para determinadas sustancias químicas. El nuevo entorno industrializado de las sociedades occidentales estaba impregnado en todos sus niveles de productos generados por la impresionante industria química. Con el fin de establecer dosis tolerables para las sustancias químicas, Lehman desarrolló un peculiar sistema de estudio: depositaba en la sala de la colada una cantidad exacta de un fluido volátil, que repartía agitando una hoja de papel de diario, tras lo cual medía la concentración del fluido en el aire. Una vez realizados estos pasos previos, encerraba a su ayudante en la habitación durante una hora mientras lo observaba a través de una ventana. La obra de Lehman influyó poderosamente en los químicos alemanes durante el cambio de siglo, período en el que la toxicología lesiva fue aplicada en gran escala con la utilización de gases tóxicos durante la Gran Guerra. También a fines de siglo XIX, el toxicólogo ruso E. V. Pelikan estudió y asentó el reconocimiento de la relación entre la estructura química de una sustancia y su actividad biológica.

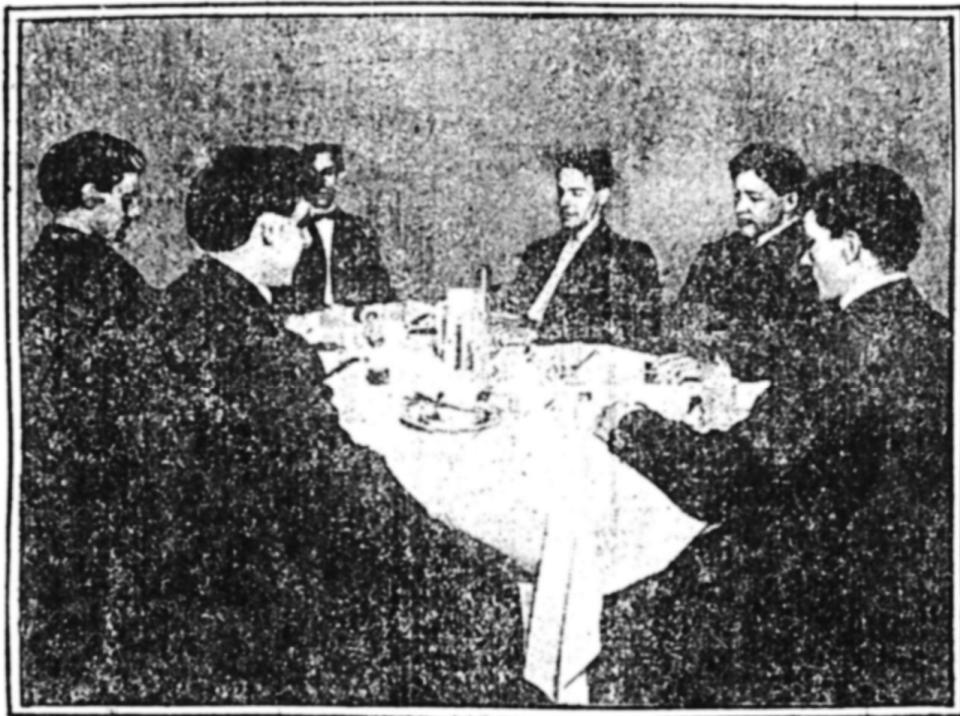
Habían nacido los estudios estructurales que más tarde serían denominados *SAR*, es decir, *Structure Activity Relationships*, muy utilizados, por ejemplo, por la Environmental Protection Agency (EPA).<sup>34</sup>

Es en los Estados Unidos donde encontraremos al heredero legítimo de Lehmann, el Dr. Harvey W. Wiley, personaje que ya conocemos a través de la propia historia de la sacarina. Director de la sección de química del Departamento de Agricultura Norteamericano, Wiley creó el *poison squad*, la evolución de los métodos de Lehmann. Se trató de un grupo integrado por jóvenes que ingerían o se sometían a los efectos de los estudios a analizar. Rastreando la prensa de la época durante el período de confección de mi tesis doctoral, localicé este curioso documento gráfico que reproduce al susodicho grupo:

<sup>33</sup> La obra de Pott –*Chirurgical Observations*–, fue publicada en 1775 en Londres por Andrew Bell y Collins.

<sup>34</sup> Expertos en SAR han estado presentes en diversos juicios, analizados por Joseph Sanders en *The Bendectin Litigation: A Case Study in the Life Cycle of Mass Torts*, p. 43; Hastings L. J. (1992), p. 301; Ernest J. Getto *et al.*, *The Artification of Science: The Problem of Unscientific "Scientific" Evidence*, 32 Envtl. L. Rep. 10435 (1993) y, finalmente, *Daubert v. Merrell Dow Pharmaceuticals, Inc.*, 113 S. Ct. 2786 (1993).

**FIGURA 4. EL POISON SQUAD TRABAJANDO. EXTRAÍDO DEL THE NEW YORK TIMES, SUNDAY, MARCH 12TH, 1911, P.10**



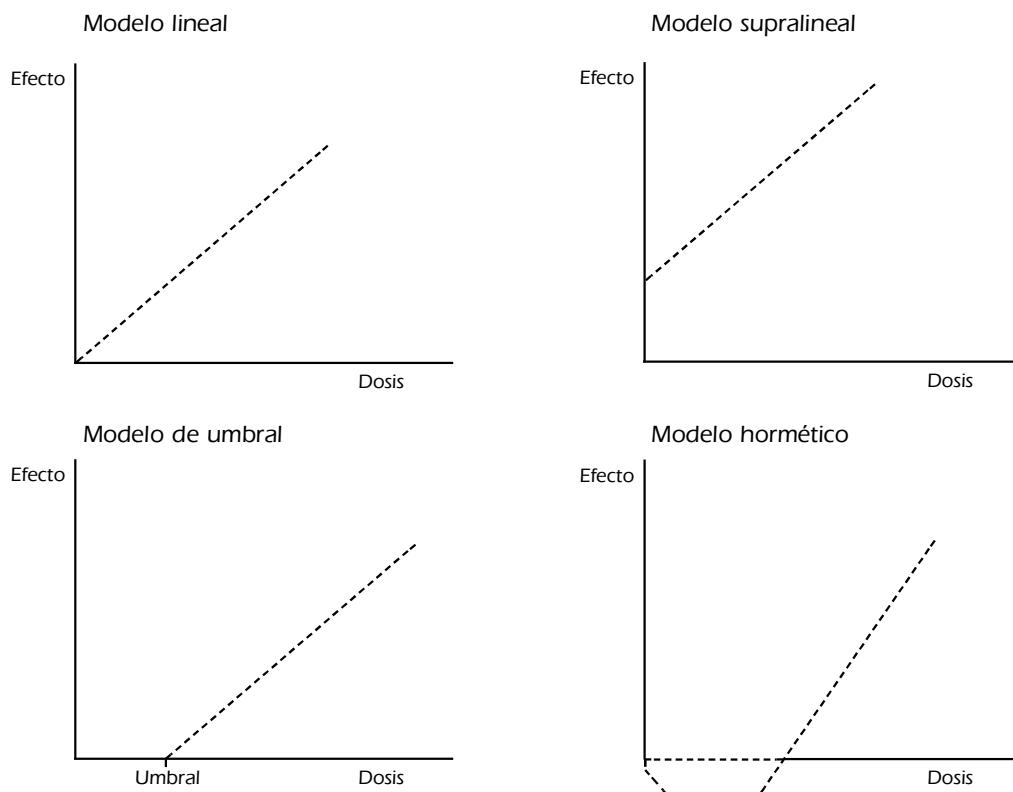
A "Poison Squad" Which Experiments with Foods on Whehalf of the Government

Finalmente, con la confirmación en 1915 por parte del japonés Katsaburo Yamagiwa de la posibilidad de crear carcinomas en condiciones controladas de laboratorio (aplicando alquitrán en las orejas de conejos), la toxicología dejaba de lado su carácter pasivo-observador para iniciar una tarea activa-experimental. De este modo, durante la segunda mitad de la década de 1920 se establece la idea de "umbral" (*threshold*), que se aplica al estudio de los riesgos laborales en la obra de Wilhelm C. Hueper, quien demostró la posibilidad de realizar extrapolaciones entre especies animales diversas al evidenciar que perros y hombres eran igualmente sensibles a los efectos de la 2-naftilamina (obteniendo, tras su exposición reiterada, cánceres de vejiga).

Pero en 1958 confluyen dos ideas: la necesidad de crear una ley unificadora sobre la regulación de los riesgos y la creencia en el *one-hit model* en las teorías causales del cáncer. Se institucionaliza el modelo lineal que estipula una relación directa entre el consumo de una sola molécula de sustancia cancerígena y el consecuente inicio de un proceso carcinogénico sin dosis, ni

umbrales. La *Delaney Clause*<sup>35</sup> establece la idea de permisividad de riesgo cero. Bajo estas nuevas directrices se estipulan listas de sustancias seguras, las GRAS (*Generally Recognized As Safe*), o listas positivas, y la sacarina empieza a recibir críticas feroces. El modelo norteamericano será imitado o tenido muy presente por el resto de los estados occidentales. Posteriormente, se abandonó la idea de “riesgo cero”, y el modelo lineal se mantuvo aunque compartiendo su lugar con nuevos modelos. La siguiente figura ilustra un ejemplo de la diversidad de modelos:

**FIGURA 5. MODELOS DE CAUSALIDAD. SON LOS 4 MODELOS SOBRE LA RELACIÓN ENTRE DOSIS-EFECTO, SEGÚN PROCTOR (1995), CAPÍTULO 7º: "THE POLITICAL MORPHOLOGY OF DOSE-RESPONSE CURVES", p. 153-173.**



<sup>35</sup> La Cláusula Delaney reza del siguiente modo: “No se considerará seguro un aditivo si se demuestra que produce cáncer al ser ingerido por un ser humano o animal, o si se descubre, tras experimentos adecuados para la evaluación de la seguridad de los aditivos alimentarios, que induce cáncer en seres humanos o en animales” (“*No additive shall be deemed to be safe if it is found to induce cancer when ingested by man or animal, or if it is found, after tests which are appropriate for the evaluation of the safety of food additives, to induce cancer in man or animals*”). La ley tomó el nombre del representante demócrata en el Congreso, James Delaney, personaje próximo, desde el punto de vista ideológico, a las tesis defendidas con anterioridad por Wiley.

Aunque hoy existen diversos modelos de análisis toxicológico, ninguno de ellos mantiene la idea de “riesgo cero”; por el contrario, se discuten dosis tolerables, mínimas, máximas... bajo la idea general de la oscilación de los resultados. De hecho, encontramos cuatro modelos bien definidos: el lineal, el de umbral, el supralineal y el hormético.<sup>36</sup> La mera existencia de unos modelos tan contrapuestos de relación causal entre ingesta/exposición y cáncer llevaron al mismo Ames a afirmar que “creemos que el modelo actual de análisis de riesgos sobre el cáncer se encuentra en bancarrota” (Wildavski, 1997, p. 264). De forma sospechosa, todos los modelos son defendidos de forma individual y divergente, pero al mismo tiempo de manera suficientemente homogénea en su vertiente social, lo que permite estipular relaciones no epistémicas en un contexto meramente epistémico. Siguiendo políticas claramente conservadoras las agencias reguladoras remiten a estudios lineales, mientras que las empresas privadas defienden los estudios de umbral,<sup>37</sup> la sociedad civil<sup>38</sup> más alarmista propone los supralineales y los colectivos revisionistas escudriñan todavía los horméticos.<sup>39</sup> La elección de uno o otro

<sup>36</sup> Remito al excelente capítulo 7 de Proctor (1995), “The Political Morphology of Dose-Response Curves”, pp. 153-173. El modelo lineal establece relaciones lineales entre la dosis aplicada y el efecto observado. Incluso la mínima dosis provoca un mínimo efecto. Por otra parte, el modelo de umbral sostiene que hay un umbral de dosis aplicada bajo el cual no se produce efecto alguno, es decir, que en el caso de la sacarina, afirmaríamos que sus efectos (supuestamente) cancerígenos se producirían a partir de la ingesta de una cantidad determinada. Tal modelo defiende la idea de niveles de acción de las sustancias –los umbrales–. Bajo el umbral establecido no hay peligro. El modelo supralineal afirma que la mínima dosis provoca un efecto muy elevado, mayor del que esperaríamos en el caso del modelo lineal. A dosis bajas no es que una sustancia se manifieste algo tóxica, sino que se hace muy tóxica. Por último, el modelo hormético afirma que una sustancia que en dosis bajas es beneficiosa para la salud, una vez traspasado un umbral de consumo se torna tóxica.

<sup>37</sup> Por poner un ejemplo clarificador, Proctor (1995), p. 161, ofrece los siguientes datos: el 80% de los científicos pertenecientes a la industria química defiende el modelo de umbral, cifra que desciende al 60% de los científicos universitarios y al 37% en el caso de los pertenecientes a las agencias reguladoras estatales.

<sup>38</sup> Remito a las obras de Heins (2004), Held (1987), Honneth (1998), Falk (1995), Habermas (especialmente su fundamental obra al respecto del año 1981), Kaldor (2003) y Beck (1998) para un análisis y desarrollo del concepto de “sociedad civil”, y al artículo de Jordi Vallverdú “¿Clones? La percepción científica y el primer gato clonado” (en prensa: *Theoria*), que desarrolla una génesis histórica del mismo. Con todo, debo decir que por “sociedad civil” me refiero a las masas sociales que, organizadas en estructuras no gubernamentales o como simple ciudadanía, muestran sus variadas intenciones y su presión a través del voto democrático, la compra o las manifestaciones populares.

<sup>39</sup> Aún en desarrollo, los estudios horméticos han demostrado la posibilidad de reinterpretar estudios ya realizados y ofrecer un nuevo modelo de interpretación de datos ya existentes. Remito, por ejemplo, a la reinterpretación hormética de 1980 sobre un estudio lineal de la OTA de 1977, Downs (1982); OTA (1977).

modelo final de interpretación causal de los datos obtenidos experimentalmente determina el resultado final, lo que complica la decisión.<sup>40</sup> Y la elección es necesaria, para no caer en la paradoja del asno de Buridán, aunque la dificultad estriba en el criterio de selección de uno de los cuatro, puesto que todos y cada uno ofrecen características diferentes y contienen aspectos conflictivos.<sup>41</sup> Además, los datos de un estudio lineal pueden ofrecer evidencias a favor de la veracidad del modelo hormético (Downs, 1982).

#### 4. ANÁLISIS DE RIESGOS Y TOXICOLOGÍA

La concepción más extendida sobre las características del análisis de riesgos remite al modelo propuesto en 1983 por el NRC, que delimita tres momentos separados en el proceso: identificación y estudio de riesgos (investigación científica básica), análisis de los riesgos y, finalmente, gestión (política de los

<sup>40</sup> El mismo NRC (1996) admitía, en lo que respecta al proceso de la caracterización del riesgo en las controversias de riesgos, que “en el año 1994 la EPA completó un estudio de 6 millones de dólares para la re-evaluación de los riesgos sanitarios de las dioxinas, ejecutado con la esperanza de resolver una importante polémica sobre la relación dosis-respuesta entre la exposición a las dioxinas y los posibles efectos para la salud humana, especialmente el cáncer. Trabajando bajo la asunción de una relación lineal de dosis-respuesta para el cáncer, los datos existentes indicaron que una forma de la dioxina, la TCDD, es una de las sustancias químicas más cancerígenas que existen. Pero analizando los mismos datos bajo una hipótesis alternativa, la dioxina mostró mucho menos peligrosa [...]. Por lo que la caracterización no ha resuelto por el momento los aspectos científicos” (p. 16). Arnold (1983) cita un estudio de Miller del año 1980 en el que se emplea un modelo de respuesta lineal, no exento de polémica: “Miller y Howe presentan un ejemplo basado en su estudio epidemiológico en el que asumen que el equivalente de una pastilla de sacarina por día es ingerido desde los 16 años hasta la muerte. Suponiendo un período de latencia de 20 años y asumiendo una relación lineal de dosis-respuesta, calcularon que el número de casos de cáncer de vejiga en los Estados Unidos entre los hombres de 35 años de edad y más debería incrementarse de 19.626 a 67.309. Debido a las *incertidumbres implicadas en cálculos como el presente, deberían tener más bien un valor de interés general más que científico*” (p. 242, las cursivas son mías).

<sup>41</sup> A las quejas sobre el modelo lineal debemos añadir otras con respecto al modelo de umbral, procedentes de Cranmer (1980, p. 17): “El concepto de umbral de dosis se fundamenta en la premisa según la cual incluso una dosis menor no producirá ningún efecto. Existen diversos problemas para demostrar la realidad de un umbral. Métodos más refinados de observación pueden disminuir el umbral observado; el examen repetido del bioensayo demostrará la variabilidad incluso en el mismo individuo, y la heterogeneidad de la población influirá en las respuestas observadas”. En el caso de la polémica respecto de la toxicidad de las dioxinas, es curioso cómo la EPA discutió las propuestas de modelos de umbral en los estudios realizados por la industria mientras defendía la mejor adecuación del modelo lineal, cf. Wildawski (1997), p. 124. No obstante, debemos señalar que si bien la EPA (junto con el NRC/NAS, en el informe de 1978 citado en la bibliografía) defendió oficialmente el modelo de umbral durante el inicio de la controversia sobre la sacarina, extraoficialmente admitía la idea de umbral.

riesgos). Si bien este modelo demostró no ser válido en lo que refiere a la descripción de las dinámicas producidas en una actividad de análisis de riesgos, la diferenciación entre diversos niveles de análisis es correcta.

Aunque los estudios toxicológicos implicados en el primero y en el segundo nivel del proceso de análisis de riesgos intentan demostrar la plausibilidad biológica de los efectos de una sustancia e implican disciplinas diversas, podemos clasificarlos a grandes trazos del siguiente modo:

a) Experimentos *in vivo*: bioensayos animales. Estudian la presencia de xenobióticos (sustancias extrañas al organismo, es decir, endógenas) y la reacción del cuerpo. Su diseño puede presentar múltiples variables: cantidad de dosis ( $TD_{50}$ , HERP, ADI, MTD, NOAEL), ruta de acceso para su absorción (oral en alimentos o líquidos, intravenosa, implantación quirúrgica, intraperitoneal), tipo de organismo (ratas, conejos, cerdos, perros, primates, humanos), duración del estudio (generación simple o doble, es decir, frecuentemente años), número de organismos empleados (para alcanzar la significación estadística), sexo, edad, condiciones ambientales.

b) Experimentos *in vitro*: tests de breve duración que intentan descubrir daños del ADN, mutaciones genéticas y aberraciones cromosómicas a partir de estudios citogenéticos *in vitro* con bacterias y/o células de mamíferos. El método, creado por Bruce Ames (que recurre a una mutación de la bacteria común *Salmonella typhimurium*), se ha impuesto desde fines de los años de 1970 por su facilidad, rapidez (días) y bajos costos. En 1984, la International Agency for Research on Cancer (IARC) desarrolló un criterio que permitió categorizar los datos obtenidos a través de estos estudios, estableciendo las categorías de “evidencia suficiente”, “evidencia limitada”, “evidencia no-pertinente” y la “no-evidencia”, aunque consideraba que los estudios de corta duración *in vitro* no podían concluir que un agente químico era o no carcinogénico.

c) Estudios epidemiológicos: consisten en el estudio de los patrones de distribución determinantes de una enfermedad en las poblaciones humanas. Los estudios epidemiológicos pueden ser o bien experimentales (pruebas clínicas) o bien descriptivos (estudios de caso-control, estudios de cohorte y estudios transversales). Al mismo tiempo, encontramos implícitos en los mismos enfoques estadísticos tanto bayesianos como frecuentistas, en constante oposición.

d) Estudios estructurales: consisten en un método formal para la predicción de la toxicidad de nuevas sustancias químicas a través del estudio de sus características moleculares estructurales y su relación con posibles efectos tóxicos. También se denominan SAR (*Structure Activity Relationships*) y fueron propuestos en 1976 por la EPA norteamericana cuando enumeró 17 prin-

cipios útiles para la delimitación del concepto de carcinogenicidad ligado a una sustancia. Su uso en contextos legales se encuentra muy extendido.<sup>42</sup> Los estudios estructurales surgen con la intención de solucionar las debilidades predictivas y metodológicas de los estudios *in vivo* e *in vitro*, buscando mecanismos para la estimación de los riesgos asociados con la exposición a productos químicos genotóxicos.<sup>43</sup>

Hasta aquí hemos resumido de manera extremadamente breve las cuatro grandes disciplinas a las que se recurre en un proceso de análisis de riesgos durante una polémica sobre los posibles efectos toxicológicos de una sustancia. En el próximo apartado nos enfrentaremos a las dificultades internas de cada uno de ellos al estudiar el mismo objeto material y la complejidad de aunar los resultados de los cuatro grupos con el fin de establecer relaciones inequívocas de causa-efecto.

## 5. TOXICOLOGÍA DE LA SACARINA: LA BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA

### LA SACARINA

Como advertimos en el apartado 2, el estudio de la sacarina es complejo (partiendo de la dificultad para delimitar un mismo y único objeto de estudio). Reconocemos la existencia de diversas fórmulas de la sacarina, obtenidas bajo procesos diferentes de fabricación que implicaban la incorporación, en mayor o menor medida, de impurezas de diversa índole. ¿Son realmente impurezas, tales como el ácido ortosulfobenzoico (OTS), el ortosulfobenzoato de amonio, el parasulfamil ácido benzoico o el *p*-TS, la causa de la actividad mutagénica en los experimentos? En 1979, Soltz *et al.* (según Guggenheim, 1979, p. 38) trabajaron con líneas de *Salmonella* obtenidas directamente de Bruce Ames, y concluyeron que:

[...] no es posible correlacionar la carcinogenicidad de una muestra cualquiera de sacarina con la presencia de impurezas mutagénicas por las razones que

<sup>42</sup> Remito a la bibliografía siguiente sobre casos legales: Sanders, J. (1992), *The Bendectin Litigation: A Case Study in the Life Cycle of Mass Torts*, 43; Hastings L. J. 301; Getto, Ernest J. *et al.* (1993), *The Artification of Science: The Problem of Unscientific "Scientific" Evidence*, 23 Envtl. L. Rep. 10435; Daubert v. Merrell Dow Pharmaceuticals, Inc. 113 S. Ct. 2786 (1993).

<sup>43</sup> Watson (1994), pp. 662-664. Cabe señalar que estos estudios permiten el uso de modelos matemáticos para la investigación. Ejemplo de ello es que el 2 de noviembre de 1988 el grupo de investigadores dirigidos por el doctor Antonio Brú, del Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas (CIEMAT), publicó en *Physical review* un estudio sobre un modelo para el desarrollo de tumores cerebrales en ratas, aplicando un modelo matemático de superrugosidad del que se determinó el carácter fractal. En la prensa cotidiana la disciplina fue denominada "Bioinformática" (*El País*, 11 de noviembre de 1998, p. 37, y 25 de noviembre de 1998, p. 32).

siguen a continuación: (1) el diseño y minuciosidad de los estudios sobre el cáncer difieren de forma considerable, por poner un ejemplo consideremos los estudios de generación simple y los de doble generación; (2) en muchos estudios sobre carcinogenicidad se emplearon más de un lote distinto de sacarina; (3) el alcance de los estudios de mutagenicidad de las impurezas varió de lote en lote puesto que no fue posible obtener suficiente cantidad de sacarina para confirmar los resultados iniciales con determinadas muestras.

Aunque admitían la correlación existente entre mutagenicidad y cancerogenicidad, afirmaban que la sola presencia de impurezas mutagénicas no determinaba por sí misma la aparición del cáncer (como supondría un modelo lineal *one-hit*), sino que se requeriría una amplia cantidad de éstas (es decir, en un contexto de modelo de umbral). Arnold (1983, p. 192), cita las diversas líneas de *Salmonella* empleadas por el método Ames: TA1535, TA 100, TA 1537 y TA 98.

#### ESTUDIOS IN VIVO

Si bien los estudios *in vivo* son los más extendidos y desarrollados entre las diversas agencias reguladoras del mundo, no por ello están exentos de polémica. Recordemos las avertencias de la OTA en 1977 y también que el estudio canadiense de doble generación empleado por la FDA en enero de 1977 para prohibir la sacarina fue interrumpido para introducir modificaciones en su diseño, y trabajaban con dosis elevadas de sacarina.<sup>44</sup> Los estudios de administración subaguda mostraron la inocuidad de la sacarina (Arnold, 1983), lo mismo que los reproductivos. Respecto de los estudios de toxicidad crónica, los no dietéticos reforzaron la tesis de la seguridad de la sacarina, aunque en algunos casos (como los dermales, Epstein, 1978, p. 63) parecían producir leves problemas. La técnica de implantación directa en vejiga mostró resultados contrarios a la sacarina, pero la mayor parte de los especialistas no confiaban en la utilidad, la precisión o la científicidad de esa técnica.<sup>45</sup> La in-

<sup>44</sup> El estudio había sido realizado de forma deplorable por el The Canadian Health Protection Branch. Respecto del estudio paradigmático en dosis elevadas, el LD<sub>50</sub>, se ha demostrado recientemente (Winston, 2000; Timbrell, 1995) que su precisión es poco fiable, puesto que otro estudio de análisis de los resultados en paralelo de cinco laboratorios arrojó variaciones en sus conclusiones que oscilaban entre el 266 y el 1089%. La replicabilidad pareció no ser de mucha utilidad.

<sup>45</sup> Bryan (1970); Brower (1970); Kirschstein (1974). Este último, analizando el caso desde la perspectiva histórica del ciclamato sódico, afirmó que “científicos del National Cancer Institute y de la Food and Drug Administration concluyeron que la carcinogenicidad demostrada por la implantación en la vejiga de bolitas [en el original inglés, “pellet” se refiere a pequeñas bolas de

yección peritoneal tampoco demostró la toxicidad, sola o combinada, de la sacarina (Taylor, 1968). Por lo que respecta a la intubación nasogástrica, Thorgeirsson (1993) obtiene conclusiones similares. Los estudios dietéticos se verán envueltos por la polémica de las megadosis, además de deficiencias en el análisis de los tejidos afectados.<sup>46</sup> Los estudios de generación simple, iniciados en 1951 por Fitzhug, unidos a los posteriores de Lessel (1959, 1970) y Schmähl (1980, 1984), no muestran toxicidad alguna de la sacarina.<sup>47</sup> A esto debemos sumar que un estudio con 300 ratas podía costar medio millón de dólares, durar años y ser estadísticamente insuficiente.<sup>48</sup> Estudios con primates (Sieber, 1978) confirman lo dicho.

diámetro entre 0,04 y 0,1 mm, N. del T.] no era relevante en la evaluación de los peligros asociados con los compuestos de ingesta oral" (p. 499). Al mismo tiempo, la NAS/NRC admitía en un artículo en *The Lancet* (23 de mayo de 1970) que habían "resuelto que la técnica de implantación en la vejiga no era pertinente para la evaluación de peligro carcinogénico presente en los constituyentes alimentarios" (p. 1091). Cranmer (1980) insiste en la descalificación de la técnica: "una cuestión compleja es aquella que versa sobre las grandes diferencias existentes entre las bolitas que contienen sacarina o, de ser este el caso, ciclamato. Toda la sacarina fue excretada a los 1,5 días de las bolitas de 5/32 de pulgada compuestas en la proporción de 4:1, colesterol y sacarina, respectivamente. Dicho de otro modo, la bolita compuesta únicamente por colesterol era lisa, mientras que la de colesterol y sacarina era porosa, habiendo perdido el 20% de su masa. Tampoco eran remarcables las concentraciones de sacarina, menos de 5mg, comparadas con los 100mg diarios obtenidos al alimentar al 5% con sacarina. Además, mientras por un lado se producía un incremento en la incidencia de malignidad [*Malignidad*: se trata de células cancerosas o patológicas que tienen la capacidad de diseminarse, invadir y destruir tejidos. Estas células pueden recurrir en tejidos localizados y en otros tejidos si son resistentes al tratamiento, N. del T.], por otro, la distribución de la malignidad no se mostraba diferente entre los grupos de colesterol y los de colesterol+sacarina, de modo que la supervivencia mostraba índices semejantes. El argumento según el cual la bolita de colesterol es diferente y, quizás, más irritante, puede corroborarse al analizar resultados prácticamente idénticos en la mixtura 1:4 de ciclamato en colesterol. No debería existir *a priori* una razón para esperar obtener los mismos resultados con bolitas relativamente iguales en porosidad y superficie tersa, que es justamente lo que se observó" (p. 32).

<sup>46</sup> En el año 1974, en *Safety of Saccharin and Sodium Saccharin in the Human Diet* la NAS indicó que este estudio no estaba completo debido a la falta de observación microscópica de las vejigas de las ratas empleadas durante el experimento.

<sup>47</sup> Una vez más, aparecen las críticas respecto del correcto desarrollo de los estudios. En 1979 Fukushima y Cohen publican sus resultados en el *Sweeteners Bulletin* (3-4/79), la revista de la International Sweeteners Association (ISA), la organización europea de los fabricantes y distribuidores de edulcorantes artificiales, sugiriendo delicadamente, aunque de forma clara, que "parecen existir evidencias que sugieren que los precedentes estudios de alimentación de generación simple pueden resultar inadecuados debido a una o más de las cuestiones siguientes: 1) animales insuficientes, 2) evaluación insuficiente de la vejiga urinaria, 3) evaluación citológica urinaria inadecuada, 4) edad de los animales en el momento de la iniciación del estudio", cf. Arnold (1983), p. 206.

<sup>48</sup> Voces críticas dentro del gobierno norteamericano cuestionaron la validez de los *megamouse experiments*, como el Dr. Safiotti, asesor científico del gobierno: "Personalmente, creo

La mayor parte de los estudios de doble generación continuó en la misma línea de resultados. Los estudios WARF de 1970 y los de la FDA en 1980, junto con los extremadamente exhaustivos de multigeneración de Kroes *et al.* (1977), sólo mostraron efectos nocivos cuando se trataba de dosis extremadamente altas. Los estudios teratogénicos han ofrecido igualmente resultados negativos, y los metabólicos o de farmacodisposición mostraban una vez más el desacuerdo de los expertos respecto de su validez (Arnold, 1983, p. 198).

### ESTUDIOS IN VITRO

Hemos indicado anteriormente que la técnica Ames recibió gran apoyo por parte de las industrias y de algunas agencias reguladoras debido a su aporte de datos positivos para las sustancias químicas sintéticas, y la acusación, por el contrario, a muchas de ellas de naturales.<sup>49</sup> Pero no todo el mundo compartía la confianza en esta técnica, como el reputado Cranmer (1980, p. 23): “Hoy en día, los estudios de breve duración no pueden ser empleados para definir un carcinógeno. Los resultados ‘positivos’ obtenidos en estos tipos

que algunos intentos relativos a la problemática de la identificación de un ‘umbral seguro’ para los carcinógenos se encuentran económica y científicamente infundados. Tengo en mente algunas propuestas para analizar dosis graduadas de un carcinógeno, descendiendo hasta dosis extremadamente bajas, tales como aquellas a las que la población humana puede estar expuesta a través de los residuos presentes en los alimentos. Con tal de detectar posibles incidencias bajas de tumores, un estudio tal debería utilizar una gran cantidad de ratones, del orden de la magnitud de 100.000 ratones por experimento (el “‘megamouse’ experiment” [o experimento con gran cantidad de ratones, ‘mega experimento con ratones’]). Esta línea de investigación parece asumir que un estudio como el propuesto revelaría la existencia de una dosis de umbral bajo la cual un carcinógeno no es efectivo y que, por lo tanto, podemos identificar de este modo una ‘dosis segura’. Hoy en día, no disponemos de ninguna base científica para asumir que semejante ‘megaexperimento con ratones’ confirmaría que puede determinarse la falta de umbral. Pero permítámonos suponer que los resultados mostraran una falta de respuesta mensurable tumorigénica bajo cierto nivel de dosis en el conjunto establecido de condiciones experimentales y para el carcinógeno simple bajo test. Con tal de fundamentar cualquier generalización para las extrapolaciones de seguridad en semejante hipotético objetivo, deberíamos confirmarlo y ampliarlo de modo que incluyera otros carcinógenos y otras condiciones experimentales, como la variaciones en la dieta, la edad de los animales, su sexo, etc. Cada uno de estos experimentos debería remitir a su turno a otros megaexperimentos con ratones” (Verrett, 1974, pp. 113-114). No obstante, el doctor Safiotti se posicionó en favor de la controvertida técnica de implantación de bolas. La crítica constante no favoreció la resolución de la controversia. En la dirección contraria a los “megamouse experiments” encontramos el desarrollo y uso de técnicas como el “micro-PET” por parte del Laboratorio de Imagen Molecular inaugurado recientemente en Barcelona, un aparato que permite utilizar múltiples veces un mismo animal, con el ahorro implícito de animales sacrificados y de tiempo invertido.

<sup>49</sup> El test Ames aplicado a alimentos naturales de uso cotidiano ofreció resultados realmente paradójicos: el café, muchos vegetales, el vino, la vitamina D, los champiñones o la mezcla de huevo y leche ¡eran cancerígenos! El 15 de abril de 1977, en su *Federal Register* la FDA

de experimentos pueden, no obstante, indicar la necesidad de una experimentación dilatada de los compuestos en los bioensayos animales a largo plazo". La simple disparidad en la atribución del valor epistémico para esta técnica de investigación contribuye una vez más al aumento de la complejidad en el proceso de resolución de la controversia. Si a ello sumamos que "debido a la relativa insensitividad y a otras limitaciones de los bioensayos animales y de los estudios epidemiológicos, los resultados 'negativos' no excluyen por sí mismos de forma absoluta el posible potencial carcinogénico del compuesto estudiado en los humanos" (*ibid.*), la crítica adquiere un matiz amargo. Pero el test Ames tenía que competir con otro test desarrollado por el National Toxicology Program entre 1976 y 1985. Tennant *et al.* (1987) estudiaron con este método diversas sustancias y hallaron que los resultados relativos a 73 de ellas diferían sustancialmente de los del test Ames. Las críticas al método Ames arreciaron, llegando incluso al punto de que en 1978 Samuel Epstein enumeró seis puntos según los cuales la técnica demostraba su falta de fiabilidad.<sup>50</sup> Un año más tarde, Schlatter concluía:

publicó argumentos en contra de esta "*popular misconception*" que emergía: no todo es cancerígeno. Al mismo tiempo, la agencia veía cómo su credibilidad científica se desdibujaba entre el tejido social. Rhein (1977), p. 107; Wildavsky (1997); Cranmer (1970); Gass y Alaben (1977); Nelson *et al.* (1954). Incluso el 14 noviembre de 2001, el American Council on Science and Health colgaba en red un cínico texto de defensa de la industria química mediante la especificación de los cancerígenos presentes en la típica comida de celebración norteamericana. Una muestra: "El ágape festivo tradicional americano, que habitualmente incluye sopa de setas, pavo asado, patatas, ensalada verde, fruta y pastel de calabaza, es en realidad un festín químico de toxinas y carcinógenos –todo ello cortesía de la Madre Naturaleza–". Enumero también la sección del menú referida a los postres: "POSTRES. Pastel de calabaza (Benzo(a)pyrene, coumarin, methyl eugenol, safrole); Pastel de manzana (acetaldehyde, caffeic acid, coumarin, estragole, ethyl alcohol, methyl eugenol, quercetin glycosides, safrole)". Pueden consultarlo en <[http://www.acsh.org/publications/pubID.103/pub\\_detail.asp](http://www.acsh.org/publications/pubID.103/pub_detail.asp)>.

<sup>50</sup> 1) "el test Ames produce resultados positivos (denominados 'falsos positivos') de varias sustancias no cancerígenas, tales como las sales de hierro y la vitamina C", 2) "no detecta diversas clases fundamentales de carcinógenos ('falsos negativos'). Éstos incluyen metales pesados; un amplio grupo de carcinógenos activados por enzimas intestinales antes que por las del hígado, como la cicasina y los ciclamatos; carcinógenos de la clase del cloroformo y un tipo mayor de pesticidas organoclorados carcinogénicos, como la dieldrina y el heptacloro", 3) "las correlaciones entre efectos mutagénicos en los experimentos y la carcinogenicidad son menos buenas que el habitualmente exigido 90%, descendiendo hasta el 63% para grupos determinados de compuestos", 4) "el test se ha vuelto más y más complejo desde el momento en el que más tipos de sistemas de activación del hígado han tenido que ser incorporados con tal de disminuir los falsos negativos. Tales sistemas de activación resultan de tan compleja estandarización y reproducción que el test ya no puede considerarse como una simple investigación de rutina", 5) "el test sólo detecta daño genético a nivel del gen, pero no puede detectar mutaciones cromosómicas, que están consideradas como las implicadas en el cáncer, así como en otras enfermedades humanas", 6) "diversos tipos de interacciones biológicas moleculares con el ADN parecen estar

[...] tras muchos años de controversia acalorada sobre la utilidad del famoso test Ames, se considera generalmente aceptado el hecho de que los tests de mutación en microorganismos están bien diseñados para la detección de cierta propiedad de una sustancia química que la lleve a producir mutaciones, e incluso tumores, *si las condiciones en el ser humano son similares a aquellas presentes en los sistemas de microbios* (la cursiva es mía) (Guggenheim, 1979, p. 58).

Aparece otra vez el problema de la extrapolación entre especies diversas. Debemos agregar que los estudios *in vitro* no mostraron resultados de toxicidad positiva para la sacarina.

#### **ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS**

Aunque es cierto que los estudios epidemiológicos son los más próximos a la actividad real de los seres humanos, su eficacia en el ámbito de las enfermedades crónicas como el cáncer no parece ser demasiado alta (Epstein, 1979, p. 38). Además, en este tipo de estudios pueden existir muchos *biases* peligrosos, como reconocía abiertamente la NAS (1979).<sup>51</sup> En el caso de la sacarina los epidemiólogos tenían un punto a su favor: un lapso temporal próximo al siglo, una situación pocas veces existente. Tanto en los estudios de caso-control (Kline, 1978; Morgan, 1985; Howe, 1977; Wynder, 1980; Morrison 1982), de cohorte (Epstein, 1978) o transversales (Arnold, 1983) no mostraron una relación directa entre ingesta de sacarina y desarrollo de cáncer de vejiga.

#### **ESTUDIOS ESTRUCTURALES**

Los estudios SAR fueron criticados en su momento, cuando se afirmó que “los principios varían de lo inocuo hasta lo absurdo [...] como informe médico-científico, los principios de la EPA son tan útiles como lo sería una ley que prohibiera el cáncer u otra que redondeara Pi a 3”, según el editorial de *The Lancet* (1976), 13 de marzo, p. 571. No fueron tenidos en cuenta durante la polémica, ya que se prefirió confiar en estudios *in vivo* (primero: bioensayos y epidemiológicos) o *in vitro* (segundo).

implicadas en sus efectos en el test Ames y en sus efectos carcinogénicos en la piel de los ratones” (pp. 70-71).

<sup>51</sup> Uno de ellos, el disponer de una población en estudio demasiado limitada como para poder defender conclusiones definitivas. “Debido al extremadamente limitado número de pacientes estudiados, así como a los efectos de confusión del tabaco, los casos aportados por Grasset y Barkin proporcionan evidencias interesantes, pero que están lejos de ser conclusivas respecto del potencial carcinogénico de la sacarina y el ciclamato”, Arnold (1983), p. 235.

### CUESTIONES GENERALES

Una consideración aparte merece la polémica en torno de las grandes divergencias nacionales en los procesos de análisis de riesgos, presentes en todos los niveles. Si bien podemos hablar de la existencia en Europa de un modelo confidencial, centralista y cerrado que impide la discusión pública de los datos disponibles, en los Estados Unidos, por el contrario, advertimos un sistema adversarial y abierto, que existe gracias a la U.S. Freedom of Information Act (FOIA), aprobada en 1966, que exige que los datos generados en los experimentos de las agencias reguladoras sean de dominio público.<sup>52</sup> Pero aunque podríamos decidir que en el fondo estas divergencias apelan a modelos de gestión de la actividad científica y de las decisiones políticas consecuentes, el problema se acentúa cuando se advierte que en los aspectos eminentemente científicos las diferencias son profundas. Por ejemplo, tenemos constancia de la priorización de determinadas disciplinas científicas dentro del proceso de análisis de riesgos en función de criterios locales, como la preferencia de las autoridades británicas por los estudios epidemioló-

<sup>52</sup> Jasanoff (1997) indica las características de “abierto, adversarial, formal, legalista” para los Estados Unidos y “cerrado, cooperativo, informal, consensual” para Europa. La misma autora (en 1991a, p. 29) expone de forma turbadora: “Las comparaciones entre países han contribuido a la identificación de factores institucionales, políticos y culturales que condicionan el uso del conocimiento científico por parte de la persona que debe decidir [...]. Como consecuencia de ello, no resulta infrecuente encontrar gestores que interpretan la misma información científica de formas diversas en países diferentes”. Incluso de producen situaciones grotescas y dañinas para los procesos de regulación de riesgos, como los detallados por Vogel (1992): “El mismo año en que el Japón liberalizó sus regulaciones respecto de la experimentación de sustancias químicas y de equipamiento médico, surgió otra polémica comercial, esta vez relacionada con los esquies. El gobierno japonés auguró que, debido a que su nieve era diferente de la que se podía encontrar en Occidente –ellos sostenían que era más húmeda– los estándares europeos y norteamericanos para esquies eran del todo inapropiados para el Japón (un argumento análogo fue formulado dos años más tarde por un ministro japonés de agricultura al explicar que el pueblo japonés era incapaz de comer mucha carne de vaca debido a que sus intestinos eran más largos que los de los extranjeros). Por consiguiente, la Asociación de Consumidores de Productos Seguros, un grupo industrial privado, diseñó un nuevo conjunto de estándares para los equipos de esquí, cuyo objetivo era reducir la presencia de competidores extranjeros en el mercado del esquí japonés, que en aquellos momentos llegaba al 50% del total. Las acaloradas réplicas de los fabricantes norteamericanos y europeos consiguieron que el MITI invitara a representantes del American Foreign Commercial Service a un encuentro. Una vez allí, los oficiales del MITI justificaron la necesidad por parte del gobierno japonés del mantenimiento de estándares propios de seguridad para los esquies debido a la especial actividad geotermal del Japón. Los representantes norteamericanos replicaron entonces: ‘¿No procede la nieve básicamente del agua evaporada de los océanos? ¿No fueron dejados atrás los minerales al evaporarse el agua? ¿Las impurezas de la nieve no proceden básicamente de la polución ambiental, algo relativamente homogéneo a lo largo de las naciones industrializadas del Norte como el Japón, los Estados Unidos o la Europa Occidental?’” (pp. 144-145). Sorprendente.

gicos, mientras que las francesas y las alemanas habían optado históricamente por los estudios animales *in vivo*.<sup>53</sup>

Por otra parte, nadie puede estar completamente seguro del proceso correcto del *peer review* de las revistas más prestigiosas, puesto que las mismas reconocen que están fuertemente presionadas por la industria (especialmente, por la farmacéutica), y que los estudios privados no siempre consiguen una transparencia suficiente. Hay espacio para el maquillaje de datos y para la omisión de los resultados eventualmente adversos.<sup>54</sup> Resulta curioso advertir que en los estudios los resultados difieren considerablemente en función del tipo de experto implicado, puesto que “expertos diferentes manifestarán divergencias en las creencias previas de los estudios de sensibilidad, importantes para evaluar los efectos de las distribuciones posteriores de tales diferencias”, según Lilford y Braunholz (1996, p. 603). Al fin y al cabo, los investigadores viven del sueldo que obtienen a través de su actividad investigadora, y en el caso del análisis de riesgos los márgenes de interpretación son lo suficientemente amplios como para permitir defender posiciones diversas. Curiosamente, durante la polémica contra el ciclamato que acabó afectando a la sacarina (bajo la misma acusación), los estudios financiados por la International Sugar Research Foundation mostraban efectos tóxicos suficientes, mientras que los realizados por los productores de este edulcorante obtenían las conclusiones opuestas.<sup>55</sup> ¿Quiero decir con ello que todos

<sup>53</sup> Brickman *et al.* (1985). Si bien la mayor parte de los países consideran que mutagenicidad equivale a carcinogenicidad, las desavenencias aparecen cuando es necesario indicar qué número de este tipo de experimentos debemos realizar para obtener una evidencia. Europa y los Estados Unidos manifiestan una divergencia considerable. Hasta el año 1985, según Brickman *et al.* (1985), los Estados Unidos requerían 12 tipos de tests con tal de minimizar los falsos positivos y negativos, siguiendo tres fases (sistemas bacteriales, células de mamíferos en cultivo y sistemas *in vivo* de animales), mientras que en Europa se seguía el “step-sequence approach”, con dos tests iniciales de base (uno bacteriológico y otro no) y dos tests verificacionales. Para estos autores, “la decisión de la Comunidad Europea de exigir sólo dos estudios de mutagenicidad para el ‘experimento básico’, por ejemplo, representó una victoria de los argumentos de reducción de costes sobre las propuestas de minimización del número de falsos negativos” (p. 196). Cuestiones simplemente presupuestarias pueden modificar el tipo de ciencia a seguir y la regulación final.

<sup>54</sup> La noticia de las doce revistas apareció en el diario *El País* el fatídico día del 11 de septiembre de 2001, en la página 25, con el título: “Las revistas médicas de los Estados Unidos acusan a la industria de desvirtuar los ensayos de medicamentos”.

<sup>55</sup> Pitkin (1970); Stone (1971); Drasar (1971); Renwick (1972) por parte del ISRF, y Wallace (1970), y Brusick (1989) por parte de los Abbott Laboratories y el Calorie Control Council, la organización internacional de fabricantes de edulcorantes artificiales. La multinacional Bayer también presionó en favor del ciclamato y su mezcla con sacarina (dando por supuesto que la sacarina era una sustancia inocua) (Lorke, 1969, 1973; Löser, 1977; Herbold, 1981), y otro tanto ocurrió con la International Sweeteners Association (Renwick, 1996; Price, 1996).

los científicos son mercenarios? En ningún caso desearía que se extrajera conclusión semejante o aproximada de mis palabras, aunque debemos reconocer que la capacidad de financiación de proyectos universitarios por parte de la industria introduce la posibilidad de que ésta misma seleccione los candidatos a obtener financiación, con lo cual logran la continuidad del trabajo de científicos próximos a sus intereses.<sup>56</sup>

Paso por alto la polémica en torno de la disputa paralela dentro de la controversia entre bayesianos y frequentistas debido a que la polémica estaba centrada en los estudios empíricos más que en los modelos de interpretación de los datos, aunque debo indicar que la discusión en este aspecto también fue dura.<sup>57</sup> Asimismo, las discusiones sobre el tipo de personal bien forma-

<sup>56</sup> Durante la polémica de la sacarina, el CCC, por ejemplo, recurrió a un estudio de bioensayo con chimpancés que demostraba la inexistencia de efectos negativos de la misma en aquéllos. El estudio había sido realizado por uno de los pioneros en estudios de toxicidad química, el doctor Frederick Coulston, del Albany Medical College, quien mantenía sus investigaciones financiada a partes iguales por la industria privada y los fondos federales. Coulston había sido también un importante opositor de la Delaney Clause (Rhein, 1977, p. 51). Encontramos también un caso del poder de la industria sobre las propias agencias reguladoras, en lo referente a la revisión científica de sus resultados, en la polémica entre Medtronic y la FDA sobre los resultados de los estudios de seguridad del medicamento ArneuRx (que ofrece 200 millones de dólares anuales de beneficio). Ante la duda de un grupo de científicos de la FDA, Medtronic replicó y consiguió desestimar las objeciones de manera algo dudosa. Véase *The Wall Street Journal Europe*, Saturday/Sunday, 9 y 11 de julio de 2004, en portada y página A9, columna 3.

<sup>57</sup> Lave (1988); Lilford y Braunholz (1996); Havender (1983). Sólo a modo de ejemplo remito a las palabras emitidas durante la polémica por el presidente del Executive Committee of the Biopharmaceutical Section of the American Statistical Association, C. R. Buncher, en carta al comisario de la FDA, J. E. Goyan: “Somos conscientes de la completa confusión acerca de nuestra metodología profesional [...] muchos de los informes publicados son extremadamente falaces [...] el concepto expresado [referente a la interpretación de los valores-*p*] es ajeno a todo lo que se enseña en la profesión estadística [...] le recomendamos encarecidamente que disponga de profesionales adecuados que preparen un nuevo informe que exprese correctamente los principios estadísticos implícitos en esta cuestión. Este nuevo informe resulta fundamental con tal de evitar la ridiculización de científicos reconocidos [...] CONSIDERAMOS QUE DEBE PUBLICARSE UNA REVISIÓN EN EL REGISTRO FEDERAL EN TANTO QUE CORRECCIÓN” (Havender, 1983, p. 27). Todo comenzó cuando Goyan afirmó que un valor-*p* de 0'05 no era tan diferente al de 0'06 o 0'02. Aquí cabe añadir el especial papel que juegan las agencias reguladoras, como opinó la EPA en la controversia del herbicida 2,4,5-T: “Los peticionantes exigen confiar únicamente en los hechos científicos, bajo la evidencia que las técnicas científicas reputadas certifican como cierta. Habitualmente, un científico no certificará una evidencia a no ser que la probabilidad de error, ajustada por los cálculos estadísticos clásicos, sea menor que el 5%. Es decir, un hecho científico requiere por lo menos un 95% cierto. [...] Las agencias no están limitadas por los hechos científicos, por certidumbres del 95%. Más bien, tienen los mismos poderes de elección que un jurado, particularmente cuando, como en este caso, están implicadas en la creación de leyes”. Cf. Jasenoff (1994), p. 51.

do para la realización de los diversos niveles de experimentos no se vio libre de disputa.<sup>58</sup> El clásico problema de los expertos: ¿quién lo es?

## 6. ¿COMBINANDO EVIDENCIAS? CONCLUSIONES FINALES

Hemos visto en el punto anterior que si bien existen muchas disciplinas implicadas en la investigación toxicológica, nos encontramos ante serias dificultades para la consecución unificada de conclusiones científicas finales a partir de los datos aportados por todas ellas. Morrison (1980, p. 541) resume esta situación de manera magistral: “la evidencia disponible es consistente con un amplio número de interpretaciones”.

Divergencias nacionales en el papel y en el peso de ciertas prácticas complican aun más la situación. Intentando poner un orden en la polémica, Jasenoff (1991b) ha resumido la situación en la *Paradox of Risk-Assessment*, que consta de dos partes: 1) las diferencias legales, culturales e institucionales de cada Estado provocan diferencias sustanciales en el tipo y los resultados de la evaluación de riesgos; 2) paradójicamente, las decisiones pertenecientes al nivel de la gestión de riesgos en el ámbito transnacional acaban siendo más homogéneas que las referentes a la investigación científica.

A ello debemos sumar la cantidad de problemas internos de la investigación científica sobre la sacarina: la delimitación de la sustancia (y sus impurezas), la elección de modelos correctos y suficientes en número, la extrapolación entre especies y entre dosis altas a bajas, los modelos estadísticos, el diseño de los experimentos, los resultados dispares aparecidos tanto en el interior de disciplinas semejantes como entre disciplinas diferentes.

Parecería correcto, por tanto, abogar por una visión relativista de la metodología toxicológica según la cual no habría orden ni concierto, en la que el proceso científico se adapta perfectamente a la sentencia feyerabendiana del *anything goes*. Nada más lejos de mi intención. Lo que demuestra mi artículo es que el proyecto científico es un conjunto de métodos, normas, reglas y especialistas que se encuentran insertados en contextos económicos,

<sup>58</sup> Aunque existan Good Laboratory Practices (GLP), no siempre son fáciles de cumplir. Por ejemplo, Ross *et al.* (1998) criticaron que en la polémica sobre el cáncer de vejiga las tareas diseñadas para patólogos acabaran siendo realizadas en su mayor parte por “necropsy technicians” (técnicos en necropsia): “las observaciones realizadas por agentes con este nivel de experiencia [se refiere a los técnicos en necropsias] se encuentran limitadas de forma generalizada a la terminología descriptiva; mientras, la interpretación de los cambios en el tejido descriptos son adscriptas al patólogo profesional” (p. 20). Ross concluía que muchos conflictos de interpretación final de los resultados experimentales se debían a divergencias entre: “1) el nivel de formación y soporte profesional del personal implicado en la generación e interpretación de los datos, y 2) los paradigmas de recolección e interpretación de los datos” (p. 23).

sociales y políticos que, si bien no constituyen la propia actividad científica, la determinan y la modelan. Los factores epistémicos se encuentran condicionados por los no-epistémicos. Y podemos, y debemos, diferenciar entre dichos ámbitos, entre lo científico y lo social, puesto que sin esta diferencia no tendría sentido intentar hablar de “ciencia” o de “sociedad”. El modelo de análisis de riesgos del NRC de 1983 intentó separar taxativamente entre hechos (ciencia) y valores (sociedad) sin demasiado éxito, puesto que la propia organización aportó modelos más ricos de análisis de riesgos (1989, 1996) en los que la sociedad y los gestores políticos interactuaban con mayor fluidez e intensidad con investigadores y evaluadores científicos. Pero el ciudadano de a pie no es un toxicólogo. Lo que ha cambiado es la manera según la cual el ciudadano puede interferir en el modo de realización de los experimentos (es el caso de los defensores de los animales en Europa, que en 2004 consiguieron que los protocolos toxicológicos adoptaran tests de corta duración con microorganismos en lugar de bioensayos animales) o de la existencia de los mismos (debido al retiro o la concesión de subvenciones, bajo presión popular de tipo ético). Las asociaciones de diabéticos presionaron lo suficiente como para que los resultados toxicológicos fueran puestos en duda y para que antes de prohibir la sacarina se exigieran mayores evidencias, que no llegaron hasta pasados 33 años de debates intensos. Hemos de reconocer que por lo que respecta al caso de la sacarina la clausura de la controversia (o de las controversias) no resultó clara. Motivos variopintos propiciaron la clausura epistémica, la procedural, la de muerte natural, la de consenso social, la mimética...<sup>59</sup>

En una polémica toxicológica, como en la mayor parte de las disciplinas científicas, no hay un caso, sino múltiples y concéntricos problemas que se entrecruzan y colisionan durante el transcurso de las investigaciones. En el caso de la sacarina, hemos visto que no existe un metanivel de análisis que permita considerar los resultados de una de las cuatro aproximaciones (bioensayos, tests de corta duración, epidemiología, estudios estructurales) como superiores a los de las demás. Tampoco en lo relativo al papel decisivo de investigadores, gestores o público crítico, ni existió un acuerdo explícito a las virtudes experimentales de los diversos métodos dentro de cada disciplina (por divergencia entre las reacciones en el laboratorio de especies animales o las diversas técnicas, como la de la implantación quirúrgica de bolas o el test Ames). También existía el problema de la extrapolación entre especies, el de las (mega) dosis y vías de aplicación o el de la significación

<sup>59</sup> Remito a mi trabajo de tesis doctoral sobre dinámica de controversias científicas: Vallverdú (2002).

estadística en función de la cantidad de animales utilizados en los estudios. Además, si de lo que se trataba era de conocer la relación causal entre la ingesta de sacarina y el cáncer, los propios modelos de explicación del cáncer variaron durante la disputa (del *one-hit* a la hipótesis *two-step*, además del debate entre su origen natural o artificial). Si la afirmación de la naturaleza de un objeto depende del consenso acerca de la identidad del objeto, los métodos analizados para estudiarlo y las concepciones acerca de la forma de interactuar de nuestro objeto con otros, puede entenderse que existieran múltiples debates en torno de la sacarina.

Se requieren muchas clausuras de polémicas para obtener un resultado final satisfactorio, por ejemplo sobre la naturaleza del cáncer, el valor del test Ames, los modelos de causalidad, el consenso sobre particularidades estadísticas del caso, la pertinencia de las extrapolaciones o el diseño de protocolos experimentales correctos.

Por ello, y ante lo expuesto en el artículo, no dejan de asombrarme visiones reduccionistas y limitadas sobre el caso de la sacarina como las de Salmon (1990, p. 182), Giere (1991, cap. 7), o Mayo (1996, p. 124), todas ellas centradas únicamente en los aspectos estadísticos de la evaluación de la sacarina, defendiendo la idea de la resolución final del problema ante un mejor muestreo y el aumento de la población experimental. Ya hemos visto que éste es simplemente uno de los momentos de la investigación toxicológica. Es demasiado arriesgado reducir una rica polémica de 100 años a una mera discusión de números o a una supuesta confrontación entre bayesianos y frequentistas. La controversia científica es mucho más compleja que su reducción al apartado estadístico: implica múltiples disciplinas, tipos de expertos, organizaciones de investigación y concepciones acerca de la naturaleza.

Por ello, mi conclusión consiste en afirmar que los valores epistémicos se encuentran condicionados por factores no-epistémicos, y que la consecución de evidencia, lejos de constituir un mero pacto social, requiere no obstante el consenso por lo que se refiere a las metodologías de investigación, los aspectos formativos y epistémicos generales o la evaluación de los resultados, y estos aspectos de la investigación científica remiten a factores económicos, de tradición científica, éticos... La elaborada delimitación del caso seguido en este artículo refrenda lo expuesto.

En los procesos de tomas de decisiones requerimos algo más que conocimiento científico, puesto que éste es limitado y, frecuentemente, contradictorio. Necesitamos alguna representación de valores,<sup>60</sup> una axiología de la decisión científica (Laudan, 1984; Lafuente, 2001; Echeverría, 2002; Rescher,

<sup>60</sup> Giere, en Mayo *et al.* (1991), p. 184.

1999; Solís, 1994), que nos permita una decisión final de mayor peso correc-tamente consensuada. La complejidad en la consecución de la causalidad no debe arrojarnos a la duda perpetua, como la del asno de Buridán. Hay ele-mentos epistémicos suficientes para tomar decisiones sobre sucesos –aparen-temente– causales, aunque debemos revisar a fondo el ámbito y los límites de lo epistémico. Para no sucumbir al escepticismo, para no ser cegados por un realismo exacerbado, sin caer en las simplistas y oportunistas tesis del Progra-ma Fuerte de la Escuela de Edimburgo (recuerden su falta de coherencia al no aplicarse ellos mismos el 4º principio fundacional: la reflexividad), debemos no obstante remarcar el carácter social y temporalmente limitado de la activi-dad científica. Una concepción evolutiva de la epistemología científica –que incluya los avances de las ciencias cognitivas– y de la axiología implícita (Vall-verdú, 2000) nos acerca a la realidad de la ciencia al mismo tiempo que justi-fica sus errores y sus limitaciones e, incluso, explica mejor sus éxitos.

La sacarina no es cancerígena o, por lo menos, ya nadie lo discute. Las con-troversias sobre sus propiedades han sido clausuradas de modos distin-tos en los principales espacios de debate: Europa y los Estados Unidos. Pe-ro si bien el parecer de las agencias reguladoras sobre la inocuidad de la sacarina han acabado asemejándose (en clausuras de argumentos determi-nantes), los problemas metodológicos aparecidos durante su transcurso han com-plicado el desarrollo de la evaluación de riesgos y han mostrado que el acuerdo completo pasa por la necesidad de crear métodos e instituciones de in-vestigación unificados. Por lo menos, no habrá voces discordantes. La re-gularización estabiliza pero elimina la diversidad. Cada nuevo valor modifi-ca otro, y la historia de la ciencia continúa más allá de nuestras palabras, ne-cesarias para su misma comprensión.

## BIBLIOGRAFÍA

- Amberger-Lahrmann, M. y Schmähl, D. (eds.) (1987), *Gifte. Geschichte der Toxikologie*, Heidelberg, Springer Verlag.
- Ames, Bruce N. (1983, septiembre), “Dietary carcinogens and Anticarcinogens”, *Science* 221, pp. 1256-1264.
- Ames, Bruce N. *et al.* (1990, agosto), “Too Many Rodent Carcinogens: Mitogenesis Increases Mutagenesis”, *Science* 249, pp. 970-971.
- Arnold, D. *et al.* (1983), “Saccharin: A toxicological and Historical Perspective”, *Toxicology* 27, Irlanda, pp. 179-256.
- Bensaude-Vincent, Bernadette *et al.* (1993), *Histoire de la chimie*, París, La Découverte.

- Beyer, Oskar (1918), *Ueber der Kontrolle und Herstellung von Saccharin*, Zürich, Rascher & Cie Verlag.
- Brower, L. P. (1970, septiembre), "Sodium Cyclamate and Bladder Carcinoma", *Science* 170, p. 558.
- Bryan, George (1970), "Production of Urinary Bladder carcinomas in Mice by Sodium Saccharin", *Science* 168, pp. 1238-1240.
- Brickman, R. *et al.* (1985), *Controlling Chemicals. The Politics of Regulation in Europe and the United States*, Cornell University Press.
- Brusick, D. *et al.* (1989), "Assessment of the Genotoxicity of Calcium Cyclamate and Cyclohexylamine", *Environmental and Molecular Mutagenesis* 14, pp. 188-199.
- Cairns, John (1981), *Cáncer: Ciencia y sociedad*, BCN, Reverté.
- Carlson A. J. *et al.* (1923), "Studies on the physiological action of saccharin", *Journal of metabolic Research* 3, p. 451.
- Chicote, César (1897), *Alimentos y bebidas. Investigación de sus alteraciones y falsificaciones*, Madrid, Ricardo Fé.
- Crammer, B. (1970, septiembre) "Cyclamates", *Chemistry in Britain*, Reino Unido 6(9), p. 402.
- Crammer, Morris F. (1980), *Saccharin. A Report*, USA, American Drug research Institute, Inc.
- Downs, T. D. *et al.* (1982), "Influence of repair processes on dose-response models", *Drug and Metabolism Reviews* 13, pp. 839-852.
- Drasar, B. S. *et al.* (1972), "The Role of the Gut Flora in the Metabolism of Cyclamate", *Biochemical Journal* 129, pp. 881-890.
- Engelhardt, H. y Tristam Jr. *et al.* (eds.) (1987), *Scientific Controversies (Case studies in the resolution and closure of disputes in science and technology)*, Cambridge University Press.
- Epstein, Samuel S. (1978), *The Politics of Cancer*, Sierra Club Books.
- Fantus B. *et al.* (1923), "Saccharin feeding of rats", *Journal of the American Pharmaceutical Association* 12, p. 318.
- Faro, J. C. (1994), *La Ciencia de la Nutrición en el siglo XIX*, Zaragoza, Universidad de Zaragoza (tesis doctoral).
- Fitzhug, O. G. *et al.* (1951), "A Comparison of the Chronic Toxicities of Synthetic Sweetening Agents", *Journal of the American Pharmaceutical Association* 40(2), pp. 583-586.
- Gass, G.H. y Alaben, W. (1977), "Preliminary Report on the Carcinogenic Dose

- Response Curve to Oral Vitamin D2”, *IRCS Medical Science* 5, p. 477.
- Giere, Ronald N. (1991), *Understanding Scientific Reasoning*, Holt, Rinehart and Winston, Inc.
- Grandmougin, Eugène (1919), *L'Essor des Industries Chimiques en France*, París, Dunod.
- Guggenheim, B. (ed.) (1979), *Health and Sugar Substitutes*, Suiza, Walter Hauri.
- Herbold, B. A. (1981), “Studies to evaluate artificial sweeteners, especially Remsen-Fahlberg saccharin, and their possible impurities, for potential mutagenicity by the Salmonella/mammalian liver microsome test”, *Mutation Research* 90, Amsterdam, pp. 365-372.
- Howe, G. R. et al. (1977, 17 de septiembre), “Artificial Sweeteners and Human Bladder Cancer”, *The Lancet*, Reino Unido, pp. 578-581.
- Inhorn, S. L. et al. (1969, noviembre), “Cyclamate Ban”, *Science*, vol. 166, Nº 3906, pp. 685-686.
- Jagnaux, Raoul (1891), *Histoire de la Chimie*, París, Baudry et Cie., t. 2.
- Jasanoff, Sheila (1991a), “Acceptable Evidence in a Pluralistic Society”, Mayo, D. G. (ed.), *Acceptable Evidence: Science and Values in Risk Management*, Reino Unido, Oxford University Press, pp. 29-47.
- (1991b), “Cross-National Differences in Policy Implementation”, *Evaluation Review* 15(1), pp. 103-119.
  - (1994 [1990]), *The Fifth Branch*, Harvard University Press.
  - (1997), “Civilization and Madness: The Great BSE Scare of 1996”, *Public Understanding of Science*, vol. 6, Reino Unido, pp. 221-232.
- Kirschstein, R. L. (1974), “Cyclamates”, *Human Pathology* 5(4), pp. 498-450.
- Kline, J. et al. (1978, March 15th), “Spontaneous abortion and the use of sugar substitutes (saccharin)”, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, pp. 708-711.
- Knasmüller, S., Schwab, C. y Parzefall, W. (2001), “Kanzerogene un gentoxische Substanzen in Lebensmitteln und natürliche Protektionsmechanismen”, *J. Ernährungsmed* 1, pp. 5-16.
- Kojima, S. et al. (1966a), “Studies on Synthetic Sweetening Agents. VI. Absorption and Excretion of Sodium Cyclamate”, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 14(9), Japón, pp. 959-965.
- (1966b), “Studies on Synthetic Sweetening agents. VII. Absorption and Excretion of Sodium Cyclamate” (2), *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 14(9), Japón, pp. 965-971.

- (1966c), “Studies on Synthetic Sweetening Agents. VII. Cyclohexylamine, a Metabolite of Sodium Cyclamate”, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 14(9), Japón, pp. 971-974.
- (1968), “Studies on Synthetic Sweetening Agents. XIII. Metabolism of Sodium Cyclamate (2). Detection of Sodium Cyclamate in Rabbit and Rat by Gas-Liquid Chromatography”, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 16(9), Japón, pp. 1851-1854.
- Kroes, R. et al. (1977), “Long-term toxicity and reproduction study (including a teratogenicity study) with cyclamate, saccharin and cyclohexylamine”, *Toxicology* 8, Holanda, pp. 285-300.
- Lessel, B. (1959), “A Two-Year Trial on Saccharin for Carcinogenic Activity”, estudio no publicado N° 1014, por la Biological Division de la Boots Pure Drug Co. Ltd., Nottingham, Inglaterra.
- (1970), “Carcinogenic and teratogenic aspects of saccharin”, *SOS/70 Proceedings Third International Congress, Food Science and Technology*, Washington, p. 764.
- Lilford, R. L. y Brauholtz, D. (1996, 7 de septiembre), “For Debate: The statistical basis of public policy: a paradigm shift is overdue”, *British Medical Journal* 313, pp. 603-607.
- Lorke, D. (1969, junio), “Untersuchungen von Cyclamat und Saccharin auf embryotoxische und teratogene Wirkung an der Maus”, *Arzneimittelforschung* 19(6), Alemania, pp. 920-922.
- (1973), “Untersuchung von Cyclamat auf mutagene Wirkung im Dominant-lethal-Test an der Maus”, *Humangenetik* 18, Alemania, pp. 165-170.
- Löser, E. (1977), “Subchronische toxicologische Untersuchungen mit Cyclamat-Na an Hunden”, *Arzneimittelforschung*, 27(I), 1, Alemania, pp. 128-131.
- Mayo, Deborah G. y Hollander, Rachelle D. et al. (eds) (1991), *Acceptable evidence: science and values in risk management*, Oxford University Press.
- Mayo, Deborah G. (1996), *Error and the growth of experimental knowledge*, The University of Chicago Press.
- Merki, Christoph Maria (1993), *Zucker gegen Saccharin. Zur Geschichte der künstlichen Süßstoffe*, Alemania, Campus Verlag.
- Miller, Catherine Gibbs (1980, marzo), *Decisionmaking and the Use of Technical Information at the U.S. Environmental Protection Agency*, tesis de doctorado, Harvard University.
- Molinari, Héctor (1923), *Química general y aplicada a la industria II*, Barcelona, Gustavo Gili.
- Morgan, R. W. et al. (1985), “A review of epidemiological studies on artificial sweeteners and bladder cancer”, *Food and Chemical Toxicology* 23(4/5), pp. 529-533.

- Morrison, A.S. *et al.* (1980, marzo), "Artificial Sweeteners and Cancer of the Lower urinary Tract", *The New England Journal of Medicine* 302(10), Reino Unido, pp. 537-541.
- Morrison, A.S. *et al.* (1982), "Artificial Sweeteners and Bladder Cancer in Manchester, United Kingdom, and Nagoya, Japan", *British Journal of Cancer* 45, Reino Unido, pp. 332-336.
- NAS (1979, 1º de marzo), *Food Safety Policy: Scientific and Societal Considerations* (Committee for a Study on Saccharin and Food Safety Policy), EEUU, NAS.
- Nelson, D. *et al.* (1954), "Hepatic Tumors in rats Following Prolonged Ingestion of Milk and Egg Yolk", *Cancer Research* 14, pp. 441-445.
- NRC (1983), *Risk Assessment in the Federal Government : Managing the Process*, Washington D.C., National Academy Press.
- (1996), *Understanding Risk. Informing Decisions in a Democratic Society*, EEUU, National Academy Press.
- NRC/NAS (1978, marzo), *Saccharin: Technical Assessment of risk and Benefits. Report no.1*, EEUU, NRC/NAS.
- Lecos, Chris W. (1983, 1 de febrero), "Sweetness Minus Calories = Controversy (Artificial Sweeteners)", *FDA Consumer*, EEUU, NRC/NAS.
- NIEHS (2000, mayo), *Ninth Report on Carcinogens*, EEUU, NIEHS.
- Olbrich, Hubert (1989), *Zucker Museum*, Deutschland, Druckhaus Henrich.
- Oser, Bernard. L. (1969), "Much Ado About Safety", *Food and Cosmetics Toxicology* 7, Reino Unido K, pp. 415-424.
- Oser, Bernard L. (1985), "Highlights in the History of Saccharin Toxicology", *Food and Chemical Toxicology* 23(4/5), Reino Unido, pp. 535-542.
- OTA (1977), *Cancer Testing Technology and Saccharin*, EEUU, OTA.
- Palmer, S. *et al.* (1986), "The Role of Non-Nutritive Dietary Constituents in Carcinogenesis", *Surgical Clinics of North America* 66(5), EEUU, pp. 891-915.
- Pitkin, R. M. *et al.* (1970, diciembre), "Placental transmission and fetal distribution of cyclamate in early human pregnancy", *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 108 (7), EEUU, pp. 1043-1050.
- Peto, Julian (2001, 17 de mayo), "Cancer epidemiology in the last century and the next decade", *Nature* 411, Reino Unido, pp. 390-395.
- Price, P. (1996), "Cyclamate", *ISA/GSMO Seminar on Low-Calorie Sweeteners (Abu Dhabi)*, pp. 31-38.
- Priebe, Paul M. *et al.* (1980), "Making governmental Policy under Conditions of Scientific Uncertainty: A Century of Controversy about Saccharin in Congress and the Laboratory", *Minerva* XVIII (4), Italia, pp. 556-573.

- Proctor, Robert N. (1995), *Cancer Wars. How Politics Shapes What we Know & Don't Know About Cancer*, EEUU, BasicBooks.
- Ramsay, O. B. y Rocke, A. (1984), "Kekulé's Dreams: Separating the Fiction from the Fact", en *Chemistry in Britain*, vol. 20, pp. 1093-1094.
- Renwick, A. G. (1972), "The Fate of Cyclamate in Man and Other Species", *Biochemical Journal* 129, Reino Unido, pp. 869-879.
- Renwick, A. G. (1996), "The benefits and safety of Intense Sweeteners Used Alone and in Combination", *Low-Calorie Sweeteners, ISA Seminar*, Abu Dahl, 19 de mayo de 1996.
- Rhein, Reginald W. et al. (1977), *The Saccharin Controversy: A Guide for Consumers*, EEUU, Monarch Press.
- Ross, Joseph F. et al. (1998), "Expanded Clinical Observations in Toxicity Studies: Historical Perspectives and Contemporary Issues", *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 28, EEUU, pp. 17-26.
- Royston M. Roberts (1989), *Serendipity, Accidental Discoveries in Science*, John Wiley and Sons, Nueva York, John Wiley and Sons, pp. 75-81.
- Salmon, Wesley C. (1990), "Rationality and Objectivity in Science or Thomas Kuhn Meets Tom Bayes", en Savage, C. Wade (ed.), *Minnesota Studies in the Philosophy of Science*, vol. 25, EEUU, University of Minnesota Press, pp. 175-204.
- Schmähl, D. et al. (1972), "Fehlen einer synkarzinogenen Wirkung von Cyclamat bei der Blasenkrebszeugung mit Butyl-butanol-nitrosamin bei Ratten", *Arzneimittelforschung*, Alemania 22 (6), pp. 999-1000.
- Schmähl, D. et al. (1980), "Absence of Carcinogenic Response to Cyclamate and Saccharin in Sprague-Dawley Rats after Transplacental Application", *Arzneimittelforschung*, Alemania 30-II(11), pp. 1905-1906.
- Schmähl, D. et al. (1984), "Investigations on the Carcinogenicity of the Artificial Sweeteners Sodium Cyclamate and Sodium saccharin in Rats in a Two-Generation Experiment", *Arzneimittelforschung* 34-I (5), Alemania, pp. 604-606.
- Science (1987), 236, EEUU, p. 280 [monográfico especial *risk assessment*].
- Sieber, S. M. et al. (1978), "Long-term studies on the potential carcinogenicity of Artificial sweeteners in non-human primates", en B. Guggenheim (ed.), *Health and Sugar Substitutes. Proceedings of the ERGOB Conference on Sugar Substitutes*, Génova, 30 de octubre/1º de noviembre, p. 266.
- Stone, David et al. (1971, 7 de mayo), "Do Artificial Sweeteners ingested in Pregnancy affect the Offspring?", *Nature* 231, Reino Unido, p. 53.
- Stutzer, Robert (1890), *Das Fahlberg'sche Saccharin (Anhydroorthosulfaminbenzënsäure)*, Braunschweig Druck und Verlag von Friderich Vieweg und Sohn.

- Suppes, Patrick (1970), *A Probabilistic Theory of Causality*, Helsinki, North-Holland Publishing Company.
- Süss, R. et al. (1973), *Cancer. Experiments and concepts*, EEUU, Springer-Verlag.
- Tanaka, R. (1964), *Japanese Journal of Public health* 11, Japón, p. 909.
- Taylor, J. D. et al. (1968), "Toxicological Studies with Sodium Cyclamate and Saccharin", *Food and Cosmetics Toxicology* 6, Reino Unido, pp. 313-327.
- Tennant, Raymond W. et al. (1987, mayo), "Prediction of Chemical Carcinogenicity in Rodents from in Vitro Genetic Toxicity Assays", *Science* 236, EEUU, pp. 933-941.
- Thorgeirsson, U.P. et al. (1994), "Tumor Incidence in a Chemical Carcinogenesis Study of Nonhuman Primates", *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 19, Holanda, pp. 130-151.
- Timbrell, John A. (1995), *Introduction to Toxicology*, Londres, Taylor & Francis.
- Ullmann, Fritz (1915), *Enzyklopädie der technischen Chemie I- II*, Berlín, Urban & Schwarzenberg.
- Vallverdú, Jordi (1999), "Anàlisi filosòfic de les controvèrsies científiques: el cas del ciclamat", trabajo de investigación para grado de doctorado, BCN, UAB.
- (2000), "Condiciones severas ante indeterminaciones cognitivas: historicidad de la axiología experimental", en Actas del III Congreso de la Sociedad de Lógica, Metodología y Filosofía de la Ciencia en España, SLMFCE: UPV/EHU, pp. 647-656.
- Vallverdú, Jordi (2002), *Marc teòric de les controvèrsies científiques: el cas de la sacarina*, tesis de doctorado, BCN, UAB. [Disponible en red, formato PDF, en <<http://192.94.163.251/>>], tesis de doctorado en Xarxa].
- Verret, Jacqueline (1974), *Eating May Be Hazardous to Your Health*, EEUU, Simon and Schuster.
- Vogel, David (1992), "Consumer Protection and Protectionism in Japan", *Journal of Japanese Studies* 18(1), Japón, pp. 119-154.
- Wallace, W. C. et al. (1970, julio), "The Metabolism of Cyclamates in Rats", *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 175(2), EEUU, pp. 325-330.
- Watson, W. P. et al. (1994, agosto), "Chemicals and cancer: estimating the risk", *Chemistry in Britain*, Reino Unido, pp. 661-664.
- Weinberg, Robert A. (1996), *Racing to the Beginning of the Road. The Search for the Origin of Cancer*, EEUU, W. H. Freeman & Company.
- Wildavsky, Aaron (1997), *But Is It True? A Citizen's Guide to Environmental Health and Safety Issues*, EEUU, Harvard University Press.

Wynder, Ernst L. et al (1980), "Artificial Sweetener Use and Bladder Cancer: A Case-Control Study", *Science* 207, EEUU, pp. 1214-1216.

Winston Miller, David Lee [consultado el 18 de febrero del 2000], "The LD50 Test. A Failure of Extreme, but Measurable Proportions", Página: <<http://www.sunyit.edu/~millerd1/LD50.HTM>>.