

La decisión matemática en los estudios clínicos: un compromiso bioético

Víctor Huggo Córdova-Pluma⁽¹⁾

huggoc@hotmail.com

Palabras claves: *Bioética clínica, tamaño de muestra, casos y controles, ensayo clínico, diseño metodológico, epidemiología.*

Keywords: *clinic bioethics, sample of size, cases and controls, clinic essay, methodologic desing, epidemiology.*

El número y las características con las que aceptamos a los individuos que conforman un proyecto de investigación, suele ser un asunto delicado si el resultado queda sustentado solo en la operatividad más no, en el contexto del ser humano. La conducción responsable de los estudios clínicos en su contexto metodológico y matemático permitirá a la filosofía moderna cumplir con uno de sus más urgentes cometidos: aportar soluciones. La bioética clínica aporta, concluye, asumiendo los costos de tal definición en este siglo veintiuno.

El número. Atormentada consideración aún para los expertos, conocido como tamaño de la muestra, se ha convertido en una adicción numérica que en ocasiones deja desnuda a la cordura. Existe una enorme colección de fórmulas, tablas y programas con los cuales se puede trabajar; facilitan el camino, pero, nos arriesgan a caer en estructuras muy rígidas. Por ejemplo, existen publicaciones que prefieren incluir un número muy grande de personas al estudiar una enfermedad frecuente, partiendo del supuesto, de que, por ser muchos, representarán bien a un problema epidemiológico, lo cual no es enteramente cierto y encierra algunos cuestionamientos éticos, como menguar la fuerza para establecer asociaciones ó la desesperación por reclutar un gran número de enfermos, lo cual hace “caer en tentaciones” a ciertos investigadores en el momento de seleccionar a los sujetos. Otro escenario es querer demostrar el origen de una enfermedad con un número de individuos adecuado, pero con un mal diseño. Tal es el caso de los modelos descriptivos que se aventuran a emitir conclusiones acerca del origen de un problema. No es lo mismo asociación que causalidad.¹ Vaya problema ético resulta entonces querer adjudicar el origen de algo cuando solo podemos

enumerar coincidencias de ese acontecer.

Las características. Menester de puritanos contra liberales. Parto de la contundente frase de Bartolino en 1634 Ex morboris corporibus salutaria praecepta fluunt -de los enfermos se obtiene información muy útil-.² El problema es como leeremos esa información, hay de todo pero, predominan los excesos. Desde aquellos protocolos que cuentan con tantos criterios de exclusión que prácticamente se necesita un monje ortodoxo o un marciano para seleccionarlo como sujeto, hasta los que parecen decir: - No se preocupe mi Doc, incluya a cualquiera que asome la nariz en la puerta de su consultorio, el resto lo resolvemos sobre la marcha.... Vicio sicalíptico.³ Éticamente cuestionable pues con ligereza, proyectamos conclusiones obtenidas sobre sujetos casi sanos o sobre pacientes verdaderamente enfermos.⁴ Humanos con múltiples patologías que enfrentan estados emocionales que son una distracción pa a emitir una opinión diagnóstica, personas que mantienen en silencio adicciones, como el uso de cocaína o marihuana, sin olvidar el desmedido consumo de fitofármacos que acarrear efectos tan peligrosos como cualquier droga, que son disculpados por público en general por anunciarse como “productos totalmente naturales”. Este sesgo daña profundamente a una muestra por las características de comportamiento. Es un dilema ético por el margen de error en el que caemos al calificar la evolución de un estudio. Es aquí en donde la solución reside en la puntualidad de un estudio clínico controlado que acepte un margen de error ponderable, por tratarse de personas.

¿Qué es normal? La regla es un sobre abuso de esta definición. Citaré textualmente a uno de mis expertos preferidos; Ruy Pérez Tamayo⁵: “Pocos términos son tan frecuentemente usados en medicina como la palabra “normal”, pero hay todavía menos sobre los que se tengan mayores discrepancias. Tal situación crea numerosos y a veces graves problemas, sobre todo por su inevitable participación en casi cualquier enunciado que se haga sobre la salud o la enfermedad. El referir a la normalidad como la media más menos dos desviaciones estándar nos procura solo un índice de referencia, útil, no lo niego, pero no siempre

⁽¹⁾Asesor externo en Investigación Clínica de la Secretaría de Salud de Tabasco.

Jefe de la División de Investigación Clínica y Epidemiología del Hospital Ángeles del Pedregal. CD. De México.

Coordinador Académico de la Maestría en Ciencias Médicas de la Universidad Anahuac. Cd. de México.

aplicable.⁶ La base teórica de una distribución normal se basa en delimitar un intervalo de valores dentro del espectro de una sola medición, los valores límite indican la zona que representa a lo usual, por lo que, la decisión estadística de cual será el intervalo normal implica definir las características de esa zona dentro de la grafica tradicional. La estrategia matemática para el concepto la definió Sir Ronald Fisher, sugiriendo de forma arbitraria que se considerara 95% de los valores en la zona central como lo común y el 5% restante como lo no habitual, de ese planteamiento también nació el concepto del valor de p; en resumen, una estrategia matemática totalmente alejada del concepto de la normalidad dentro del acto clínico. Es más, Fischer jamás pensó en aplicar su trabajo justo a esta área. En el arte de las designaciones no numéricas, sino del oficio de todos los días ¿Qué sentimientos albergará una persona cuando algún resultado de laboratorio sale del rango normal, aunque no haya datos clínicos de enfermedad? O quizá el grado de experiencia que se requiere para que un medico decida, atinadamente, declarar a un abdomen muy doloroso, como no agudo sino normal, en una mujer que se encuentra en plena ovulación? Pues estas dos situaciones no pueden explicarse desde la teoría de la curva Gaussiana. Estos conceptos orientados en la experiencia de varios grupos nos han permitido una aplicación ética directa que protege a la salud de la comunidad mundial en enfermedades crónicas como la hipertensión arterial sistémica y la diabetes mellitas. De hecho los actuales criterios diagnósticos, mucho más severos, han logrado disminuir la mortalidad y la morbilidad, esto es, han cambiado nuestra definición de normalidad.

¿Quiénes y cuantos pacientes vamos a incluir? La pregunta protagónica que mal resuelta derrota a la mayoría de los protocolos bien pensados. Entre todos los pecados de la metodología este es uno de los preferidos, a veces he llegado a pensar mal de estos cálculos, hasta el grado de identificarlos como “cientificismo”, esto es, una fe excesiva en todo aquello que aparece con la etiqueta de ciencia, aunque se sepa de antemano que no lo es.⁷ Este pecado ha ocasionado muchos errores en el momento de aplicar a los pacientes las conclusiones de flamantes proyectos de investigación en humanos; cabe la reflexión en el orden moral para algunas industrias farmacéuticas que encuentran “doctores” maquilladores. Pseudocientíficos, les llamo, que sin entrenamiento alguno, sin participación intelectual, se dedican a “reclutar” enfermos obteniendo por ello dinero o viajes. Ahí encontramos manipulaciones de datos, como calificar de neumonía a una falla cardíaca derecha, entre muchos otros ejemplos. Lo peor es la desvinculación con la realidad, pues llegan a pensar que realmente son investigadores clínicos.^{8,9} El fraude en investigación clínica se “vacuna” con monitoreos y sistemas de alta eficiencia de auditoria empotrados en la ética general. Cito a Don

Vicente Guarner al referirse en el tema del desliz al gran Cervantes: “De los pecados que se cometen nadie ha de echar la culpa a otro; sino a sí mismo” Termino la cita de dos pensadores exquisitos.

En este marasmo de decir quienes y cuantos, Feinstein – por quien conservo una especial afición – rozó al final de su vida un binomio flamígero; el cálculo del número adecuado de pacientes para una investigación dentro del rigor de la ética laica. La alteridad en la filosofía actual, la persona humana pertenece a su entorno, a su comunidad de respeto equitativo, debe entonces ser tratado como un “par”, como la igualdad dentro del investigado y el investigador. Cuando se publicaron los primeros artículos de Epidemiología Clínica inició un debate mundial acerca de la interpretación que hacemos los clínicos a la aplicación de los resultados estadísticos en grandes poblaciones y el valor real del diagnóstico, pronóstico y tratamiento sobre los individuos. A Feinstein no le dio tiempo de hilvanar el fragmento de la visión ética al cálculo numérico como un proceso sistematizado, siempre lo lamentaré. Sin embargo el gremio médico lo ha consolidado al reflexionar en nuestra historia junto a los filósofos. Ahí quedará sin duda el concepto de la mirada del clínico al actuar cauteloso aún cuando se aventuré a investigar, así como la incorporación de la hermenéutica, la analogía y la semiótica a la interpretación del proceso de datos y de la historia natural de las enfermedades.^{3,11,12}

En 1989 el Instituto de Investigaciones Filosóficas de la Universidad Nacional Autónoma de México¹³ invitó a un grupo de expertos internacionales, con el propósito de discutir aspectos éticos cuando culturas diferentes conviven, rescato del texto de Luis Virolo, la frase que comulga con la preocupación de Feinstein - ¡quien lo diría! – “debe existir en los grupos de seres humanos una reacción que afirme el valor insustituible de las particularidades culturales” No esperemos que un paciente con diabetes mellitus tipo 2 que nació y vive en México se comporte igual que aquel que nació en el mismo país pero ahora es Ciudadano Americano, ni tampoco al Noruego que vive en una comunidad tradicional del norte de su patria. Así entonces, no podemos aislar conclusiones en el área del comportamiento ante la enfermedad, la aceptación de la terapéutica y el concepto personal de la afección que padece una persona si olvidamos las particularidades culturales. Baste recordar que para algunos de nuestros indígenas de Chiapas, la diabetes es resultado de que su espíritu conejo ha sido devorado por un Jaguar, mientras que, para el papá de mi secretaria es producto de un susto que le dieron, el día que lo asaltaron en un taxi que abordó en el centro de esta Ciudad de la Esperanza; el Distrito Federal de México. Entre 1993 y 1994 me referí en dos de mis artículos a considerar dentro de las variables de los proyectos de investigación, en el mismo orden de importancia que las cuantitativas y cualitativas, a la “variable filosófica”; después de diez años

lo reafirmo: La perspectiva de cuantos pacientes debe reflexionar en la variable bioética que afirme el valor insustituible de las particularidades culturales.^{10,14} Un problema frecuente en esta diversidad social es el consentimiento informado, en especial con el divorcio entre lo que el investigador pretende, de buena fe por supuesto, y lo que el enfermo entiende ó espera. Difícil labor de las comisiones de ética pues algunas personas aceptan, así sin más, por el temor de no ingresar a un estudio, que de otra forma nunca podrían pagar. Lamento profundamente que la medicina de alto nivel, cada día sea más costosa y que muchos adelantos en la ciencia sean patrocinados por la iniciativa privada; esto es un problema real de los derechos humanos, obligación natural de las estructuras políticas que gobiernan. Es ética de un estado para con sus ciudadanos.

Las revisiones actuales de los expertos en estadística y metodología han dado al cálculo del tamaño de muestra aristas distintas, alejándolo de la obtención de un número mágico e incuestionable. Así entonces, el cálculo de pacientes desde el punto de vista matemático solo plantea el primer escenario; los otros son ocupados por la diversidad de la enfermedad que vamos a estudiar y por la capacidad de explorar en los individuos algún problema, sin oprimirlos en contextos ajenos a su identidad. La tendencia del muestreo en el diseño de casos y controles es reunir a estos grupos con una complejidad biológica en un marco ético similar.^{15,16}

Durante los siglos XVI y XVII ocurrió la gradual transformación de la filosofía (teología) en pensamiento científico, su ápice reside en la comparación, en la comprobación, en el siglo XXI esto no es suficiente. Parece que una vez más la filosofía responde ajustando ángulos con el humanismo científico laico ofreciendo al diseño metodológico claras guías de respeto a la persona humana, libre. Así es que dudamos de un método científico rígido, imbuido en esquemas y cálculo irreflexivos, el respeto al ser humano no le hace perder rigor, ahora apostamos por la obtención de conocimiento en una disciplina que no es una ciencia exacta. La medicina clínica no es una ciencia exacta.¹⁷ Una falsa antítesis es pensar que la decisión matemática en la medicina clínica esta distanciada de la ética, sin embargo, el desconocer estos delicados trazos nos pueden hacer caer con facilidad en conductas alejadas de la bioética elemental.

REFERENCIAS

1. Córdova Pluma VH. Manual de diseño metodológico en investigación clínica. Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Asunción, Paraguay y Facultad Mexicana de Medicina de la Universidad La Salle, México. Edición Universitaria. Asunción, 2001.
2. Pérez Tamayo R. ¿Qué es y en dónde está la enfermedad?. Capítulo VII. En: El concepto de enfermedad. Su evolución a través de la historia. Tomo II. Consejo Nacional para la Ciencia y la Tecnología. Fondo de Cultura Económica. Universidad Nacional Autónoma de México 1988.
3. Córdova Pluma VH. La significancia estadística, casi un acertijo. *Analecta Histórico Medica*. Año II. núm. 2, P487. 2003 Revista del Departamento de Historia y Filosofía de la Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México y la Sociedad Internacional de Historia de la Medicina.
4. De La Garza VM. Discurso de clausura del curso de actualización en medicina interna del Hospital Ángeles del Pedregal de la CD. De México. Agosto 2003.
5. Pérez Tamayo R. El concepto moderno de la enfermedad. Capítulo IX. En: El concepto de enfermedad. Su evolución a través de la historia. Tomo II. Consejo Nacional para la Ciencia y la Tecnología. Fondo de Cultura Económica. Universidad Nacional Autónoma de México 1988.
6. Armitage P, Berry G. *Statistical methods in medical research*. Blackwell Scientific Publications. 1994.
7. Fried Ch. ¿Plantean realmente un dilema los ensayos clínicos randomizados? En: Luna F, Salles LF. A. (Introducciones y selección de artículos) *Bioética*. Investigación, muerte, procreación y otros temas de ética aplicada. Editorial Sudamericana. Buenos Aires 1998.
8. Pérez Tamayo R. ¿Existe el método científico? El Colegio Nacional. Fondo de Cultura Económica. México 1990.
9. Córdova Pluma VH, Castro Martínez MG y cols. Las cohortes. *Rev. Med. Interna de México* 1994; 123 – 129.
10. Córdova VH, Castro Martínez Mg y cols. Las variables. *Rev. Med. Interna de México*. 1993, 213 -223.
11. Abel F, Cañón C. La mediación de la filosofía en la construcción de la bioética. Universidad Pontificia Comillas. Federación Internacional de Universidades Católicas. 1993.
12. Weiss N.S. *Clinical Epidemiology: the study of the outcome of illness*. Oxford University Press. 1996.
13. Virolo L. Aproximación a una ética de la cultura. En: *Ética y diversidad cultural*. León Olive (compilador) Universidad Nacional Autónoma de México en coedición con el Fondo de Cultura Económica. 1993, México.
14. Camps V. Creer en la ética. En: Garzón E, Salmerón F. *Epistemología y cultura en torno a la obra de Luis Villoro*. Universidad Nacional Autónoma de México. Instituto de Investigaciones Filosóficas. México 1993.
15. Feyerabend P. *La conquista de la abundancia. La abstracción frente a la riqueza del ser*. Paidós. Buenos Aires. 2001.
16. Sobrino CS, Córdova VH, Pedraza LG. La clínica: entre la ciencia y el arte. *Gac Méd Mex*. 3: 289. 2000
17. Foucault M. *El nacimiento de la clínica. Una arqueología de la mirada médica*. 11a. Edición. Siglo XXI. Editores. 1986.