

LOS NUMEROS Y LA MEDICINA

INTRODUCCIÓN

Aunque el título del presente artículo pudiera parecer a primera vista relativamente novedoso u original —cualidades siempre queridas y buscadas, legítimamente, por cualquier autor— tengo que empezar desautorizando tal posible impresión. En muchas de las más influyentes y universales revistas médicas han aparecido, desde hace muchos años y recurrentemente, escritos analizando y describiendo las profundas relaciones entre la ciencia de los números, la matemática en general, y la medicina. Este tipo de estudios, por su peculiar índole, no puede someterse a la estructuración casi obligatoria de los trabajos científicos —introducción, material y métodos, resultados, discusión, etc.— y en esto sí son diferentes a los más comunes en la literatura médica. Con estas consideraciones empiezo ya a justificar ante el lector la ordenación de estas reflexiones mías, que será más libre de lo ordinario. No se trata de algo excepcional y es la que está también presente en los editoriales, las revisiones, las cartas al editor y, en fin, en algunas de las distintas clases de contribuciones científicas.

Alguna otra declaración inicial: me cuesta trabajo concebir la escritura como una actividad unidireccional, en la que el escritor comunica fría y rígidamente su pensamiento. A esta deformación nos ha llevado quizá la asepsia y la formalidad del lenguaje científico. Eso puede estar justificado cuando se describen los resultados de un experimento o detalles muy concretos, que se supone que el autor conoce mejor que la mayoría. No cuando se discute sobre algo más general, cuando se pretende aportar ideas sobre un asunto candente u opinable. Al contrario, lo que me importa, en estos casos, es que el escrito, la letra impresa, no presuponga algo demasiado cercano a la autoridad o esté teñido de infalibilidad, sino que sea más bien el vehículo para transmitir unas ideas, que por su misma naturaleza son debatibles y rebatibles y que no tienen un mejor destino que remover las propias convicciones del lector, ni siquiera siempre dormidas, sino muchas veces bien presentes y prontas, para que de unas y otras surja una síntesis más afortunada, más aproximada a la verdad. Esta síntesis, por el propio mecanismo de la publicación, la puede realizar, de manera inmediata, sólo el lector. Pero también, más tarde, el propio autor, cuando alguien, hasta entonces lector, estructura su pensamiento y lo expresa. Precisamente para eso están las cartas al editor.

Esta es mi idea al escribir sobre el tema de ahora, en que no expondré resultados concretos sobre experimentos realizados, sino meditaciones largamente entretenidas sobre los aspectos numéricos de la medicina. Y ese carácter abierto, no excesivamente conciso en esta ocasión —lo aviso—, recogiendo mis reflexiones y lecturas —cualquier escritor, con sólo pocas excepciones, lee mucho más que escribe—, inscrito en un marco dialógico, con un lector al que siempre se tiene presente, es el que tendrán estas páginas, si el editor de la revista en donde están destinadas a aparecer me lo permite.

USO DE LOS NÚMEROS.

Tras estos prolegómenos, hablemos ya de los números. Para empezar diciendo que los estamos utilizando continuamente, cada día, sin posible descanso. Incluso los que dicen odiar las matemáticas se ven obligados a utilizar cifras constantemente. Para llamar por teléfono, para anotar una dirección, para pagar la cuenta en un restaurante (no digamos ya si se paga “a escote” y hay que dividir). Para nuestra identificación en el DNI, para matricular el coche, para controlar, siquiera sea superficialmente, la factura del teléfono o de la luz. Para indicar la altura de una montaña, la velocidad máxima que alcanza un vehículo, su tiempo de aceleración, la gasolina que consume. En fin, vivimos en un mundo numérico y la tendencia actual de la ciencia y la tecnología es hacia la digitalización, un proceso que precisamente trata de reemplazar entidades no estrictamente numéricas por cifras y números. Quizá no ha habido nunca un mundo fácil para los que dicen odiar las cifras o ser negados para las matemáticas, pero las perspectivas para el futuro son todavía más ominosas para tales individuos.

Afortunadamente, salvo casos extremos de lo que se ha designado clínicamente como *acalculia*, la capacidad para operar con números está ampliamente generalizada. Ha sido más bien una actitud, entre displicente y ligeramente esnob, la que ha llevado a algunos a proclamarse totalmente carentes de las indispensables habilidades para la matemática. Artistas, profesionales de las humanidades, no vacilan en declararse analfabetos numéricos, mientras que a nadie, aunque no haya leído jamás nada de Shakespeare, Homero o Cervantes, se le ocurriría ufanarse de no conocer nada de ellos y estar radicalmente incapacitados para la comprensión de sus obras. Esto no se ha considerado nunca “intelectualmente correcto”.

Hasta en el caso de los premios Nobel parece que ha habido un cierto desdén por la matemática, porque no existe un premio con este calificativo. Las malas lenguas achacan este olvido al hecho de que la mujer de Alfred Nobel dejara a su marido por un gran matemático, Gösta Magnus Mittag-Leffler, creador del teorema que lleva su nombre. Se trata seguramente de una mera coincidencia. Pero los matemáticos que persigan la gloria no deben desanimarse: está la medalla Fields, que es equivalente al Nobel. Y el premio Crafoord, y el novísimo premio Abel, que ha sido otorgado por primera vez en el año 2002, en el 200 aniversario del nacimiento de Niels Henrik Abel, el matemático noruego, pionero de algunas ramas de la moderna matemática, que murió con 26 años. Para los interesados en algún ingreso extra, el Clay Mathematics Institute ofrece un millón de dólares a quien encuentre la respuesta a uno cualquiera de siete famosos problemas matemáticos, que están aún por resolver.

En los trabajos sobre Medicina, y en la práctica diaria de la profesión, también son absolutamente necesarias las cifras. En el último número publicado de *Seminario Médico* hay un artículo sobre la enfermedad renal crónica, de J. Sillero (1), que no llega a tres páginas y en el que se pueden contar, sin tener en cuenta las cifras que señalan las referencias, treinta números y también una sencilla fórmula matemática, la que da el volumen del filtrado glomerular. Hay también muchos números y porcentajes en el trabajo sobre asma infantil, de A. Sáiz y A. Muñoz (2). Se trata de dos trabajos de lo que podría considerarse como medicina general. Cuando se analizan artículos de ciencias de laboratorio, por ejemplo, se pueden esperar montañas de datos y números. De hecho, mi participación en un reciente trabajo de evaluación de un cierto equipo diagnóstico (3) fue la causa, como aduzco en el prólogo, de que me pusiera a escribir un último libro, lleno de consideraciones matemáticas (4). En el curso de

esta evaluación me convencí, una vez más, de algunos preceptos que juzgo interesantes, que están recogidos en el mencionado prólogo y que me gustaría expresar aquí, porque indican también que todo tiene un término justo y que una acumulación excesiva de datos puede oscurecer la correcta interpretación de los hallazgos experimentales. Tomo del prólogo este fragmento: *empecé a pensar en escribirlo [el libro] cuando estaba metido en un trabajo de evaluación multicéntrico, enfrentados los participantes a montañas de datos y resultados, aun disponiendo de los más sofisticados sistemas de tratamiento y transmisión de la información. Todo ello me reafirmó en una vieja idea: cualquier minuciosidad es inútil, si no va firmemente encauzada por la razón; al final, nada puede hacerse sin la meditación sosegada y el análisis dilatado, sin el recurso a sólidos conocimientos básicos. La mejor práctica es una sana teoría. **Unos pocos datos, certeramente elegidos, son casi siempre los que nos llevan a la verdad.** Estas convicciones me animaron a estructurar algunas ideas y métodos sobre las que había estado trabajando en los últimos años.*

Eludo cuidadosamente el problema de las capacidades para la matemática, si son innatas o adquiridas, etc. Probablemente no puede hablarse de una capacidad matemática única, sino que habría distintos niveles. La percepción simple de los números y una primera apreciación de la diversidad de los conjuntos, al estar integrados por diferentes elementos cada uno, serían funciones primitivas, relacionadas con el polo inferior del lóbulo parietal izquierdo, mientras que en las operaciones más complejas, que representan un nivel superior de elaboración, como comparaciones o cálculos, estarían involucrados ambos hemisferios frontales.

Las relaciones entre números y lenguaje son también complejas. En algunos pacientes, la mayoría de las veces como consecuencia de accidentes vasculares cerebrales, se producen lesiones que pueden llevar a la imposibilidad de realizar las más sencillas operaciones matemáticas, conservando enteramente las facultades del lenguaje. Esto indica que las matemáticas no son simplemente un tipo formalizado de lenguaje, que los números no son una mera categoría de palabras. Por el contrario, hay pacientes que sufren trastornos extraordinariamente graves del lenguaje y conservan íntegras sus capacidades para el cálculo.

También existe evidencia de que el desarrollo inicial de la capacidad matemática está relacionado con ciertas habilidades físicas. Seguramente todos empezamos a contar, aprendemos a hacerlo, valiéndonos de los dedos de las manos. Pues bien, algunos de los individuos que sufren de *dispraxia*, que tienen algunas dificultades para controlar sus movimientos corporales, con pobre destreza digital, parecen ser peores que la media en Matemáticas. Brian Butterworths, un profesor de neurofisiología cognitiva en Londres, que ha escrito un reciente libro sobre estos temas (5), cita el caso de una mujer con un trastorno genético infrecuente, nacida sin manos ni pies. Parece ser que esta paciente explicaba que, cuando hacía mentalmente algunas operaciones matemáticas, tenía que imaginarse unas manos que colocaba sobre una también imaginaria mesa, para ayudarse en la tarea. Parecería que la conexión entre nuestras manos y nuestras habilidades numéricas es más profunda de lo que habíamos pensado. Esto daría aún más fundamento a los que explican el carácter decimal de nuestro sistema de numeración por el hecho de que tenemos precisamente diez dedos, entre las dos manos.

Hace ya mucho tiempo que me interesan los aspectos más numéricos de la medicina y el modo en que estos aspectos cuantitativos se pueden computar para explicar el avance en el proceso diagnóstico. Una razón más para dedicar unas páginas a este tema me vino, hace poco, a través de un extenso editorial, que resumía las más importantes aportaciones a la ciencia médica en

los últimos mil años. En efecto, con motivo del falso fin de siglo y milenio, en enero del año 2000, se publicó un editorial, titulado *Looking back on the Millennium in Medicine*, en una prestigiosísima revista médica, el *New England Journal of Medicine* (6). Con este motivo, los editorialistas, después de algunos confesados titubeos —que esto de analizar tiempos y prevenir futuros es tarea fatigosa y que no siempre rinde óptimos frutos— decidieron señalar brevemente los descubrimientos médicos más importantes del pasado milenio, limitándose a aquellos “*developments that changed the face of clinical medicine*”. Acotaron arbitrariamente estos hitos en once áreas de estudio o consideración, que no describiré aquí en su totalidad. Sí quiero hacer notar que entre ellas figura, desde luego, la “Aplicación de la estadística a la medicina” —quizá hubiera sido más apropiado utilizar el nombre de matemática en vez del de estadística—, junto a otras tan importantes como “Elucidación de la herencia y la genética”, “El descubrimiento de las células y sus subestructuras”, etc. El capítulo sobre estadística tiene la misma extensión, aproximadamente, que los otros y en él se mencionan nombres como Leonardo Fibonacci (c. 1170-1240), Pierre de Fermat (1601-1665), Blaise Pascal (1623-1662), John Graunt (1620-1674), Karl Friedrich Gauss (1777-1855), Thomas Bayes (1702-1761), John Snow (1813-1858), Sir Ronald Fisher (1890-1962), Sir Richard Doll (nacido en 1912), Sir David Cox (nacido en 1924), etc.

Estos datos demuestran la indudable trascendencia para la medicina que las técnicas estadísticas y matemáticas han tenido en los siglos pasados y me sirven para hostigar una cierta desgana o displicencia que algunos de los médicos muestran hacia estas últimas ciencias, como si no les concernieran excesivamente. Es obvio que yo creo que son extraordinariamente útiles en casi todas nuestras especialidades médicas, pero sostendré que en algunas, como la de Medicina de Laboratorio (*Laboratory Medicine*), son absolutamente necesarias, por razones sobradamente evidentes.

Y no se trata, claro, de algo de la historia pasada, que no hubiera continuado en el presente, sino de todo lo contrario. En el momento de pensar ya en la redacción del libro mencionado, en la lectura normal de algunas revistas de aquellas semanas, no cesé de encontrar referencias matemáticas, en todos los campos. En la revista *Complexity*, se hablaba de insectos de las especies Cicadas, pertenecientes al orden *Homoptera*, que han sido utilizados en la medicina popular, como símbolos religiosos y monetarios, y como fuente de alimentación. También aparecen en la mitología y la literatura y se decía que por su “canto”, producido por los machos, se podía predecir el cambio del tiempo. Las ninfas de estos insectos sufren unas cinco mudas y tardan, dependiendo de la especie (hay unas 1500), 7, 13 ó 17 años en emerger de la tierra como adultas, para vivir sus últimas semanas de vida. Pues bien, Goles et al. (7) han encontrado, mediante simulaciones espacio-temporales de los ciclos de los predadores y presas involucrados, que estos modelos matemáticos tienen propiedades que favorecen la generación de números primos. En efecto, 7, 13 y 17 son todos números primos.

El interés por las técnicas de creación de modelos matemáticos para la descripción de procesos biológicos es plenamente actual y creciente. No podría ser de otro modo; los ordenadores han llegado para algo. El desarrollo progresivo de su capacidad y complejidad es tan rápido, tan imparable que, lógicamente, ha de influir en nuestra manera de investigar y hacer ciencia. Por hablar sólo de los acontecimientos más recientes, citaré que hasta 1995 no se rompió la barrera de los Teraflops, con el ordenador GRAPE-4, que fue capaz de alcanzar una velocidad punta de 1.08 Teraflops. Recuérdese que un Teraflop (Tflop) equivale a 10^{12} —10 elevado a 12— “floating-point operations per second”. En la actualidad —en el momento en que escribí el prólogo, debería matizar— el récord de velocidad lo tiene el ordenador de uso general ASCI

White, que es capaz de operar a 12.3 Tflops. Sin embargo, el nuevo GRAPE-6, recién aparecido, tiene una velocidad teórica de 30 Tflops, aunque es un ordenador especializado y está diseñado fundamentalmente para la simulación de la formación de los planetas, la evolución de agrupamientos de estrellas y la colisión de las galaxias.

O sea, ordenadores cada vez más potentes, modelos de simulación cada vez más complejos. Como escribíamos antes, estas poderosas máquinas están cambiando la índole y la manera de hacer nuestras investigaciones. George Johnson, en un artículo en el *New York Times* (8) sostiene que, no importa qué tipo de ciencia se esté haciendo, el ordenador es fundamental en cualquier trabajo, por lo que, en realidad, *all science is computer science*.

Me gustaría ahora insistir en una idea, a mi juicio, importante. El ordenador no es sólo un medio de trabajo, sino que está cambiando nuestra manera de pensar o de razonar. Alguien ha escrito que se comprende enteramente algo cuando se es capaz de programarlo. La idea me parece, con las naturales cautelas, básicamente correcta, siempre que se trate de fenómenos programables. Los ordenadores no siempre suponen cálculos o conceptos nuevos, pero sí simulan, en ocasiones, comportamientos estocásticos y son capaces de proporcionar a las construcciones teóricas una inmediatez y corporeidad que refuerzan nuestras ideas acerca de los procesos en los que interviene la probabilidad. Tal vez con cierta exageración, Marvin Minsky ha escrito que “we are a carbon-based life form that is creating a silicon-based life form that is going to replace us”.

Aprovecho esta última cita en inglés, no traducida, para insertar una justificación. A lo largo del presente artículo, pequeñas frases como ésta, o algunas expresiones incluso más cortas, van quedando en el idioma original, sin traducción. Las traducciones no son siempre certeras y en ellas se pierde exactitud o agudeza o gracia, o todas las cosas juntas. Por otra parte, estoy seguro de que cualquiera de los lectores de este artículo es perfectamente capaz de entender estas cortas sentencias. Lo creo muy sinceramente y también soy particularmente consciente de los inconvenientes apuntados de las traducciones. Por eso, insisto, las dejaré en el idioma original, el inglés la mayoría de las veces.

Este fascinante mundo de las matemáticas, de su aplicación a la ciencia, tiene también, obviamente, sus limitaciones, como se ha hecho notar repetidamente a lo largo de la historia y se mencionará más adelante. Gregory J. Chaitin, prosiguiendo el trabajo de Gödel y Turing, ha escrito muy profundamente sobre esto (9,10), sobre la inconveniencia de extender el método matemático a parcelas de la realidad en las que puede no resultar aplicable. Esto es perfectamente entendible y ha sido ya señalado por otros. En realidad, cualquier vía o enfoque científico, si lo es verdaderamente, lleva incorporados sus propios mecanismos de autocorrección y autolimitación. En la ciencia sólidamente establecida, muchas cosas son previsibles y todo es un equilibrio. Chaitin lo dice, utilizando una expresión ingeniosa, ya adelantada por otros, para referirse a otros asuntos: *So Monday, Wednesday and Friday I have doubts about mathematics and Tuesday, Thursday and Saturday I'm doing mathematics*.

Siempre quedan dudas. Todo este mundo de la matemática, ¿es real, después de todo? Para muchos es más real que el propio mundo físico. G. H. Hardy, en un libro titulado *A Mathematician's Apology*, escribe que la simple verdad matemática, *dos más dos son cuatro*, es absolutamente verdadera y nada en el mundo real es tan definitivo, tan contundente, tan inmodificable. Por ello, se deduce que ese mundo de los números es más real que nuestro propio mundo.

A mi juicio, también hay que tener cuidado con estos mundos de resonancias platónicas, en el que las ideas son perfectas, inmutables y permanentes y, en ese sentido, más reales que nuestro mundo cambiante y efímero. Porque, a fin de cuentas, de lo que se trata es de explicar, de interpretar, de conocer nuestro mundo concreto. Para intentar aprovecharlo y obtener de él todo lo mejor y más gratificante (deliberadamente no empleo el verbo dominar porque no me gusta y me parece agresivo e injustificadamente presuntuoso).

Siempre he pensado que los lectores están también para continuar, para señalar y para corregir. Yo no quiero lectores excesivamente crédulos y entregados. Y suelo citar a Ortega y Gasset, que recomendaba: cuando enseñes algo, al mismo tiempo enseña a dudar de lo que estás enseñando. Tampoco me asustan los errores, por muchas razones. Porque, lo decía ya Goethe, el hombre errará siempre que aspire a algo. Y prefiero equivocarme por haber intentado algo, que permanecer en la comodidad de la inacción. Y, sobre todo, por una confianza casi ilimitada en el poder último de la inteligencia y en la capacidad de los seres humanos. Estoy firmemente persuadido de que, si en una obra hay errores, al final, alguien los descubrirá y los eliminará y quedará, intacta y resplandeciente, la verdad, la verdad que el autor quizá atisbó, pero a la que no pudo llegar del todo. Sólo el error sucumbe frente a la indagación y la crítica. La verdad es invulnerable.

LA MATEMATICA EN EL CONJUNTO DE LAS CIENCIAS.

Como ya insinuaba antes, el papel que deba jugar la matemática en su relación con las otras ciencias y en la explicación global del Universo ha sido objeto de debate casi permanente a lo largo de la historia cultural de la humanidad. Para empezar, y no se trata de una precisión banal, con el término Matemática no se ha entendido siempre lo mismo. Hay una corriente metafísica y mística, que incorpora precogniciones arrastradas desde Pitágoras y Platón, que ve en la matemática una especie de plan o propósito que rige el Universo entero y representaría el marco o proyecto inalterable y eterno, que regularía desde el movimiento de los astros hasta la vida de todas las criaturas. Según esta concepción, que es todavía la de Copérnico, los cuerpos celestes, como afirmaba la tradición griega, serían necesariamente esféricos, sus órbitas obligatoriamente circulares, etc. De hecho, quizá una de las razones que explica el descubrimiento relativamente tardío de la circulación de la sangre, al que aludiremos después, deriva de la noción aristotélica de que sólo la materia celeste podía moverse con trayectoria circular, poseyendo, en cambio, todos los movimientos terrestres, y los de las criaturas, un comienzo y un fin.

Es a esta idea sobre la matemática, a la que se refiere Descartes, en 1628, cuando escribe, en relación con la famosa frase supuestamente escrita en la entrada de la Academia platónica (*“No entre aquí quien no sepa Geometría”*): *Cuando recapacitaba cómo era que los primeros filósofos de épocas pretéritas se negaban a admitir al estudio de la sabiduría a quién no supiese matemáticas..., vi confirmadas mis sospechas de que tenían conocimiento de un tipo de matemáticas muy distinto del que es usual en nuestro tiempo.*

En realidad, en el tiempo de Descartes todavía coexisten aproximaciones muy distintas respecto a la matemática. Persiste todavía esa compulsión por transformarla en una filosofía

capaz de explicar y ordenar todo. Para ciertos autores del siglo XVII, las propiedades no mensurables de la materia llegan a considerarse irreales, haciendo una distinción tajante entre las cualidades primarias de las cosas (masa, movimiento, etc.), que son mensurables, y las secundarias (sabor, olor, etc.), que no lo son. Las primeras se consideraban reales, objetivas, mientras que las segundas eran juzgadas como subjetivas, sin realidad, en cuanto tales, en el mundo exterior.

Sin caer en esta valoración excesiva, lo cierto es que en la interpretación de la naturaleza y su mecánica, la matemática ha gozado, y sigue gozando, de una autoridad indiscutible. Y, sin embargo, conviene reconocer también algunas limitaciones. El valor de esta ciencia en el esfuerzo por escudriñar el Cosmos y desentrañar sus secretos ha tenido quizá demasiados valedores. Bacon escribió que *“la investigación de la naturaleza procede mejor cuando la física se ve limitada por las matemáticas”*. Leonardo fue algo más allá al sostener que *“no hay certeza en la ciencia si no se puede aplicar una de las ramas de la matemática”*. Girolamo Cardano (1501-1576), que daba clases en la escuela de Milán y era contemporáneo de Tartaglia, al que nos referiremos después, pensaba incluso que el estudio de la matemática *“confería al hombre que lo practicaba poderes ocultos sobre la Naturaleza”*. Un poco de toda esta confianza excesiva en el poder de los números y sus relaciones persiste todavía en la creencia supersticiosa en la astrología, la numerología, la gematria (tan típica de culturas en las que los caracteres escritos representan, a la vez, letras y números), etc.

Volviendo a mi discurso, en estas consideraciones sobre el papel de la matemática en su interacción con las restantes ciencias, me gustaría —a mí, que soy partidario ilusionado de su empleo— definir también algunos límites. Si bien creo que quizá en su última perfección toda ciencia será matemática, es forzoso reconocer que, mientras tanto, existen parcelas enteras de la realidad en las que las matemáticas apenas pueden ser utilizadas. Querría repetir ahora las palabras de Goethe, transmitidas casi religiosamente por Eckermann en ese libro sencillo y devoto que es *Conversaciones con Goethe en los últimos años de su vida*, en las que el genial alemán afirma: *Respeto la Matemática como la más excelente y útil de las ciencias, pero no puedo aplaudir su mal uso en materias que se salen de su ámbito, porque entonces esta noble ciencia se torna inválida.*

Tampoco hay que olvidar que, aunque la técnica matemática constituye una tentación permanente para todos los hombres de ciencia, inclinados siempre a utilizarla, muchas leyes han sido encontradas experimentalmente, sin soporte matemático, y, en definitiva, una ley puede ser muy científica sin tener una formulación cuantitativa (las leyes de Pavlov, por poner un ejemplo). El propio Descartes, que consideró a la matemática como un importante instrumento metodológico, sintió no excesiva simpatía por los matemáticos “puros” : *Nada hay más fútil que ocuparse de meros números y de figuras imaginarias.*

También aquí hay que ser extraordinariamente cauto a la hora de analizar ciertos hechos. Hace sólo unos pocos años, por citar un ejemplo, un británico, Andrew Wiles, parece haber probado por fin el legendario teorema de Pierre de Fermat, escrito en los márgenes de un libro, como había hecho otras veces, y del que el propio Fermat dijo haber encontrado la demostración, aunque no la dejó consignada en ninguno de sus escritos. Fermat afirmó que la ecuación que expresa el teorema de Pitágoras no puede cumplirse cuando el exponente es un número entero superior a dos. En más de 350 años se han ofrecido miles de aparentes soluciones que luego no se han revelado satisfactorias. Pues bien, la actual demostración, que pudiera parecer irrelevante para el profano, no es nada trivial, porque con ella emerge, de confirmarse, una

técnica matemática visiblemente poderosa que permitiría probar muchas otras cosas. La hazaña de Wiles representa el fruto de un estudio continuado sobre las curvas elípticas, iniciado ya por el japonés Yutaka Taniyama, y supone una labor tan compleja que se estima que sólo el 0.1% de los matemáticos actuales puede entenderla. Imagínese la situación para los no especialistas en dicha ciencia. Resulta claro que no puede afirmarse que la solución de un problema como el de Fermat represente un ejercicio fútil sobre números y figuras imaginarias.

Para resumir estas reflexiones generales, querría señalar lo que, a juicio de prácticamente todos los investigadores, constituye el rasgo definitorio de la actividad científica. Lo haré tomando unas palabras de Bertrand Russell, que suscribo plenamente: *La ciencia no es, en esencia, sino la persecución sistemática del conocimiento*. En ese adjetivo, sistemática, está la clave, la raíz última de la actitud científica.

En mi opinión, en muchas de nuestras actividades somos más científicos de lo que nosotros mismos suponemos. La ciencia no se hace únicamente en los laboratorios, en los grandes institutos, en el marco de los programas largamente discutidos y detallados. Cualquiera médico, diré más, cualquier trabajador que en su rutina diaria trate de ordenar sus percepciones y meditar sobre sus intentos y sus errores (*“aprendemos de nuestros errores”*, dice Karl Popper), y lo haga con una cierta intención jerarquizante, está mostrando un talante científico. Cualquiera que pretenda introducir algo de orden y estructura en el abigarrado caos de impresiones y estímulos procedentes del mundo exterior, está contribuyendo a la ciencia. Cualquiera que intente (basta sólo con que lo intente) explicar un fenómeno, ampliar unas técnicas, predecir racionalmente el resultado de una acción concreta, sin tener que ejecutarla en la realidad, está haciendo, aunque sea de manera modesta, ciencia.

De acuerdo con esta concepción, me gustaría ahora mencionar un par de ejemplos tomados de la historia. Simon Stevin (1548-1620) fue un estudioso de la mecánica, nacido en Brujas que, en un experimento bastante rotundo, atribuido siempre a Galileo, refutó la opinión aristotélica de que los cuerpos pesados caían más aprisa que los ligeros. Tomó dos bolas de plomo, una de ellas diez veces más pesada que la otra, y las tiró desde una altura de 30 pies sobre una plancha metálica, para que sonara con claridad, y pudo demostrar la simultaneidad de los dos ruidos producidos. Pero quizá su aportación científica más valiosa resida en su comprensión intuitiva de las leyes de adición para fuerzas que actúan juntas, en distintas direcciones. Expandió así el ámbito de aplicación de los cálculos dinámicos, insolubles hasta entonces, ya que los matemáticos antiguos nunca habían conseguido abordar la combinación de fuerzas que no fueran lineales o paralelas. Stevin defendió igualmente la cooperación científica y el trabajo en equipo *“porque así el error o negligencia de uno se compensa con la precisión del otro”*.

Las indagaciones de Tartaglia y Galileo representan un paradigma de cómo la construcción racional, por ser más universalmente aplicable y capaz de predecir los hechos de manera más generalizada, constituye el ideal aceptado de investigación científica. Niccolò Tartaglia (1500-1557), cuyo verdadero apellido era Fontana, aunque es conocido más bien por el apodo Tartaglia (tartaja), había observado en la práctica, estudiando las trayectorias de objetos lanzados con distintas inclinaciones, que el alcance de éstos era máximo cuando la inclinación era de 45 grados y teorizaba que un proyectil, al comienzo, parte con un “movimiento violento” y termina su camino cayendo con un “movimiento natural”. Pero cuando Galileo es capaz, siguiendo en parte las ideas de Stevin, de entender que la velocidad de un proyectil, en cada momento, puede ser dividida en dos componentes, uno constante, en la dirección del cañón, y otro vertical, que crece con el tiempo y es debido a la gravedad, se da un paso

adelante, cuya trascendencia es difícil sobrevalorar. Porque el descubrimiento de esta ley faculta la predicción del resultado en distintas condiciones y permite el tratamiento numérico, cuantitativo del problema. Es esta extraordinaria ventaja la que proporciona todo su atractivo y autoridad al empleo de los métodos matemáticos en la investigación. Porque, para decirlo con palabras del propio Galileo, *“el conocimiento de un solo hecho adquirido mediante el descubrimiento de sus causas prepara la mente para entender y conocer otros hechos, sin necesidad de recurrir a experimentos”*.

LA MATEMÁTICA Y LA MEDICINA.

La percepción de las relaciones entre la Matemática y la Medicina ha variado con las diferentes épocas. En ciertos momentos esta relación ha sido considerada muy estrecha, pretendiéndose analizar muchos de los hechos de la fisiología o patología mediante procesos sujetos a, y explicables por, las leyes de la Mecánica general. Es sobre todo en el siglo XVII y hasta entrado el XVIII cuando esta escuela de pensamiento alcanza su máxima intensidad, con el triunfo, no incontestado desde luego, de la concepción llamada iatromecánica o iatomatemática. Esta orientación no es, en definitiva, sino la consecuencia de la revolución científica y del éxito que tuvo la aplicación de la matemática a la ciencias físicas, sobre todo a partir de la obra de Newton. Ya Galileo Galilei (1564-1642) había escrito bastante antes en *Il Saggiatore*, en 1623, en su proposición VI, que *“el Universo esta escrito en lenguaje matemático; sus letras son triángulos, círculos y otras figuras geométricas, sin las cuales es humanamente imposible comprender una sola palabra”*. Muchísimo antes, Filolao (fl. ca. 475 a.C.), quizá el más capaz de los discípulos de Pitágoras lo había expresado, todavía de manera más general: *Todas las cosas que pueden conocerse tienen un número porque no es posible que algo sin número pueda ser conocido, ni concebido*.

El intento de usar las ciencias matemáticas como instrumento para explicar el funcionamiento del organismo y su desarreglo (la enfermedad) es obra principalmente de italianos e ingleses, aunque también médicos tan eminentes como Boerhaave, holandés, fueron partidarios de este tipo de aproximación científica a la realidad biológica. El estudio de esta época no constituye el objeto de este trabajo y por ello me referiré a la misma sólo de manera tangencial y sin ningún propósito de exhaustividad. Aparte de los ya citados, Galileo y Newton, y otros sabios (Tommaso Campanella, Benedetto Castelli, Bonaventura Cavalieri, Vincenzo Renieri, Evangelista Torricelli, etc.), que representan la raíz última de la llamada revolución científica, entre los autores más directamente implicados en la vertiente médica de este movimiento hay que señalar a Giovanni Alfonso Borelli (1608-1679), nacido en Nápoles e hijo de un español y una napolitana, Laura Borelli. Borelli fue profesor de matemáticas en Messina y Pisa, fundando en esta última ciudad un laboratorio anatómico en su propia casa, en el que enseñó a discípulos tan notables como Marcello Malpighi, Lorenzo Bellini y Carlo Fracassati. También colaboró muy activamente en la creación y mantenimiento de la famosa *Accademia del Cimento*. Después, en Roma, tras muchas vicisitudes, logró finalmente ayuda de la Reina Cristina de Suecia, que se había convertido espectacularmente al catolicismo, para la publicación de su más importante obra desde el punto de vista médico, *De motu animalium*, en dos volúmenes, el primero sobre los movimientos externos del organismo y el segundo sobre los internos: circulación, respiración, secreción de fluidos, etc.

Otro fue Lorenzo Bellini (1643-1704), de cuya obra diremos algo más adelante, al que ya hemos citado como alumno de Borelli, y que fue nombrado profesor de Medicina teórica en Pisa, a la temprana edad de 20 años. Amigo de Francesco Redi y de Marcello Malphigi, en 1683 escribió *De urinis et pulsibus et missione sanguinis*, que supuso el intento más serio de un italiano de aplicar la nueva filosofía mecánica al desarrollo de las teorías médicas. Bellini llegó a alcanzar altísima reputación en Italia e internacionalmente. En Inglaterra, a principios del XVIII, algunos médicos como George Cheyne y Richard Mead, que trataban de construir una teoría newtoniana de la fisiología animal, fueron sinceros admiradores de la obra de Bellini.

Otro médico que tuvo en gran estima la obra del italiano fue el escocés Archibald Pitcairn (1652-1713), íntimo amigo de David Gregory, quien mantenía una fructífera correspondencia científica con el propio Isaac Newton. Pitcairn aseguraba que la teoría hidráulica de la enfermedad y de la salud, que informa toda la obra del italiano, era la transcripción verdadera y matemática de la fisiología animal y todas las demás eran falsas, hipotéticas y filosóficas.

El también escocés James Keill (1673-1719), hermano del conocido físico y matemático John Keill, uno de los más importantes discípulos de Newton, publicó sucesivas ediciones de su *Anatomy of the Humane Body*, empezada en 1698, en las que examina muchos de los problemas médicos, especialmente el de las secreciones, utilizando medidas y fórmulas matemáticas y postulando una fuerza atractiva entre las partículas de la materia, un concepto derivado de la teoría de la atracción, defendida por Newton. Otros autores del momento, también fuertemente influenciados por estas tendencias mecánica y matemática, fueron Girolamo Cardano, Stephan Hales, John Friend, William Cockburn, Tommaso Cornelio, etc.

Resumiendo hasta casi lo intolerable, se podría decir que la conjunción de dos factores: 1) el éxito de las aplicaciones matemáticas a la astronomía y a las ciencias físicas en general, y 2) el descubrimiento definitivo de la circulación de la sangre, debido a William Harvey (1578-1657), hace que se busque la explicación de todas las enfermedades en la alteración o modificación de la circulación sanguínea.

En efecto, Harvey, tras estudios detallados y experimentos claros y bien diseñados, mostró claramente la circulación de la sangre en el organismo y publicó su *Exercitatio anatomica de motu cordis et sanguinis in animalibus*, en 1628, un libro de apenas 70 páginas, llamado a ejercer la más extraordinaria influencia. La idea del movimiento de la sangre quizá acompañó a Harvey desde sus tiempos de Padua, en donde consiguió su diploma de medicina en 1602 y, ciertamente, mientras era profesor de anatomía en el *College of Physicians*, es decir, desde 1615. En Padua, mientras Harvey estudiaba con el gran anatomista Fabricius, Galileo enseñaba en la ciudad y todos los estudiantes de todas las facultades iban a oír sus lecciones. Quizá las nuevas ideas del italiano y sus explicaciones sobre las leyes que gobiernan el movimiento de los astros y la caída de los graves, así como sus experimentos sobre cinética, influyeron en el joven inglés y le sugirieron la noción de un Universo cambiante y en movimiento, dentro del propio organismo, regulado también por leyes deducibles mediante la razón.

La primera mención que hace Harvey de la circulación general aparece en unas notas manuscritas para una conferencia, en 1616. La circulación menor sí había sido descrita, antes que nadie en Europa, por nuestro Miguel Serveto, en un manuscrito existente en la biblioteca nacional de París, de 1546, y después, ya impresa, en la *Christianismi Restitutio*, un texto

olvidado durante un siglo y medio (o al que los autores no se atrevían a citar, recordando el infausto destino de su autor, quemado vivo en 1553), que no fue exhumado hasta 1694 por W. Watton, en su libro *Reflections upon ancient and modern learning*. Por cierto que, con toda justicia, hay que reconocer que es muy anterior la descripción de dicha circulación menor por el médico de Damasco Alá al-Din Ibn al-Hazam al-Qarashie, conocido como Ibn an-Nafis, que es de 1245 y permaneció ignorada por Occidente nada menos que hasta 1924, cuando M. Tatawi pronunció su disertación inaugural, en la Universidad de Friburgo de Brisgovia, sobre *Der Lungenkreislauf nach Al-karashie*, impresa en un opúsculo de 15 páginas.

Pues bien, los mismos conceptos mecánicos que se aplican a los movimientos externos de los animales son empleados para estudiar los movimientos internos. Se piensa, por ejemplo, en la sangre, simplemente como un fluido físico con sencillos atributos mecánicos y matematizables, tales como densidad, viscosidad y *momentum*. La salud consiste en la bien ordenada circulación, mientras que la enfermedad supone alguna clase de ineficiencia o falta de equilibrio circulatorio. Se trata, como Pitcairn señala explícitamente, de construir una teoría médica, matemática y newtoniana. Y él mismo, desde su cátedra de Leiden (Holanda), cuando trata de ensalzar y defender los trabajos del italiano Bellini, los cita como ejemplo de la aplicación de los métodos de los geómetras a los problemas médicos. La Universidad de Leiden había sido fundada en 1575 por Guillermo I el Silencioso, Príncipe de Orange, como premio al heroísmo de los habitantes de la ciudad durante el sitio al que fueron sometidos por las tropas españolas un año antes. En aquella ocasión, los holandeses rompieron los diques, inundaron los campos y sólo así pudieron llevar alimentos con barcas a los sitiados.

Tal contundencia en el intento de aplicar los conceptos mecánicos hace presumir fácilmente los fallos inevitables de la teoría, que la llevó a una relativa esterilidad y a su superación a lo largo del siglo XVIII. Sin embargo, también es justo destacar algunos logros indiscutibles. En el ensayo de Bellini *Exercitatio anatomica de usu renum*, de 1662, por ejemplo, se muestra un estudio detallado sobre la estructura y función de los riñones. Desde Galeno se suponía a estos órganos como compuestos de un material parenquimatoso, denso e indiferenciado, capaz de formar la orina por una “facultad especial”. Bajo la influencia de la nueva filosofía mecánica a la que nos estamos refiriendo, Bellini reexamina la anatomía renal y descubre, en el parénquima supuestamente no organizado, una complicada estructura de fibras, espacios abiertos y túbulos densamente empaquetados, que se abren a la pelvis renal. Esto le lleva a postular que el riñón forma la orina por un mecanismo de filtrado, logrado por la “especial configuración” de los vasos renales.

En cualquier caso, y como decíamos antes, la exposición de estos aspectos históricos no constituye el objetivo de nuestro trabajo. En realidad, lo que querríamos afirmar, como introducción a la parte más personal y original del mismo, es que desde siempre y fundamentalmente desde que la Matemática, a partir del siglo XVII, también adquiere una potencialidad y desarrollo nuevos, muchos médicos han tratado de explicar, describir y analizar ciertos fenómenos biológicos en términos matemáticos. Y de lo que nos gustaría hablar con un cierto detenimiento es de la adecuación, de las posibilidades del método matemático para la descripción o el tratamiento de este tipo de fenómenos. Este es un tema muy complejo y difícil, y que exigiría unas capacidades que notoriamente me exceden, por lo que me limitaré a tratar sólo los aspectos más sencillos e indiscutibles del problema.

La utilización de la matemática en el estudio de los temas médicos o biológicos es, en principio, tan justificable como la de la Física o Química, etc. Lo que ocurre es que

seguramente, en mi opinión, la cercanía de estas últimas ciencias a la Medicina es mayor y más evidente. De hecho, en el caso de la Química, la proximidad es tal, que existe, con toda razón, una especialidad, la bioquímica, en la que aparecen integrados los aspectos químicos y biológicos de todos los seres vivos. También puede hablarse de una Biofísica, mientras que no aparece tan claro qué podríamos entender bajo el nombre de Biomatemática, por ejemplo. Sin embargo, conviene señalar desde ahora que estas ciencias más próximas a la medicina sí tienen, a su vez, relaciones muy estrechas con la matemática, por lo que, en definitiva, y como parece razonable, las diferentes ciencias constituyen un “continuum” en el que todas están relacionadas y, por lo tanto, sí que resulta perfectamente pensable un empleo de la matemática en la investigación y esclarecimiento de los variados problemas médicos.

Dicho esto, convendría añadir inmediatamente que este empleo tiene sus ámbitos propios y no puede ser generalizado o llevado a ciertos extremos. Me gustaría referirme ahora, aunque sea también de pasada, a un conocido médico español del siglo pasado, conocido sobre todo por una frase suya que, indudablemente, hizo fortuna y al que se desconoce en muchos otros aspectos. El médico es José de Letamendi y la conocida frase es aquella de que *“el médico que sólo sabe medicina, ni medicina sabe”*.

Insisto otra vez en que todo esto no es sino una introducción, por lo que no me puedo detener en el análisis de la figura o la obra de Letamendi. La primera vez que me interesé por él fue como consecuencia de la crítica, nada amable, que Pío Baroja hace del mismo en su novela *El árbol de la ciencia* y también en sus memorias, en el tomo de *Familia, infancia y juventud*.

Reconozco que es una pena pasar tan rápidamente cerca de esta personalidad compleja, de un carácter acusado y sobre el que podrían decirse muchas cosas. Me limitaré, sin embargo, a señalar que en su intento de expresar, aunque sea sólo de manera puramente descriptiva, los fenómenos de la vida y la enfermedad mediante fórmulas matemáticas, revela tanta superficialidad como ingenuidad. Letamendi habla de una biodinámica y de una nosodinámica, como él mismo las llama, y describe una ecuación general de la vida, que irrita con razón a Baroja. Según Letamendi, *“llamando I a la energía individual, C al conjunto de energías cósmicas y V al acto resultante (Vida), podemos plantear la ecuación general biodinámica en esta forma:*

$$V = f(I,C)$$

O sea, vida igual a función indeterminada de la energía individual y las energías cósmicas”.

En términos parecidos también propone la ecuación de la enfermedad, en donde:

$$V' = I(C \pm n).$$

Según nuestro autor, *“la enfermedad es el producto de I por C+n, o por C-n, dándonos en ambos casos, tanto en el de exceso como en el de defecto de C, una falta de adecuación. El valor +n o -n de esta falta de adecuación es proporcional al quantum de muerte o de proceso físico general en que se invierte energía individual durante la enfermedad, y por esto llamaremos a este concepto índice del tanto de muerte de la enfermedad”* (sic).

A veces, unos pocos pasajes escogidos de una obra dan una idea bastante aproximada del pensamiento de un autor o, al menos, de una parcela del mismo. Por lo que concierne al papel

que Letamendi atribuye a la matemática en la doctrina médica, creo que los párrafos transcritos dibujan bastante exactamente la concepción letamendiana al respecto. Concepción que, dicho sea de paso, me parece inocente, desproporcionada y poco científica.

Las diversas teorías mencionadas, y por ello las he traído aquí ahora, serían un ejemplo de lo que parece una tendencia, recurrente a lo largo de la historia, a forzar más allá de los límites razonables una interpretación matemática de los fenómenos de la vida, que ya vimos, aunque fuera muy brevemente, al hablar de los iatromatemáticos. Si tiene su máxima virulencia en el siglo XVII, no deja de estar presente en otros momentos de la historia y de informar los escritos y la práctica médica de otros autores.

La actitud opuesta también existe y es igualmente condenable: hay algo de inabordable para los métodos matemáticos en los fenómenos biológicos y el sentido común rechaza, de manera espontánea, el uso de fórmulas matemáticas para su explicación. En pleno auge del mecanicismo, Pierre Bayle constató que las lecciones de Pitcairn, entonces lector en Leiden, como ya hemos citado, “*eran impopulares a causa de su carácter abstruso y matemático*”. Pero también resulta evidente que el rechazo frontal, incondicional y agresivo, por parte de muchos médicos, de cualquier fórmula o ecuación, por simples que éstas sean, también es excesivo y revela muchas veces una falta de formación básica y una despreocupación por el conocimiento íntimo de muchas realidades clínicas y de los mecanismos o procesos que conducen al diagnóstico médico.

En nuestra opinión, el tratamiento matemático de ciertas realidades relacionadas con la biología, es obligatorio en muchas ocasiones. Y simplificador, y esclarecedor. Lejos de añadir complejidad a un problema, lo torna más sencillo e inteligible.

Querría mencionar ahora, para ejemplificar esto que acabo de escribir, a un personaje interesantísimo, nuestro compatriota Domingo de Soto. Soto (1494-1560) es, con toda justicia y así se le reconoce universalmente, un claro predecesor de Galileo en el estudio de la caída de los graves. Nacido en Segovia, estudió después en la recientemente fundada Universidad de Alcalá y más tarde en la Universidad de París. Para dar una idea de la presencia española en esta última Universidad, en ese momento, señalaré que entre los maestros que tuvo Soto en ella figuraban Juan de Celaya, que enseñaba en el Colegio de Santa Bárbara, Luis y Antonio Coronel, que lo hacían en el Colegio de Montaigu, Francisco de Vitoria, que era lector en el priorato dominico de Saint-Jacques, etc. A su vuelta de París y tras ingresar en los dominicos, cambiando su nombre de Francisco a Domingo, Soto obtuvo la cátedra de Teología en Salamanca, conservando este puesto durante 16 años.

En sus Comentarios sobre la Física de Aristóteles, de 1545, Soto, en el libro VII, fue el primero en aplicar la expresión “*uniformiter deformis*” (es decir, de manera uniformemente irregular) al movimiento de caída de los cuerpos, indicando que éstos aceleran su velocidad uniformemente mientras caen, anticipando así la ley que más tarde descubriera Galileo. Soto, a la vuelta de Trento, en 1550, completó y reimprimió éste y otros textos, en 1551, en Salamanca. En total, se hicieron nueve ediciones de los mismos y la penúltima apareció en Venecia, en 1582, años antes de que Galileo empezara sus experimentos en Pisa y de que marchara a Padua. Por cierto que Galileo cita a Soto en sus *Juvenilia*. Pues bien, la idea de Domingo de Soto, claramente expuesta desde luego, adquiere sin embargo su máxima potencialidad, sencillez, precisión y verdad cuando es capaz de ser expresada matemáticamente, mediante las fórmulas elementales de la Mecánica (i.e., $\mathbf{v} = \mathbf{a} \cdot \mathbf{t}$, ó

también, $e = 1/2 \cdot a \cdot t^2$). Y fue Galileo quien avanzó la teoría de que la velocidad de un cuerpo en su caída es proporcional al tiempo transcurrido, mientras que la distancia recorrida lo era al cuadrado de dicho tiempo y la probó experimentalmente, rebatiendo a la vez la idea aristotélica de que los cuerpos pesados caían más rápidamente que los ligeros. También Galileo desarrolló la ecuación que explica la trayectoria de un proyectil, empleando las leyes de adición de vectores que habían sido propuestas por el matemático holandés Simón Stevin. Es decir, Galileo, en este caso, representa el salto, la dimensión nueva que adquiere la Mecánica, y el resto de las ciencias, mediante la experimentación y la utilización de las formulaciones matemáticas. Esto es sólo un ejemplo y no es, en manera alguna, una crítica de Soto, que escribe en el lenguaje propio de su época; recuérdese que el primero en utilizar letras como símbolos de incógnitas y constantes fue el francés Francisco Vieta (1540-1603), en 1591, en su libro *Isagoge in artem analiticam*. Soto fue en todos los aspectos un modelo de sabiduría y erudición y en la España del siglo XVI se decía: *Qui scit Sotum, scit totum*, “el que conoce a Soto, conoce todo”.

No querría dejar de decir algo más sobre el ya mencionado Juan de Celaya (1490-1558), valenciano, que también escribió, bastante antes, unos comentarios a la Física de Aristóteles (París, 1517) y había sido muy influido por un portugués, Alvaro Thomaz y por las técnicas calculatorias que éste empleaba en el tratamiento de los problemas físicos. Fue Celaya, para algunos, el primero que expresó claramente el Primer Principio de la Mecánica (el principio de inercia). Por cierto que Menéndez y Pelayo escribió que Celaya era “*un escolástico degenerado, recalcitrante y bárbaro*”.

Como conclusión de todo lo anterior, parece evidente que hay ciertas áreas de conocimiento, dentro del campo concreto de la medicina clínica, en las que resulta imprescindible la utilización del lenguaje matemático. Cuando es posible, y no siempre lo es desde luego, nada expresa mejor, con más nitidez y precisión el pensamiento o la realidad que este lenguaje universal, conciso, supremamente elegante y sin equívocos. Y son muchas las áreas en que es dable hacerlo. Incluso tratándose de funciones tan a primera vista incuantificables como las psicológicas. La ley de Weber-Fechner, que en justicia debería llamarse de Fechner o, en todo caso, de Fechner-Weber, establece que la magnitud del estímulo debe crecer geoméricamente si la magnitud de la sensación ha de crecer aritméticamente. Aunque hoy día estas relaciones son discutidas, la aportación de Fechner, en su libro *Elemente der Psychophysik*, en 1860, representa un paso adelante en la aplicación de criterios cuantitativos a la descripción y estudio de ciertos aspectos psicológicos.

En nuestro siglo, a partir de la década de los 50 con la aplicación, por Mandelbrot y otros, de la teoría de los fractales a la modulación de los fenómenos naturales, está emergiendo un nuevo campo dentro de la matemática, la llamada teoría del caos, que trataría de explicar cómo funciona el mundo real, utilizando ecuaciones no lineales y poderosos ordenadores. Según esta teoría, las ecuaciones lineales describen fácilmente algunos de los fenómenos físicos, como los movimientos orbitales de los planetas y naves espaciales, ciertas leyes como la del péndulo, etc., pero no sirven para el estudio de procesos en los que existen las denominadas “turbulencias”, es decir, desplazamientos no regulares, resultado de múltiples e indefinibles vectores que tornan impredecible la realidad. Sin embargo, para los investigadores de este campo, incluso aquí existen regularidades, ocultas dentro de la complejidad del sistema, cuyo descubrimiento permitiría una cierta capacidad de predicción. La teoría también afirma, por el contrario, que hasta sistemas simples pueden producir comportamientos complejos y hacerse impredecibles a la larga.

Hay muchas áreas de la medicina, en las que el resultado de una prueba diagnóstica viene expresado por un valor, por un número, y entonces es absolutamente recomendable el tratamiento matemático de ese tipo de datos. Pienso que aquí, muchas veces no se saca todo el partido, el aprovechamiento posible de los recursos del cálculo, precisamente por ese pavor, ese miedo a los conceptos y desarrollos matemáticos que caracteriza a una buena parte de los profesionales, entre ellos los médicos. Sobre todo esto, sobre la necesidad de ir preparándose para una realidad en la que los cálculos serán cada vez más complicados e indispensables, versarán estas líneas que siguen.

LOS NÚMEROS Y LA MEDICINA, HOY.

Ya hemos escrito antes sobre el rechazo que algunas personas cultas, sobre todo provenientes del mundo de las llamadas humanidades, experimentan frente a las matemáticas. Las matemáticas (unas veces utilizaré el singular y otras el plural; se usa más el plural, especifica el diccionario de la lengua española de la RAE) siguen siendo, para muchos de los graduados en nuestras Universidades, una materia prácticamente olvidada de la que sólo perdura el desagradable recuerdo de su forzado aprendizaje, los exámenes, etc. y sobre cuya complejidad o utilidad se suele bromear, añadiendo la sincera confesión de no estar dotados para la misma. Todo esto constituye un lugar común, arrastrado por mucho tiempo, y que parece gozar de la complicidad y comprensión de la sociedad. Pero no se trata sólo de los profesionales de las carreras “de letras”. Algunos médicos parecen tener problemas especiales para tratar con los números y sus operaciones y están llenos de prevenciones respecto a su creciente utilización en la práctica normal de la medicina.

Deberíamos rebelarnos amablemente frente a esta situación. La matemática representa el arquetipo de las ciencias exactas, no entraña insuperables dificultades para su aprendizaje y, por la creciente utilización de la misma en todos los ámbitos de la vida diaria, supone un conjunto de conocimientos al que no se puede permanecer ajeno. En el campo de la medicina, con la progresiva digitalización de los procedimientos e informatización de los procesos, como hacíamos notar más arriba, las necesidades de manejar y comprender los elementos básicos del cálculo han aumentado. Sobre todo, en algunas especialidades. En la de Medicina de Laboratorio, como ya escribimos antes, con una gran parte de los resultados en forma numérica, el manejo de los datos y su tratamiento estadístico representa una tarea necesaria a la que hay que hacer frente. Aquí empieza a no ser disculpable esa actitud, teñida de inocencia, de “no querer saber nada de las Matemáticas”.

Muchas de las ideas de este artículo son fruto de la percepción del autor y están basadas en algunos años ya de experiencia. Pero la existencia del problema —la necesidad de contar con la matemática en el ejercicio de la actividad médica y, desde luego, en la vertiente de investigación— parece ser universalmente reconocida. En la página *web* del Math Forum (11), en un artículo titulado *Microarrays, Mathematics, and Medicine*, a la pregunta retórica: *How much math will people doing medical research need to know in the coming decades?*, el autor no tiene vacilaciones al contestar, con ese carácter ligeramente informal que caracteriza a muchos de los escritos en la red, “a lot more than they need to know now”.

El trabajo versa sobre los microarrays, un medio diagnóstico relativamente reciente, que está llamado a revolucionar el diagnóstico y tratamiento de los tumores, entre otras variadas aplicaciones. Un ensayo de este tipo es capaz de cuantificar las diversas proteínas elaboradas por una muestra de tejido, o de tumor, en un determinado momento, a través del estudio del RNA mensajero, responsable de la fabricación de las mismas. Un solo chip puede identificar hasta unas 15 000 proteínas, produciendo así una cantidad enorme de datos y proporcionando una “huella dactilar” del tumor, que sirve para su catalogación y también para poder predecir su respuesta a los diferentes tratamientos posibles. Esta “firma” del tumor consta de 15 000 números y para estudiar si estos conjuntos de datos se agrupan en determinados “clusters”, en ciertos “racimos”, determinando entidades nosológicas coherentes e independientes, se hace precisa la utilización de la estadística y la matemática.

Por todo ello, hacen falta computaciones rapidísimas, algoritmos apropiados y, en definitiva, profesionales que tengan conocimientos sólidos de biología molecular y matemáticas. Esta área de conocimiento, que crece muy deprisa, ha recibido muchos nombres, entre los más frecuentes los de *biología computacional* o *bioinformática*, y los expertos en la misma no van a tener ningún problema para colocarse en el inmediato futuro.

Es curioso, por otra parte, observar como se multiplican los libros de divulgación matemática, de “carnavales o festivales matemáticos”, en los que se recogen curiosidades, problemas de larga tradición, aspectos históricos de la ciencia, trucos de cálculo, etc., que parecen tener una buena acogida. En inglés se ha creado el término “*mathemagician*”, tan parecido al de “*mathematician*”, para designar estos autores que se especializan en los aspectos más lúdicos de esta ciencia. No se comprende, en fin, esa animosidad residual de algunas gentes frente a la matemática, que, a mi juicio, proviene todavía del tiempo en que su aprendizaje se hacía con metodologías atrasadas e incorrectas. Porque, en efecto, la habilidad matemática, la facultad de entender y manejar los números es algo consustancial al ser humano, aunque, naturalmente, requirió un grado de desarrollo intelectual que no estuvo presente desde el principio.

TAMBIÉN NÚMEROS AL HACER EL DIAGNÓSTICO

Hemos hecho un amplio recorrido sobre la relación entre matemática y medicina a lo largo de la historia. Queda claro que en los datos de naturaleza cuantitativa que se manejan en la práctica médica, que son muchos, la utilización de ciertos algoritmos representa en muchos casos una conveniencia y ocasionalmente una necesidad insoslayable, tanto en la rutina como en muchos trabajos de investigación o de epidemiología clínica. Con ello quedan expuestas muchas de las premisas que servirán para encaminarnos al punto final de estas disquisiciones sobre los números y la medicina. Ahora querría empezar con algo que supone, a mi juicio, el grado máximo de intrincación entre ambas ciencias. En efecto, siendo el acto central de la actuación médica el diagnóstico (cualquier actividad correcta sobre el enfermo ha de basarse, ante todo, en el descubrimiento de la naturaleza de su mal), si en este proceso heurístico se pueden discernir aspectos matemáticos —quiere decir, susceptibles de un tratamiento matemático—, se llegará a la conclusión de que, efectivamente, la relación entre estas dos ciencias a las que nos hemos referido tantas veces es todo lo estrecha que se pueda imaginar.

Para todo esto, permítaseme una breve aproximación al proceso diagnóstico, desde el punto de vista lógico. Para ver después si, en alguna fase del mismo, alguna teoría, algún modelo de índole matemática, contribuye a su comprensión. Particularmente, teniendo en cuenta que se trata de un proceso gradual en el que las evidencias se van acumulando de manera progresiva, desde los datos de la primera entrevista hasta los resultados de las diferentes investigaciones complementarias. Me refiero, hago esta precisión quizá innecesaria, al diagnóstico final, etiológico, sobre todo en el ámbito de la llamada tradicionalmente medicina interna.

ESQUEMA EPISTEMOLÓGICO

La relación del médico con su paciente es variada y compleja, pudiéndose distinguir en la misma muchos planos diferentes. Desde el primer momento, el médico debe descubrir y analizar síntomas y signos presentes en el enfermo para lo que utiliza y desarrolla, además de procesos intelectuales, determinadas habilidades técnicas y diversos mecanismos de comunicación. En muchos casos, aunque no en todos, tras una serie de etapas más o menos prolongadas, que describiremos muy brevemente después, se puede llegar a un diagnóstico, que representa siempre el final del procesamiento lógico de toda la información acumulada. Las medidas terapéuticas, en principio, no son sino la consecuencia de este diagnóstico, en el que encuentran su justificación, sin perjuicio de reconocer, como hacía R. Koch hace ya más de ochenta años, que en una etapa inicial de la humanidad, con toda seguridad, se realizaron tratamientos inmediatos y empíricos, sin una reflexión diagnóstica previa (12). En la actualidad todavía, a veces, se adoptan terapias meramente sintomáticas, cuando no puede llegarse a un reconocimiento exacto y causal de los procesos morbosos. En cualquier caso, resulta evidente que, para el clínico, la tarea diagnóstica representa la operación intelectual de mayor envergadura y trascendencia a la que debe hacer frente. Como es natural, este proceso racional ha sido estudiado formalmente por diversos autores, en sus aspectos relacionados con la psicología cognitiva (13-18), a los que apenas aludiremos aquí. Me gustaría, eso sí, hacer algunas consideraciones muy simplificadas sobre los mismos, que conciernen a realidades fácilmente reconocibles por cualquier médico, si trata de analizar su propio comportamiento.

Normalmente, el enfermo se presenta ante el médico refiriendo un conjunto de síntomas y hechos que constituyen, en definitiva, una información. Esta información, en la mayoría de los casos, no permite por sí sola llegar a una conclusión diagnóstica, pero sí es capaz de sugerir y evocar preguntas y actuaciones por parte del médico, conducentes a obtener más información y lograr la clasificación del cuadro clínico. En una etapa inicial, pues, se producen indagaciones suscitadas por los síntomas y la historia del enfermo (las que en la literatura inglesa se denominan *symptoms-* o *patient-driven questions*; es decir, preguntas “generadas” por el paciente o los síntomas). Esta información es reconocida y analizada y lleva progresivamente a la configuración, la conformación del problema. Como consecuencia de lo adquirido hasta ese momento, el clínico, para quien la realidad del enfermo constituye un enigma que habrá de resolver, es capaz de concretar y delimitar los aspectos más relevantes de esta realidad y llega así a lo que yo llamaría la definición del problema. A este proceso se le ha llamado, en inglés, *problem synthesis*. Definir el problema no es, claro está, solucionarlo. Pero sí supone una fase necesaria para el sucesivo tratamiento intelectual que llevará a su solución.

Es difícil pautar exactamente estos procesos mentales que vertebran el camino hacia el diagnóstico, pero, en esencia, en cuanto se llega a la definición, a la concreción del problema, y aun antes quizá (en definitiva, en una fase muy precoz del encuentro médico-enfermo) ocurre un cambio trascendental, aunque insensible, que consiste en que en la mente de aquél empiezan a surgir ya hipótesis respecto a la naturaleza última de la enfermedad que aqueja al paciente. Estas hipótesis son seleccionadas de forma que, al final, su número, aunque variable, no suele ser superior a cuatro o cinco, que parece ser el máximo de disyuntivas que es capaz de procesar simultáneamente la memoria a corto plazo. También varía el grado de precisión y definición de las mismas. En efecto, estas hipótesis pueden ser diagnósticos convencionales (enfermedad de Addison), síndromes (por ejemplo, de Cushing), entidades fisiopatológicas (hipertensión), grupos etiológicos (infección bacteriana), etc. y, a veces, una mezcla de los conceptos anteriores. Estas hipótesis, simplificando una vez más, representan etiquetas que, en la mente del clínico, designan paquetes estructurados de información —conocimientos y datos, relaciones, etc.—, que son concebidos de manera individual y no son rigurosamente superponibles o idénticos para médicos diferentes. Tampoco son, para cada uno de ellos, entidades estáticas, sino que evolucionan y cambian, de acuerdo con su experiencia clínica y sus lecturas y estudios.

En cualquier caso, desde el momento en que, de manera más o menos explícita, el médico considera dichas hipótesis, las preguntas y exploraciones a las que somete al enfermo son dirigidas o generadas por aquéllas (*hypothesis-driven questions*). La adquisición de nueva información cambia, a su vez, la configuración del problema y va creando un conjunto de datos y características que concuerda más o menos con alguna de las hipótesis elaboradas. También puede ocurrir que ninguna de éstas se asemeje o convenga al cuadro que presenta el enfermo y entonces el clínico habrá de recurrir a la propuesta de hipótesis nuevas.

Hasta ahora, aunque no lo he declarado explícitamente, me he referido a preguntas y exploraciones que el médico hace directamente al enfermo y de las que obtiene una respuesta inmediata. Esta vía de adquisición de información constituye lo que se ha definido como un circuito corto (*short loop*). Ocurre, sin embargo, y empezamos ya a meternos en el campo que específicamente nos interesa, que una vez que la definición del problema ha alcanzado una cierta concreción y las hipótesis avanzadas se convierten en verificables, en la mayoría de las ocasiones hacen falta, para llegar al diagnóstico final, otras exploraciones (de laboratorio, radiológicas, etc.), que presentan algunas características comunes, que creo que es importante reseñar:

1. En general, se plantean cuando ya, como decíamos antes, las hipótesis consideradas presentan una cierta concreción y existe un diagnóstico formal de presunción.
2. No son realizadas directamente por el médico que trata al enfermo.
3. Tardan un cierto tiempo en aportar su información.
4. Representan un coste claramente superior al de las indagaciones que integran el circuito corto, tanto en términos económicos como, a menudo, en cuanto a riesgo para el paciente.

Todas estas exploraciones, llamadas a veces complementarias, forman parte de un circuito largo (*long loop*) de obtención de información. Las pruebas de laboratorio son un ejemplo de las varias operaciones tendentes a la adquisición de información que el médico despliega a lo largo de sus pesquisas. Pertenecen a lo que llamábamos el circuito largo y entre sus peculiaridades, ya enumeradas, me gustaría destacar ahora la de que, en general, cuando se solicitan tales pruebas se tiene ya una sospecha razonable sobre cuál pueda ser el diagnóstico

definitivo del enfermo. Resulta afortunado que sea así ya que, cuando se baraja sólo una o un número muy reducido de hipótesis, el elenco de estas pruebas, caras y capaces de entrañar un cierto riesgo o molestia, al que resulta pertinente acudir es también reducido. La petición indiscriminada, demasiado inicial y acrítica, de este tipo de intervenciones diagnósticas es un derroche económico y una manifestación clara de un planteamiento intelectual incorrecto de la estrategia frente al problema del enfermo.

Habrá observado el lector, por el sucinto esquema que propongo del acto diagnóstico (delineado sólo superficialmente, por razones obvias), que éste consiste siempre en un proceso racional y reglado, aunque sea más o menos consciente y con la práctica pueda convertirse en casi enteramente automático. En esencia, el camino por el que se llega a catalogar y conocer la naturaleza de la enfermedad que sufre el paciente, me parece determinado por mecanismos lógicos fundamentalmente. Lo que a veces se intenta calificar como intuición, «ojo clínico», etc. y que, para algunos, juega un papel muy importante en la actividad del médico, representa, en la mayoría de los casos, o un acúmulo de experiencias y hechos aparentemente olvidados, pero que siguen influenciando nuestra conducta consciente, o mecanismos claramente racionales, aunque realizados de forma inmediata y automática. En mi opinión, por lo tanto, las actividades mentales que se ponen en juego, para llegar al diagnóstico, son característicamente reflexivas, voluntarias, racionales e incluyen un elemento de control interno que informa constantemente sobre la corrección del discurso lógico. Este tipo de funcionamiento mental altamente elaborado es el que los psicólogos definen como *metacognitivo* y es en realidad, frente a la pretendida intuición, el modo usual de enjuiciar los problemas del enfermo.

Dicho esto, conviene apuntar que el tratamiento lógico de un problema aporta muchas veces la solución, pero no necesariamente la certeza. En lógica se distinguen dos tipos de pruebas:

1. Las completas, en las que la inferencia es concluyente, sin posibilidad de error.
2. Las incompletas, en las que aquella es sólo probable y tiene una determinada verosimilitud.

No podemos detenemos en esto, pero estamos seguros de que el lector concibe claramente la diferencia. Pues bien, por la naturaleza de la información que obtiene el médico en la exploración del enfermo, que casi siempre es incompleta y no definitiva, las conclusiones que es capaz de extraer son también controvertibles y tienen sólo una cierta probabilidad. Por supuesto que estas circunstancias no son privativas de la Medicina, sino que se dan en otras profesiones y son ejemplos de lo que se han llamado problemas deficientemente estructurados (*ill-structured problems*), en los que, precisamente por ello, las únicas inferencias posibles son de naturaleza probable. Al hablar de deficientemente estructurados hago una constatación de carácter lógico y no me refiero a la habilidad del investigador. Es la realidad concreta la que está estructurada de tal manera que no permite una solución inequívoca.

Recapitulando lo expuesto hasta aquí, y adoptando el esquema presentado para describir el proceso diagnóstico, podría decirse que tras un primer contacto con el enfermo, el médico comienza inmediatamente sus indagaciones. Al principio son suscitadas por lo que cuenta el propio enfermo y por sus síntomas; ésta es una fase importante, desde luego. Recordemos lo que William Osler escribió: *Deja que el paciente te diga el diagnóstico*. Vienen después las ideas sugeridas por las hipótesis que el médico elabora y selecciona. Al final, desde luego, éste suele ser capaz de establecer, de manera tentativa, una o unas pocas presunciones diagnósticas; y siempre en términos no de certidumbre, sino de probabilidad. En esta situación, con el problema ya suficientemente definido, está en condiciones de solicitar pruebas complementarias

(circuito largo) que aportarán, más a largo plazo, información utilizable para la confirmación, o desestimación, de los diagnósticos considerados como probables.

PROBABILIDAD PREVIA

El médico, tras las primeras preguntas y constataciones, hecha la exploración del enfermo, piensa frecuentemente en una enfermedad concreta como posible causa de los trastornos que aquejan al paciente. Obviamente, considera también la posibilidad de que éste no sufra enfermedad alguna y se encuentre sano, siendo esta última situación incluso el punto de partida cuando se trata de personas sometidas a reconocimientos generales periódicos, consultas de medicina preventiva, etc. Al pensar en una determinada enfermedad A, normalmente no adelanta una probabilidad concreta de que, en efecto, el paciente tenga la enfermedad A, ni la hace constar en ninguna parte de la documentación clínica y, aún más, si alguien le pidiera que estableciera explícitamente tal probabilidad, en principio confesaría su incapacidad para hacerlo. Ya hemos visto que, por una serie de razones, el ser humano quizás no está excepcionalmente dotado para la asignación subjetiva de probabilidades y son muchos los errores que comete cuando se empeña en esta labor. Conviene hacer notar, sin embargo, que: a) si se nos exige, somos capaces, en general, de aventurar una probabilidad para un acontecer determinado; b) de manera espontánea, sin que nadie nos lo pida, en la vida corriente a veces expresamos nuestras convicciones de manera más o menos probabilística: estoy completamente seguro, apostaría diez contra uno, esto lo he visto en el 95% de los casos, etc.

También el médico, antes de solicitar pruebas para confirmar su diagnóstico, seguramente accedería, si fuera preguntado, a expresar numéricamente la probabilidad que asigna al hecho de que la enfermedad A sea efectivamente la causa de los trastornos del paciente. Esta probabilidad —que denotaremos $p(D)$ — es llamada previa, porque es la que se maneja antes de conocer los resultados de los exámenes complementarios y sólo por esta razón puede recibir tal calificativo, ya que, en realidad, el médico ha llegado a ella tras una larga manipulación de datos del paciente. Esta $p(D)$ expresa su creencia, en virtud de toda su experiencia anterior, de que en una cohorte imaginaria de pacientes, todos idénticos al que es objeto de su atención, un porcentaje —igual a $100 \cdot p(D)$ %— de los mismos padezca la enfermedad, mientras que el porcentaje restante esté sano.

Naturalmente que el médico asigna implícitamente distintas probabilidades a los sujetos, según la combinación e intensidad de sus síntomas. En los casos en los que la sintomatología sugiera casi con toda seguridad la enfermedad el valor de $p(D)$ será muy cercano a 1, mientras que, por el contrario, cuando el médico apuesta por el estado de salud, $p(D)$ será vecina a 0. Si el médico, como ocurre en ocasiones, está seguro de que el paciente sufre la enfermedad, entonces el valor de $p(D)$ será precisamente 1.

Sólo un médico, con una experiencia y unos conocimientos determinados, puede asignar una $p(D)$ a los distintos sujetos que atiende. Si éstos son sometidos directamente —por ejemplo en el caso de un examen en salud de una población—, a un test diagnóstico, sin ser explorados, la única asignación de probabilidad de padecer la enfermedad A que puede hacerseles, la misma para todos ellos, deriva de la prevalencia de la enfermedad A en dicha población. Se pierde con la adscripción indiscriminada de la prevalencia como única probabilidad previa a todos los

individuos, una masa de información considerable, justamente aquella que se genera mediante el cuidadoso estudio de cada uno de los miembros de la población. Con esta salvedad, desde el punto de vista operativo, la situación es idéntica en ambos casos. Si en una población cualquiera la prevalencia de A es del 30% —o, expresada en términos de probabilidad, 0.3—, quiere ello decir que de 100 individuos de la misma, 30 padecerán la enfermedad A. En el caso concreto de un individuo examinado por su médico, una probabilidad previa de 0.3 significa que, a juicio de éste, en una cohorte de 100 sujetos idénticos, clonados, 30 tendrían la enfermedad A y 70 no.

La probabilidad previa, tanto en el caso de un paciente concreto, como en el de una población en general, puede ser lo suficientemente alta como para no justificar la realización de pruebas complementarias. Esto es así, especialmente, si algunos efectos indeseables pueden derivarse de éstas o, simplemente, si el coste de las mismas es importante. De todos estos factores se ocupa la teoría de toma de decisiones que no abordaremos aquí. Para nuestro análisis ulterior suponemos que se hace necesaria la realización de una prueba complementaria, ya que la probabilidad previa no autoriza, por su valor intermedio, indefinido, el establecimiento de una decisión diagnóstica definitiva.

Muchos tipos de pruebas complementarias pueden ser ejecutadas hoy en día en el laboratorio. La última razón que determina la utilidad de un test —un ECG, una mamografía, una ecografía, una determinación de tiroxina, etc.— es su capacidad para ayudar al médico a discriminar entre enfermos y sanos. El *test* logra este objetivo al contribuir efectivamente a identificar a las personas que sufren la enfermedad, a las que no están afectas y, en definitiva, por una combinación de ambas cosas, como veremos enseguida.

CARACTERÍSTICAS DIAGNÓSTICAS BÁSICAS (Sensibilidad y especificidad de un *test*).

Sólo ahora empezaremos realmente a tratar con números, a operar con ellos. Y se podrá ver cómo, una vez entendido el *modus operandi* y vencidas las resistencias a manejar las matemáticas, éstas suponen un esclarecimiento en el estudio del proceso diagnóstico y arrojan una luz nueva sobre el mismo. Ya escribíamos que el médico, antes de pedir pruebas complementarias que le ayuden a conocer el mal que aqueja al enfermo, por los datos de la anamnesis y los que va recogiendo en la exploración física, detenida y reglada, empieza ya a barajar unos posibles diagnósticos, entre los que duda todavía, que podrían explicar el cuadro que presenta el paciente. Se está en la etapa del diagnóstico diferencial, equivalente al de selección de hipótesis en el método científico. Llega entonces el momento de pedir las exploraciones complementarias para proseguir el camino diagnóstico. Se piden para confirmar e incluso para descartar ciertas hipótesis diagnósticas. En este estadio está justificada la utilización de las mismas, porque se trata de un número reducido de alternativas. No sería lícito antes —ni razonable, y ni siquiera posible—, cuando, por estar al principio de la indagación, no se dispone aún de ese conjunto reducido de posibilidades.

Ahora bien, estas pruebas diagnósticas no son perfectas y tienen errores. Pero ocurre algo de trascendental importancia: el alejamiento del comportamiento ideal, para cada una de estas pruebas, **se puede cuantificar**. Esto supone un refinamiento, una información extraordinariamente útil y se logra mediante la definición de algunas *ratios*, dos de las cuales

ocupan una posición central en el desarrollo de la teoría que pretendemos explicar. Me refiero a las *ratios* —a los conceptos también— de *Sensibilidad* y *Especificidad* diagnósticas.

En nuestro caso, para simplificar, nos referiremos a una prueba diagnóstica (*test* en la literatura inglesa, término que también emplearemos ocasionalmente ya que está ampliamente extendido entre nosotros) cualitativa, que sólo tiene dos resultados posibles: positivo y negativo. El *test* X debería identificar las personas que sufren la enfermedad A, en las que en principio el resultado del mismo habría de ser positivo. Así ocurre, en general, en un porcentaje de las mismas, pero no en todas. Nuestra experiencia nos dice que casi ningún *test* es positivo en todos los casos de enfermedad, y resulta lógico que sea así. En primer lugar, la alteración que es detectada por el *test* puede no haber alcanzado la intensidad necesaria en algunos de los pacientes. En segundo lugar, quizá algunos casos de la enfermedad no se acompañan de la particular alteración que evidencia el *test*. No olvidemos que éste, en la mayoría de los casos, intenta medir algo relacionado con la enfermedad, pero que no tiene por qué ser aquello en cuya alteración consiste, precisamente, la enfermedad. Por todo lo anterior, un *test* será positivo sólo en un porcentaje determinado de enfermos. Se define como sensibilidad diagnóstica al cociente entre los casos de enfermedad en que fue positivo y el número total de enfermos en los que fue probado (tabla 1).

$$\text{Sensibilidad (S)} = \frac{\text{Enfermos con test positivo}}{\text{Enfermos estudiados con el test}}$$

No hay una manera teórica de medir la sensibilidad de un *test*; no existe una fórmula o función que permita determinarla. El único procedimiento es el experimental, sometiendo a un grupo de pacientes, perfectamente diagnosticados, al *test* de que se trate y viendo cuántos resultados positivos se obtienen. Por supuesto que la fracción de positivos (siempre inferior a uno) tendrá entonces un determinado error muestral, cuya cuantía puede ser calculada estadísticamente. Olvidando por el momento estos aspectos estadísticos, se puede definir la cantidad 1-S (lo que le falta a S para valer la unidad) como *insensibilidad* diagnóstica y representarla por I. Aunque se utiliza mucho menos en la literatura sobre el tema, puede ser empleada y nosotros lo haremos en alguna ocasión.

Por razones también comprensibles, no en todos los individuos sanos el resultado de la prueba es negativo, sino que en algunos puede ser positivo. Y esto ocurre porque el *test* no es específico, definiéndose esta *No Especificidad* (NE) como el cociente entre el número de personas sanas que dan resultado positivo y el número de sanos en los que se ha realizado la prueba. NE puede ser tratado estadísticamente como S y su complemento hasta la unidad (o sea, 1-NE) es precisamente la *especificidad* (E), que representa el cociente entre el número de sujetos sanos con resultado negativo y el de individuos sanos sometidos al *test*. Los términos definidos hasta aquí aparecen resumidos en la tabla 1.

Como consecuencia de que, según acabamos de escribir, la positividad en la prueba no se asocia inequívocamente a la enfermedad, ni la negatividad al estado de salud, al realizar un *test* en una determinada muestra de individuos, en la que existen sanos y enfermos, se originarán las cuatro situaciones que se muestran en la tabla 2, si se conoce realmente el estado de salud o enfermedad de los integrantes y el resultado de las pruebas en los mismos.

Quedan establecidas así, en la muestra estudiada, cuatro categorías, cuyos miembros son designados por el resultado del *test*, anteponiéndose el calificativo de verdadero o falso, según haya, o no, coincidencia entre el diagnóstico sugerido por el test y la realidad conocida de cada uno de los individuos. Un test perfecto tendría $S = 1$, $E = 1$, $I = 0$ y $NE = 0$, y estos términos tantas veces descritos pueden también ser conceptuados como aparecen en la tabla 3.

En cualquier caso, es de la mayor importancia considerar que el médico ordinariamente, para confirmar sus hipótesis, deduce diversas consecuencias de las mismas, que, de confirmarse, abogarían por la veracidad de tales hipótesis. Si sospecha que un enfermo es diabético, investigará su glucemia en ayunas, por ejemplo. Estudia, por lo tanto, la presencia de efectos de presuntas causas y, como de ordinario la evidencia que obtiene es incompleta, y las inferencias sólo probables, lo que le interesa es el grado de probabilidad de que sea cierta la causa, comprobado un cierto efecto. Pues bien, para este razonar *hacia atrás*, (como ha sido descrito este tipo de indagación) se han desarrollado esquemas o algoritmos matemáticos, de escasa complejidad, que permiten cuantificar ese nuevo “grado de probabilidad” y, en definitiva, calcular la probabilidad *hacia atrás*, la de la causa dado el efecto.

Conviene hacer notar que con la expresión “hacia atrás”, hacemos referencia sólo al hecho de que las causas son anteriores, preceden a los efectos. Sin embargo, en el desarrollo heurístico que lleva al diagnóstico, esa nueva probabilidad que se calcula para la causa, conocida la presencia o ausencia del efecto, representa un estadio posterior en el proceso lógico y asigna una nueva probabilidad a la existencia de la causa, que reemplaza a la que suponíamos antes de conocer si el efecto estaba presente (la que llamábamos probabilidad “previa”). En otras palabras, el discurso lógico, la adquisición y el procesamiento de las nuevas evidencias, es siempre hacia delante.

Para simplificar otra vez, imaginaremos que el médico sólo baraja la posibilidad de un diagnóstico, frente a la posibilidad, claro, de que el paciente esté sano. Tiene que quedar patente que esta simplificación es sólo para explicar más fácilmente la formulación matemática del mecanismo diagnóstico. La lógica del mismo es exactamente la misma si en vez de sospechar de una enfermedad, sospecha de unas pocas posibles. El tratamiento matemático sería absolutamente coherente con lo que explicamos aquí, pero más complejo y es justamente esa complejidad adicional la que quiero ahorrar al lector. Conviene resaltar también que, en la realidad, muchas veces el médico orienta muy decididamente sus pesquisas hacia una enfermedad concreta.

Resumamos un poco lo razonado hasta aquí. El médico, una vez que ha explorado directamente el enfermo, tiene una cierta idea diagnóstica respecto al caso, aunque no está seguro. Es decir, no está seguro de que su primera impresión, respecto a la naturaleza del mal concreto que aqueja al enfermo, sea la correcta. Por eso sigue indagando y explorando con la ayuda de las técnicas oportunas. Todos los que han meditado sobre esto coinciden en que el médico se mueve casi siempre en el terreno de la incertidumbre y que ésta va reduciéndose a medida que va contando con nuevos elementos diagnósticos valorables. El ya mencionado Osler escribió que “la medicina es una ciencia de la incertidumbre y un arte de la probabilidad”. Y Sir George Pickering, hizo constar que “el diagnóstico es un asunto de probabilidad y todos cuantos entre nosotros siguen al paciente hasta la sala de autopsias lo saben demasiado bien”.

Ahora bien, decir, y aceptar, que el médico tiene incertidumbre respecto a sus sucesivas conclusiones es, a efectos prácticos, admitir que las probabilidades están presentes en este

contexto. Y aquí ya vienen la diferencias entre los que estiman que el proceso presenta posibilidades de tratamiento matemático y los que no. Para los que piensan que sí, el médico sería capaz, tras un examen inicial de la situación, de estimar una probabilidad, aproximada, respecto a la condición del enfermo. En ciertos estudios epidemiológicos, esta probabilidad existe claramente y viene dada por la prevalencia de la condición en la población de que se trate, por lo que, en este caso, está perfectamente definida. Hago notar ahora que las construcciones matemáticas que seguirán son impecables y no pueden presentar ninguna duda. En lo único en que se puede no estar de acuerdo es en la posibilidad práctica de las mismas, por cuanto implican asumir la capacidad del médico para asignar las probabilidades previas; posibilidad que algunos niegan porque estiman que se trata de una apreciación subjetiva y, por lo tanto, variable e inexacta.

Según este modelo, el médico manejaría ya, mentalmente, aun sin concretarla numéricamente, una determinada probabilidad de que la persona a la que está examinando tenga una cierta enfermedad, cuando decide pedir algunas exploraciones complementarias, que normalmente no son hechas por él mismo (por eso tiene que pedir las): una radiografía, una ecografía o una prueba de laboratorio, etc. Una vez recibido el resultado de dicha prueba, la probabilidad de que la enfermedad esté verdaderamente presente ha cambiado, como consecuencia de la evidencia aportada por la prueba propuesta. Si el resultado es positivo —en el sentido de que es el que se da, o el que más probablemente se da, en los enfermos—, el médico se reafirmará en su idea de que la persona tiene la enfermedad en cuestión. En el caso contrario, su opinión respecto a esto será menos firme, menos segura que antes.

Me gustaría insistir ahora, una vez más, en el carácter enteramente racional, nada esotérico, de estas operaciones mentales, que permite incluso su tratamiento matemático. Lo que ocurre, como en las famosas deducciones del médico de Edimburgo, Joseph Bell —a quien Conan Doyle, el creador de Sherlock Holmes, conoció cuando era estudiante de Medicina—, que cuenta Hunter en un espléndido libro (19), es que pueden sorprender por su rapidez y agudeza, cuando el médico tiene gran experiencia y ha desarrollado al máximo estos hábitos de raciocinio. Lo cierto es que estos razonamientos y conclusiones son a veces tan veloces que pueden sorprender y desconcertar hasta al propio autor. K. F. Gauss, el célebre matemático alemán (1777-1855), precisamente un prodigio en cálculos mentales (casi todos sus descubrimientos matemáticos los había hecho ya a los 17 años), escribió en una ocasión, refiriéndose a un determinado problema: *He encontrado ya el resultado, pero todavía no sé cómo lograrlo*. Esta paradoja resume el carácter sorpresivo de algunas deducciones especialmente aceleradas y certeras.

PROBABILIDAD TRAS LAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS (Valor predictivo de un *test*).

Decíamos antes que el médico, para formular sus hipótesis, y para confirmarlas o negarlas, utiliza fundamentalmente síntomas y signos, que se asocian a determinadas enfermedades. En virtud de tal asociación, si conocemos que una persona está afectada por la enfermedad A, podemos presumir los rasgos patológicos que presentará, incluso adjudicando a cada uno de ellos una cierta probabilidad de ocurrencia. También querríamos juzgar acerca de la probabilidad de una cierta enfermedad a partir de la presencia de un determinado síntoma o

resultado de una prueba diagnóstica, que es una probabilidad distinta. El cálculo, sin embargo, de tal probabilidad no es inmediato, sino que exige una cierta elaboración matemática, que trataremos de deducir a continuación, mediante un sencillo ejemplo.

Imaginemos una muestra de 100 individuos, en la que se conoce la prevalencia de la enfermedad A (0.2, o 20 %), a la que se aplica un *test* X, con $S = 0.8$ y $NE = 0.1$, o, si se prefiere, $I = 0.2$ y $E = 0.9$ (Fig. 1). Como se ve en la figura, no todos los afectados por la enfermedad tienen un resultado positivo en el *test*, sino que éste aparece sólo en 16 de los 20 enfermos, por el hecho de que $S = 0.8$ y $0.8 \cdot 20 = 16$. Igualmente, por la inespecificidad de la prueba, ocho de los 80 sanos presentan un resultado positivo. Al fin, tras la aplicación del *test* a los 100 integrantes de la muestra estudiada, tenemos 24 resultados positivos y 76 negativos. No todos los positivos tienen la enfermedad, ya que, como sabemos, algunos de los sanos dan también ese resultado. De hecho, de los 24 positivos, 16 exactamente tienen la enfermedad, lo que representa, un 66,7%, aproximadamente.

Se percibe claramente que, tras la realización del *test*, se ha formado un grupo, el de los resultados positivos, en el que se ha enriquecido la proporción de enfermos. Por esa misma razón ha aumentado la probabilidad de encontrar un enfermo en ese grupo con respecto a la que existía, antes del *test*, de encontrarlo en la población general. Análogas consideraciones pueden hacerse con respecto a los sujetos sanos, aunque seguiremos refiriéndonos casi siempre sólo a los enfermos para no complicar innecesariamente las cosas y porque de ordinario, como ya hemos escrito anteriormente, el médico lo que busca es la confirmación de una determinada hipótesis de enfermedad.

En el grupo de personas que han dado un resultado positivo se integran:

1. Enfermos con *test* positivo. Su fracción es: $p(D) \cdot S$.
2. Sanos con *test* positivo. Su fracción es: $[1-p(D)] \cdot NE$.

Por ello, la prevalencia de enfermos en el nuevo grupo formado (aquellos con el *test* positivo) o, si se prefiere, la nueva probabilidad de enfermedad para los integrantes de dicho grupo (a la que podremos llamar probabilidad posterior, para distinguirla de la probabilidad previa que es la que conocíamos antes de aplicar el *test*), es igual a:

$$p(D|+) = \frac{p(D) \cdot S}{p(D) \cdot S + [1-p(D)] \cdot NE}$$

en donde $p(D|+)$ debe leerse como “probabilidad de enfermedad en aquellos pacientes con resultado positivo en el *test*”. Obsérvese que el denominador es la suma de los enfermos con resultado positivo y los sanos con resultado positivo (falsos positivos, claro). En el resto de nuestra exposición utilizaremos esta notación para las probabilidades condicionadas, en combinación con sencillos símbolos de álgebra booleana. Por ejemplo, si D representa al conjunto de enfermos, noD representa precisamente al conjunto de no enfermos, de acuerdo con las expresiones de Boole.

En el ejemplo expuesto dicha probabilidad posterior es de 0.67 bastante superior a la probabilidad previa de enfermedad en la muestra (0.20). O sea, gracias al *test*, entre los que dan resultado positivo en el mismo, es más fácil localizar a los enfermos, predecir con más

confianza que están enfermos. Por ello, esta probabilidad posterior recibe también el nombre de valor predictivo del resultado positivo del *test*, VP (+). O sea, también:

$$VP(+) = \frac{P(D) * S}{p(D) * S + [1-p(D)] * NE}$$

Observando esta fórmula, algunas propiedades diagnósticas de los *tests* pueden ser explicitadas:

1. Si $S = NE$,

$$VP(+) = \frac{p(D) * S}{p(D) * S + [1-p(D)] * S} = p(D) * S / S = p(D)$$

Es decir, la probabilidad previa de enfermedad no varía por el hecho de que un sujeto tenga un resultado positivo en un *test* con el que la fracción de sujetos que dan resultado positivo es la misma entre los enfermos que entre los sanos. Es un *test* que no sirve para nada y esto se refleja al hacer estos cálculos.

Un *test* perfecto arrojaría un resultado positivo en todos los enfermos y nunca tal resultado entre los sanos. Normalmente un *test* no alcanza esta validez absoluta, pero, al menos, debe resultar más frecuentemente positivo entre los enfermos que entre los sanos (o sea, $S > NE$). Si $S = NE$, como veíamos, no aporta ninguna utilidad diagnóstica.

2. Si $S = 0$, $VP(+) = 0$. Cualquier resultado positivo invalidaría el diagnóstico de enfermedad, ya que ningún enfermo puede tener un resultado positivo ($S = 0$).

3. Si $NE = 0$, $VP(+) = 1$. El resultado positivo, en este caso, confirma plenamente el diagnóstico, ya que ningún sano tiene un resultado positivo ($NE = 0$).

De análoga forma se puede calcular que el valor predictivo de un resultado negativo es:

$$p(\text{noD}|\text{---}) = VP(\text{---}) = \frac{(1-p(D)) * E}{(1 - p(D)) * E + p(D) * I}$$

Con $p(\text{noD}|\text{---})$ designamos la “probabilidad de que un individuo esté sano tras el resultado negativo del *test*”. El denominador es la suma de los sanos con resultado negativo y los enfermos con resultado negativo (falsos negativos, claro).

Aunque, naturalmente, las mismas manipulaciones matemáticas anteriores pueden realizarse en esta nueva fórmula y la situación es conceptualmente idéntica, en mi opinión, en la mayoría de las ocasiones, el médico lo que trata es de confirmar o descartar una hipótesis diagnóstica, ya que en las circunstancias habituales a él llegan personas que no se sienten completamente bien y presentan una determinada sintomatología, que puede corresponder a un cuadro patológico concreto. Quiero decir que el médico busca con las pruebas complementarias información pertinente sobre la existencia, o no, de una enfermedad concreta y ésta es la diana de su

investigación, no la consideración abstracta del estado de salud. Por ello, quizá es mejor hablar en el caso de un resultado negativo, de la *probabilidad residual de enfermedad* con dicho resultado; es decir, la probabilidad de que un sujeto, a pesar de que haya obtenido un resultado negativo en el *test*, esté de todas maneras enfermo. Dicha probabilidad residual es igual a $1 - VP(\text{—})$ y, por consiguiente:

$$p(D|\text{—}) = \frac{p(D) * I}{p(D) * I + (1 - p(D)) * E}$$

Es evidente que $p(\text{no}D|\text{—}) + p(D|\text{—})$ es igual a uno. Y lo es lógica y matemáticamente. En cualquier caso es claro que el valor predictivo de cualquier resultado de un *test* (positivo o negativo) resulta muy influenciado por la probabilidad previa.

Sólo admitiendo prevalencias fijas, basadas en estudios epidemiológicos, se puede adjudicar un valor predictivo al resultado de un *test*, sin que medie la apreciación de la probabilidad previa por parte del médico. Esto se hace en algunos programas informáticos de apoyo a la toma de decisiones, habiéndose creado el concepto de poder de evocación (*evoking strength*) para un determinado hallazgo clínico o resultado de una prueba diagnóstica, equivalente, con estas restricciones, al de valor predictivo.

Con nuestro ejemplo hemos deducido la fórmula para el valor predictivo de una prueba, tanto para sus resultados positivos como para los negativos. Todo ello se puede hacer, de manera más generalizada, utilizando las probabilidades condicionales y aplicando las reglas de Bayes. Digamos unas palabras antes sobre algunos conceptos básicos, pero a veces confundidos por todos.

DESCUBRIMIENTO O INVENCION.

Muchas cosas las tenemos claras hasta que empezamos a pensar en ellas. La diferencia entre los dos términos de este apartado puede proporcionar un ejemplo. Decía Kant, en su *Anthropologie in pragmatischer Absicht*, de 1798, “lo que se descubre se admite como ya preexistente, sólo que todavía no es conocido, como América antes de Colón; en cambio, lo que se inventa (como la pólvora) no existía efectivamente antes de que se inventara”. La distinción no es siempre tan tajante. Cuando elaboramos una teoría nueva sobre una realidad concreta, la realidad existía antes, pero la explicación que se propone es de nuevo cuño, si la nueva teoría lo es efectivamente. Cuando Bayes propone la utilización de números, de probabilidades exactamente, para explicar un proceso inferencial, la realidad que se trata de estudiar o explicar, el proceso inferencial, existe, pero la explicación, la cuantificación, es original, no existía antes.

¿Se trataría entonces de una teoría? La palabra teoría es polisémica, tiene diversos significados. En el sentido que tenía en Aristóteles, en su *Ethica Nicomachea*, de especulación o contemplación, podría decirse que sí. Pero en el sentido moderno de teoría científica, no me

parece aplicable al pensamiento de Bayes. Una teoría científica es una hipótesis o, por lo menos, contiene una o más hipótesis como partes integrantes. No hay ninguna en la explicación de Bayes, que describe adecuadamente la realidad, sin error o conjetura posible, sin demostración necesaria. El esquema bayesiano se podrá entender o no, se podrá considerar útil o no, pero no requiere justificación, ya que se trata de reglas matemáticas, de razonamientos deductivos, encadenados y de naturaleza axiomática. Es decir, Bayes no inventó nada, sino que utilizó la matemática para explicar el mecanismo de la inferencia, cuando a una cierta evidencia se añade una evidencia nueva. En este sentido, no se tendría que hablar de la teoría de Bayes, sino más bien del teorema, el algoritmo, el modelo o la regla de Bayes.

Insisto en que esto no garantiza la utilidad de dicho teorema o modelo y que puede que algunos médicos lo encuentren complicado y hasta ininteligible. Y, sin embargo, de lo que no debe quedar ninguna duda es de su absoluta veracidad y corrección. El teorema de Pitágoras es una verdad incuestionable. Si hay vida inteligente en algún otro lugar del Universo, los seres pensantes de allí lo habrán descubierto (si han alcanzado el desarrollo intelectual suficiente, claro). Lo mismo ocurre con la constante π , la que expresa la relación de la circunferencia a su diámetro. No cabe dudar de la utilidad práctica de conocer esta constante y no estoy tan seguro de que esto sea tan evidente para el teorema de Bayes. Pero la verdad de este último está igual de garantizada. Puede estar seguro el lector.

Las transformaciones matemáticas para calcular la probabilidad condicional fueron propuestas hace ya casi 250 años por el ministro presbiteriano inglés Thomas Bayes (1702-1761) y publicadas en las *Philosophical Transactions*, de la *Royal Society*, en 1763, después de su muerte. Vemos, pues, que estos planteamientos matemáticos para explicar la inferencia retrógrada no son nuevos, aunque estuvieron prácticamente olvidados durante más de dos siglos y ha sido últimamente, a partir de los años ochenta, cuando han alcanzado una mayor notoriedad, por razones que no analizaremos aquí. Por ello se habla del teorema de Bayes o teorema de la probabilidad condicional, o de la regla de Bayes. Estas denominaciones aluden, como hemos visto, al proceso de conversión de una probabilidad condicional, que posibilita el tratamiento matemático de ciertos problemas de inferencia probable.

PROBABILIDAD CONDICIONAL Y TEOREMA DE BAYES.

Nosotros, partiendo de un ejemplo concreto (el recogido en la *Figura 1*), hemos deducido o calculado las fórmulas que dan la probabilidad tras un *test*, o, lo que es lo mismo, el valor predictivo de un *test*. A este mismo resultado habríamos llegado, aplicando directamente la teoría probabilística, perdiendo, eso sí, la inmediatez y comprensión que nos ha aportado su deducción por nosotros mismos. En efecto, desde el punto de vista matemático, y designando con p a la probabilidad, la fórmula general que da esta probabilidad condicionada es, sin demostrar aquí su deducción:

$$p(B|A) = p(A|B) * p(B) / p(A)$$

Si consideramos B como el suceso estar enfermo (y lo designamos D) y A es el resultado positivo de un *test*, tenemos que:

$$p(D|+) = p(+|D) * p(D) / p(+)$$

Ahora bien, $p(+|D)$ es la sensibilidad del *test* y $p(+)$ es la probabilidad de tener un resultado positivo en el mismo. De aquí se deduce que:

$$p(+)= p(D) * S + (1 - p(D)) * NE$$

por lo que:

$$p(D|+) = \frac{p(D) * S}{p(D) * S + (1 - p(D)) * NE}$$

Como se ve, se llega exactamente al mismo resultado al que habíamos llegado nosotros antes, utilizando un ejemplo concreto y un razonamiento informal y sencillo. Igual se podría operar sobre la expresión:

$$p(D|-) = p(-|D) * p(D) / p(-)$$

El lector puede realizar por sí mismo, en esta fórmula, las transformaciones que hicimos antes, para llegar a la probabilidad *residual* de enfermedad, a pesar del resultado negativo de un *test*.

Vemos, pues, que $p(D|+)$ no es igual a $p(+|D)$ y la relación entre ambas probabilidades ni siquiera es constante, sino que varía con $p(D)$. Sin embargo, el médico experto realiza inconscientemente una inferencia que es equivalente a una probabilidad condicional y puede llegar a una valoración correcta de la significación del resultado del *test*. Pero para esto, y nunca insistiremos lo bastante sobre este tema, es necesario que:

1. Adjudique al paciente, aunque no sea de manera explícita, una cierta probabilidad previa, antes de la realización de la prueba, respecto al hecho de padecer una enfermedad determinada.
2. Conozca suficientemente las características básicas o elementales de la prueba que solicita, es decir, su sensibilidad y su especificidad. Estos datos, tal como él los perciba, los utilizará mentalmente, aunque no se dé cuenta, para realizar *el cálculo de la probabilidad condicional, que es en lo que consiste, en esencia, su valoración del resultado de un test.*

CONSIDERACIONES FINALES.

Todo lo anterior es, en muchos casos, una simplificación del mundo real, en el que no se trata siempre de dos situaciones únicas mutuamente excluyentes —salud y enfermedad A—, ya que puede haber varias situaciones o estados posibles. En estos casos, se puede aplicar la llamada regla de Bayes generalizada, pero esto nos llevaría a explicaciones más detalladas que el lector podrá encontrar en otras referencias (20). También conviene hacer notar que los *tests* cuantitativos, tanto si se dicotomizan como si no, pueden ser tratados de manera esencialmente análoga, aunque aparezcan en estos casos algunas peculiaridades, que no describiremos aquí.

Pero, volviendo a nuestras simplificaciones, en el caso más elemental, cuando se consideran sólo dos posibilidades —enfermedad A o la salud, por un lado, y una prueba con sólo dos resultados posibles (positivo o negativo), por otro—, los razonamientos del médico son susceptibles de tratamiento numérico. No se me entienda mal, porque aquí está el núcleo de la cuestión. El médico no usa números de manera explícita, porque su cerebro no funciona así. Pero dará más importancia al resultado de la prueba cuanto más fiable sea ésta. Y esta fiabilidad es perfectamente cuantificable, matemáticamente, mediante las *ratios* definidas como sensibilidad y especificidad. Ratios que el médico no conoce con exactitud pero que, por su experiencia, intuye y maneja, aunque no se dé cuenta. Si, con la ayuda de programas de ayuda diagnóstica, cada vez más perfeccionados, se pueden concretar estos cálculos y proporcionar al médico un criterio cuantitativo de probabilidad, esto debe considerarse como una ventaja. Y para ello hace falta que el concepto mismo de probabilidad, y sus mecanismos de computación, dejen de ser ignorados o temidos por los profesionales. Todas estas páginas pretenden servir a este único fin.

Téngase presente que, en realidad, en el proceso diagnóstico el progreso de la evidencia es gradual y continuo y la consideración de las pruebas complementarias como una etapa que separa dos niveles distintos y separables de certidumbre es sólo de índole operativa. Se subraya así el hecho de una obvia diferencia entre la palpación, por ejemplo, del hígado, que la hace el propio clínico, y la solicitud de un CT, que inicia una operación independiente. Pero, desde el punto de vista de la lógica implicada, el desarrollo es continuo y sin soluciones de continuidad. La probabilidad previa, antes de la palpación, se convierte en probabilidad posterior tras conocerse el resultado de esta exploración. Esta probabilidad posterior es la nueva probabilidad previa a la hora de solicitar el CT, que dará lugar a una nueva probabilidad posterior según sea el resultado de esta prueba. Y así sucesivamente para cada uno de los datos que van contribuyendo al esclarecimiento de la condición del paciente.

He de explicar todavía por qué he dedicado tanto tiempo a las consideraciones heurísticas o a la historia de la matemática y sólo un espacio reducido a ejemplos concretos de la utilidad de esta ciencia en la medicina práctica. La razón es clara: he pretendido eludir las áreas más duras del tema y ofrecer una perspectiva general del mismo, que tiene una gran extensión, inabarcable en un artículo como éste. Pero el uso de la matemática en nuestra profesión médica es amplísimo. La estadística, que no es más que una aplicación de la matemática, es absolutamente necesaria para la redacción de cualquier trabajo científico, para su comprensión y crítica y hasta para la cotidiana práctica clínica. El capítulo importante del análisis en la toma de decisiones está lleno de consideraciones numéricas. El estudio de las llamadas curvas ROC (*receiver operating characteristic*), para decidir los “valores de corte” óptimos en las pruebas cuantitativas, también. El análisis de las series temporales, modelos predictivos, algoritmos

diagnósticos, etc., de nuevo supone la ayuda de la matemática. Algunos de estos temas están tratados en la referencia ya citada (20).

Los matemáticos están construyendo modelos tridimensionales del corazón, imitando las fibras musculares con cientos de curvas cerradas sobre las que actúan fuerzas elásticas simuladas, capaces de contraer el músculo y originar un flujo de sangre, que puede ser estudiado con ecuaciones típicas de la dinámica de fluidos. Las imágenes que cualquiera de nosotros puede ya observar de tomografía axial computerizada (TAC), de resonancia nuclear magnética (RNM) o tomografía por emisión de positrones (PET, de las iniciales en inglés), representan el resultado de miles de mediciones separadas, que son combinadas de manera matemática. El análisis de sistemas jerárquicos complejos es otra área importante de investigación médica con implicaciones numéricas. La construcción de modelos matemáticos es extraordinariamente útil en los estudios de fisioneurología, donde la teoría de redes y la síntesis de información son herramientas fundamentales.

En esta nueva especialidad que es la biología matemática, los científicos están reemplazando los experimentos clínicos y de laboratorio con modelos matemáticos que pueden imitar los lentos acontecimientos naturales de manera instantánea, ahorrando esfuerzo y, sobre todo, tiempo. Los modelos matemáticos, con las naturales asunciones, se aproximan a la dinámica de la infección de las células T por el VIH, con algoritmos algo similares a los de dinámica de poblaciones y con las necesarias ecuaciones diferenciales, aunque de mucha mayor complejidad. Para modelar estos procesos se emplea la llamada “optimal control theory”, estrechamente emparentada con la estadística matemática.

Resumiendo, en algunos casos se trataría de que los computadores “piensen” de la misma manera que las moléculas “actúan”. Se toman descripciones matemáticas de los átomos y fuerzas y se escriben programas, miméticos de los sistemas moleculares, en el ordenador. La idea es que el aparato pueda diseñar y analizar sistemas moleculares, en vez de tener que recurrir a la realización de las reacciones químicas correspondientes en el laboratorio.

En definitiva, diseñar algoritmos y reglas matemáticas que traduzcan las conductas de átomos y moléculas. Hacen falta muchos algoritmos para describir estructuras complejas, como las proteínas, y potentísimos ordenadores en consecuencia. Los investigadores parecen describir los sistemas moleculares en tres niveles. El primero considera las fuerzas electrostáticas que rodean las moléculas grandes y los algoritmos utilizados usan ecuaciones de distribuciones estadísticas, como la de Poisson-Boltzmann. El segundo nivel, de dinámica molecular, emplea técnicas matemáticas que describen las fuerzas entre los átomos y los algoritmos oportunos se basan en las ecuaciones newtonianas o hamiltonianas. El tercer nivel, el de la mecánica cuántica, considera las fuerzas y partículas dentro del átomo y utiliza, lógicamente, las matemáticas de la mecánica cuántica, en particular la ecuación de Schrödinger. Con estas técnicas se trata de diseñar moléculas artificiales que cumplan la misma función que la superóxido dismutasa (SOD), por poner un ejemplo, liberando eficazmente al organismo de los superóxidos nocivos, que se producen en ciertos episodios patológicos.

Estos temas últimamente reseñados exceden mi capacidad para desarrollarlos y tampoco sería éste el lugar apropiado para hacerlo. Nunca pensé en explicar estas poderosísimas técnicas matemáticas, sino en presentarlas, hacerlas notar, darlas a conocer para los que quizá no han tenido la ocasión de meditar sobre estos temas. Todo ha sido una serie de consideraciones sobre la importancia, la utilidad real de la matemática en nuestra ciencia médica. Se podrían

poner muchos más ejemplos: el estudio de curvas y áreas en muchas pruebas funcionales, el de los modelos tridimensionales para ácidos nucleicos, el diseño de nuevos fármacos, la cinética de los mismos, la angiografía con sustracción digital, el análisis fractal de la trabécula ósea, estudios de gradientes, el *anion gap*, el área corporal, el índice de masa corporal, la modelación biológica, el reconocimiento de patrones (*pattern recognition*), etc. Prácticamente, en todas las especialidades son necesarias, hoy día, las matemáticas. Afortunadamente el médico no tiene por qué conocer cada uno de estos campos en profundidad. Pero sí tiene la necesidad de convivir con estas tecnologías y estar abierto al uso progresivamente más cotidiano de los números en nuestra profesión.

La importancia de la matemática para las ciencias en general es tan decisiva que motivó una proclamación del presidente de los Estados Unidos, ya en 1986, urgiendo que se recuerde a los americanos la trascendencia de la misma, de la que tomo lo siguiente: *Despite the increasing importance of mathematics to the progress of our economy and society, enrollment in mathematics programs has been declining at all levels of the American educational system. Yet the application of mathematics is indispensable in such diverse fields as medicine, computer sciences, space exploration, the skilled trades, business, defense, and government. To help encourage the study and utilization of mathematics, it is appropriate that all Americans be reminded of the importance of this basic branch of science to our daily lives* (el subrayado es mío).

He tratado, de manera forzosamente superficial, de ofrecer una visión global del papel que las matemáticas han jugado y seguirán jugando, no sólo en las ciencias llamadas exactas, sino en las que tienen un carácter híbrido como la nuestra, la medicina. Desde las realidades en las que el uso del cálculo está más que justificado, como en los tratamientos estadísticos, hasta las aparentemente más alejadas de los datos puramente numéricos, como es el caso del proceso lógico por el que se llega a conocer la naturaleza del mal que aqueja a un enfermo. En todos estos ámbitos, alejados entre sí, la matemática puede representar una valiosa ayuda. Para todo ello hay que hacer, casi siempre, unas pocas asunciones, que se corroboran generalmente en la práctica, y que son las necesarias para poder entrar en el universo perfecto de la matemática. Este no es un precio caro para muchos, y desde luego no para el que escribe estas páginas, que piensa, con F. Nietzsche, que “*sin sus ficciones lógicas, sin medir la realidad en un mundo ficticio, absoluto e inmutable, sin la falsificación perpetua del universo por el número, el hombre no podría seguir viviendo*”. También el matemático y filósofo Alfred N. Whitehead (1861-1947) escribió que “*en su avance hacia la perfección una ciencia se torna esencialmente matemática*”.

La matemática es, pues, una poderosísima herramienta, que nunca deberíamos desdeñar. Einstein dejó escrito que “*el principio creativo reside en las matemáticas. En cierto sentido, por lo tanto, encuentro posible que, como soñaban los antiguos, el pensamiento puro pueda asir la realidad*”. Yo ni me atrevería a juzgar este aserto. Pero sí creo que la matemática constituye una excelente gimnasia mental siempre y está situada dentro del círculo más humano del hombre. No sólo la empleamos, sino que desde los tiempos más antiguos, en prácticamente todas las culturas, han existido juegos y pasatiempos, de base matemática, lo que representa una prueba de hasta qué punto el comportamiento espontáneo del hombre está enmarcado en conceptos y operaciones numéricas y, en definitiva, dentro del reino de la matemática. Lo único que hay que tener presente, para no caer en lo irrazonable, es que *esta ciencia existe para interpretar la realidad, no para suplantarla*.

UN EJERCICIO PRÁCTICO

Si se ha entendido correctamente lo dicho anteriormente sobre el teorema de Bayes, no debería haber problemas a la hora de resolver o enjuiciar la situación que propondremos ahora. Imaginemos un paciente al que no hemos explorado y del que sólo conocemos su sexo y edad. Con estos datos y teniendo en cuenta que la prevalencia de un determinado tipo de cáncer en individuos de sus características es 0.01, la probabilidad, en principio, de que el paciente tenga ese tipo de cáncer es, obviamente, del 1%. Sin más estudios o exploraciones, se le somete a una prueba diagnóstica (prueba A) que es positiva en todos los afectados por el cáncer, pero también en un 20% de los sanos (falsos positivos) y el resultado de la misma es positivo. El lector que haya llegado hasta aquí sabe perfectamente cuáles son la sensibilidad y especificidad de la prueba A, porque tiene todos los datos para calcularlas (en cierta manera, se las he dado ya calculadas). Y repasando las fórmulas pertinentes de este artículo podría calcular la probabilidad, posterior a la prueba —la probabilidad condicionada a la positividad de la prueba—, de que el paciente presente el tipo de cáncer al que nos estamos refiriendo.

Olvidando por el momento tales cálculos, ¿cómo podría interpretar un médico, de manera inmediata y directa, el resultado positivo de la prueba A? ¿Podría pensar que, por dicho resultado positivo, y teniendo en cuenta el porcentaje de falsos positivos, el paciente tiene ahora una probabilidad de tener cáncer del 80% y una del 20% de no tenerlo? Parece claro que no, intuitivamente parece que no, que la probabilidad correcta es mucho menor. Pero, ¿cuál es entonces la probabilidad real?

Haciendo las operaciones descritas más arriba, y que no repitemos paso a paso ahora, la probabilidad real es 0.05, muy aproximadamente; o sea, un 5%. Y lo que me importa señalar de todo esto es lo siguiente:

- 1) Dicha probabilidad, en las condiciones expuestas, no es el fruto de ninguna hipótesis que haya de ser contrastada, sino que es el resultado de operaciones matemáticas absolutamente correctas y justificadas. Si los datos iniciales son exactos, la probabilidad también lo es.
- 2) Normalmente, el médico no puede expresar numéricamente esa probabilidad porque no va haciendo cálculos continuamente, ni en la realidad la situación diagnóstica es tan simple, ni conoce con precisión la sensibilidad y especificidad de la prueba A, en términos numéricos.

Pero, entonces, qué valor da al resultado de la prueba, cómo lo interpreta. Pensamos que, por pura intuición, no piensa que, tras la prueba, el paciente tenga un 80 % de probabilidad de padecer cáncer. Hay algo que le lleva a rechazar esta probabilidad excesiva. Pero, repetimos, ¿qué piensa ahora de la condición del paciente? Al contestar esta pregunta, tenemos resumido todo lo que es importante en este enfoque bayesiano que nos ha ocupado: el médico, de manera no numérica, y aunque no se dé cuenta, valora el resultado de la prueba **en función de la idea, aproximada, que tenga de su sensibilidad y especificidad** (y también, claro, de la que tenga de la prevalencia de la enfermedad). Y no puede ser de otra manera. Aunque ni sepa qué cosa es la sensibilidad o la especificidad de una prueba diagnóstica. Cómo nadie puede sustraerse a la ley de la gravedad, aunque no sepa qué cosa sea la gravedad. Un niño de diez meses está tan sujeto a la ley de la gravedad como un profesor de física.

Y esas sensibilidad y especificidad (y también la prevalencia de la enfermedad) no las conoce el médico que ve al paciente, ni tampoco, en general, el médico que realiza la prueba. Porque varía, aparte de con la edad y el sexo, con las condiciones sociales del paciente, con el tiempo de comienzo de los síntomas que llevaron a consultar al médico, con el límite que se escoja, en los resultados cuantitativos, para considerar positiva la prueba y con muchas más cosas. Son tantas las variables, que sería imposible llevar todos estas probabilidades en la cabeza. Pero, el médico, insisto una vez más, para interpretar el resultado de una prueba se guía por la idea inconcreta que tenga de las mismas.

¿Qué se puede hacer entonces? Se puede, y se debe, hacer llegar a los responsables de las decisiones diagnósticas, a los clínicos, una idea, lo más aproximada posible, del valor de las pruebas (aunque sea en términos vagos: si son *muy* sensibles, si son *poco* sensibles, si son *muy* específicas, etc.). Proporcionar, siempre que se pueda, los valores de referencia, para los distintos grupos etarios y sexo. Desarrollar sistemas informáticos, con las capacidades numéricas que les son propias, de ayuda al diagnóstico, algoritmos que ayuden en la interpretación de situaciones concretas. En fin, tratar de sacar todo el provecho posible de las pruebas diagnósticas, imperfectas, que tenemos en la actualidad y tratar de conseguir nuevas pruebas, cada vez más fiables. Afortunadamente, el médico maneja mucha información útil, con un grado de redundancia innegable, gracias al cual es capaz de reducir notablemente su grado de incertidumbre a la hora de decidir el diagnóstico de su paciente.

Referencias bibliográficas

1. Sillero J. Enfermedad renal crónica: conceptos actuales. *Seminario Médico* 2003;55(1): 109-111.
2. Sáiz A, Muñoz A. Asma infantil: consideraciones de interés. *Seminario Médico* 2003; 55(1): 41-94.
3. Redondo FL, Bermúdez P, Cocco C, Colella F, Graziani MS, Fiehn W et al. Evaluation of Cobas Integra 800 under simulated routine conditions in six laboratories. *Clin Chem Lab Med* 2003;41(3):365-81.
4. Redondo Álvaro FL. *El error en las pruebas de diagnóstico clínico*. Madrid: Díaz de Santos, 2002.
5. Butterworths B. *The mathematical brain*. London: Macmillan, 1999.
6. Editorial. Looking Back on the Millenium in Medicine. *N Engl J Med* 2000; 342:42-9.
7. Goles E, Schulz O, Markus M. Prime number selection of cycles in a predator-prey model. *Complexity* 2001;6(4):33-8.
8. Johnson G. NYT 25/3/2001: Week in Review.
9. Chaitin GJ. *The limits of Mathematics*. Springer-Verlag, 1997.
10. Chaitin GJ. *Conversations with a Mathematician*. Springer-Verlag, 2001.
11. The Math Forum. <http://mathforum.org/mam/02/essay2.html> (conexión Julio 2003).
12. Koch R. *Die aertzliche Diagnose*. Wiesbaden, 1920. Citado en Laín Entralgo P. *El diagnóstico médico*. Madrid: Salvat, 1982.
13. Barrows HS, Tamblyn RM. *Problem-based learning: An approach to medical education*. New York: Springer. 1980.
14. Schon DA. *The reflective practitioner*. New York: Basic Books,1983.
15. Cutler P. *Problem solving in clinical medicine: From data to diagnosis*. Baltimore, Md.: Williams and Wilkins, 1985.
16. Fraser RE. *Clinical method: A general practice approach*. London: Butterworths, 1988.
17. Hurst JW. *Medicine for the practicing physician*. London: Butterworths, 1988.
18. Murphy EA. *The logic of medicine*. Baltimore, Md.: Johns Hopkins University Press, 1976.
19. Hunter D. *The diseases of occupations*. London: The English University Press Ltd., 1975.
20. Redondo Álvaro FL. *La lógica en la interpretación de las pruebas diagnósticas*. Madrid: Ed. Garsi, 1989.

Tabla 1
Características básicas de un *test*

$$\text{Sensibilidad (S)} = \frac{\text{Enfermos con test positivo}}{\text{Total de enfermos explorados con el test}}$$

$$\text{Insensibilidad (I)} = \frac{\text{Enfermos con test negativo}}{\text{Total de enfermos explorados con el test}}$$

$$\text{No especificidad (NE)} = \frac{\text{Sanos con test positivo}}{\text{Total de sanos explorados con el test}}$$

$$\text{Especificidad (E)} = \frac{\text{Sanos con test negativo}}{\text{Total de sanos explorados con el test}}$$

Tabla 2

Definición de categorías

Resultado del test	Estado real de los sujetos	
	Sanos	Enfermos
Positivo	Falsos positivos FP	Verdaderos positivos VP
Negativo	Verdaderos negativos VN	Falsos negativos FN

Tabla 3

Otra manera de conceptualizar la sensibilidad (S), la especificidad (E), la insensibilidad (I) y la No especificidad (NE)

$$S = \frac{VP}{VP + FN} \quad , \quad I = \frac{FN}{VP + FN}$$

$$E = \frac{VN}{VN + FP} \quad , \quad NE = \frac{FP}{VN + FP}$$

Figura 1

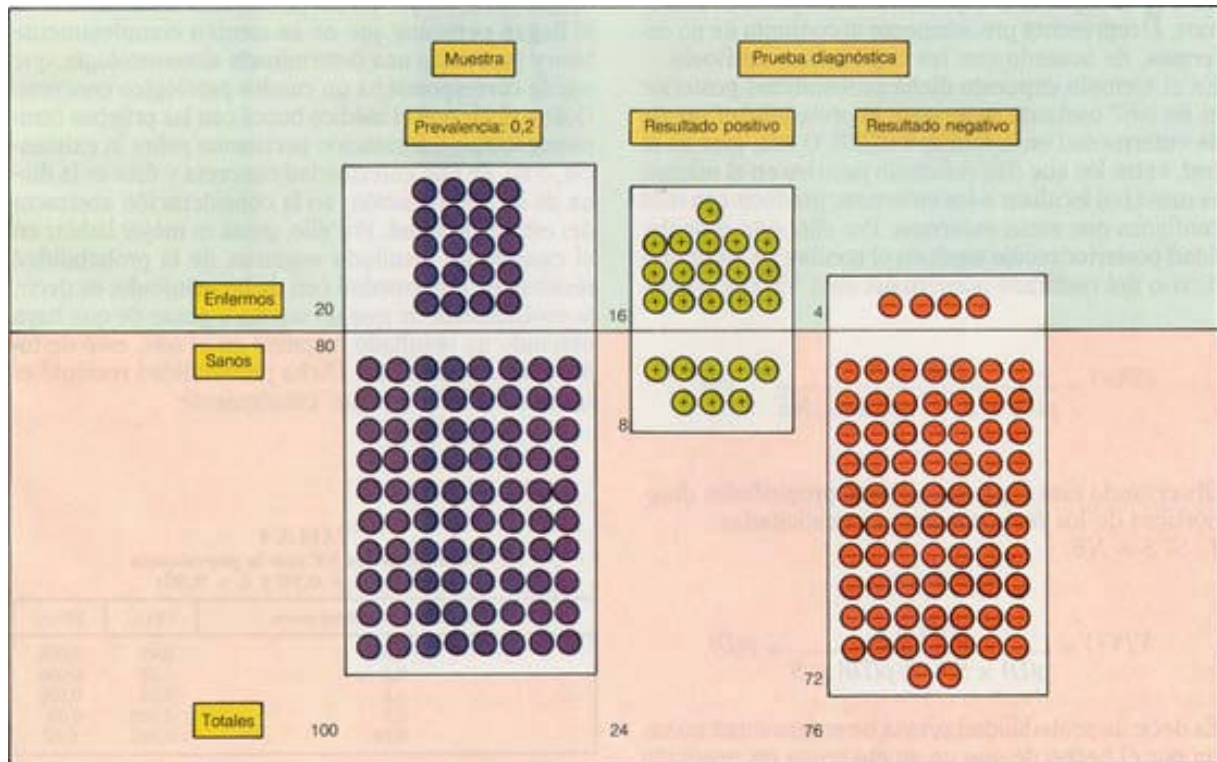


Fig. 1.- Resultados de una prueba diagnóstica con sensibilidad 0.8 y especificidad 0.9, aplicada a una muestra con prevalencia de enfermedad 0.2.

El presente trabajo forma parte de un trabajo de Francisco L. Redondo que con el mismo nombre publicó Seminario Médico, año 2003, vol. 55, núm. 2, págs. 21-56, una revista del Instituto de Estudios Giennenses (Jaén).