**Francisco Luis Redondo Álvaro**

# EL ERROR EN LAS PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO CLÍNICO

(con métodos de simulación por ordenador)

DIAZ DE SANTOS

# Índice

# Prólogo

Siempre hay, o debería haber, algunas razones para escribir un libro y, seguramente, muchas más para no hacerlo. Entre las primeras, querría manifestar que son de muy diverso gálibo y algunas me son completamente ajenas. Se escribe a veces, y con perfecto derecho por otra parte, simplemente para hacer *curriculum*, para opositar a una plaza, etc. Cuando se divisa ya el horizonte de la jubilación y se ha conseguido lo que estaba escrito, desde siempre, en el *grand rouleau là-haut,* al que tantas veces alude Diderot en su *Jacques le fataliste* (está traducido al español, naturalmente, como *Santiago el fatalista*) y la «partida» está ya casi acabada en lo profesional, es claro que esas razones concretas que insinúo no han operado sobre mí, en ninguna medida. Mira, lector —y disculpa el tuteo, pero los lectores son amigos que uno se quiere ganar y a los que piensa que se ha ganado ya o casi—, te digo, para que nos vayamos entendiendo desde el principio y sepas con quien estás tratando, que si llegas a leer algún día, por haber encontrado aquí la referencia, el libro de Denis Diderot que te cito [(1)], sólo por eso —óyeme, sólo por eso— te habrá merecido la pena leer éste que ahora tienes en tus, espero que benévolas, manos.

Señalaré entonces mis motivos para ponerme a escribir. Uno es el más importante: el deseo de dejar por escrito algunas de las reflexiones en las que me he ocupado estos últimos tiempos y las que me han interesado más en mi vida profesional. Cualquier especialidad, aun siendo ya, por definición, terreno acotado y reducido, es lo suficientemente amplia como para tener aún diferentes áreas de las que, inevitablemente, unas nos son más queridas que otras. A mí me llamaron la atención, sobre todo, los aspectos más numéricos y matemáticos de los resultados de laboratorio, su valoración, interpretación y análisis. Y dentro ya de este campo, la simulación mediante ordenador de algunos de los procesos experimentales que conducen a estos resultados y el estudio cuantitativo de los mismos. En cualquier resultado hay un error. Siempre me intrigaron los mecanismos por los que este error se genera, se transmite, se corrige y se controla. Esto, que todavía sigue siendo un área muy vasta, es lo que me ha interesado más, a lo largo de todo mi ejercicio profesional. Fruto de este interés fue, aparte de artículos y otros trabajos, un libro anterior: *La lógica en la interpretación de las pruebas diagnósticas*, de 1989 (2).

En definitiva, y lo digo en mi descargo, este libro pertenece a la categoría de los que se escriben por «rebosamiento». Esto no tiene nada que ver con su calidad, no se me entienda mal. Quiere decir, simplemente que, casi sin que uno se lo proponga, se van agrupando las meditaciones sobre los diversos temas, los pequeños hallazgos y los desarrollos, y se encuentra uno, insensiblemente, con un esquema de libro que pugna por crecer y nacer y al que resulta difícil oponerse. Ésta ha sido la razón fundamental por la que surge este libro. Ha habido otras, claro, y trataré de exponerlas aquí.

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* (3). 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.

Traigo estos datos aquí para reclamar la indudable trascendencia para la Medicina que las técnicas estadísticas y matemáticas han tenido en los siglos pasados y 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 la de Medicina de Laboratorio (*Laboratory Medicine)* son absolutamente necesarias, por razones sobradamente evidentes. Algo más elucubraré sobre todo esto en algún capítulo ulterior.

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 de este libro, en la lectura normal de algunas revistas de estas semanas, no ceso de encontrar referencias matemáticas, en todos los campos. En la revista *Complexity*, se habla 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 1.500), 7, 13 o 17 años en emerger de la tierra como adultas, para vivir sus últimas semanas de vida. Pues bien, Goles *et al.* (4) han encontrado, mediante simulaciones espacio-temporales de los ciclos de los predadores y presas involucrados, que estos modelos tienen propiedades que favorecen la generación de números primos. En efecto, 7, 13 y 17 son todos números primos, números muy particulares que tienen ciertas incomprensibles características a las que me referiré en otro capítulo.

En la revista *Science*, por ejemplo, un artículo de Ronald N. Germain lleva por título *The art of the probable: system control in the adaptive immune system* (5). En él se trata de la expresión génica «estocástica« y se señala la sorpresa de que, en algunos casos o individuos, los genes codificadores de ciertas citoquinas se expresan de manera monoalélica, cuando lo normal es que lo hagan bialélicamente, es decir, a partir de los dos alelos (6). Esto equivaldría a una forma de haploinsuficiencia (7) que, por el carácter episódico y no constante que se atribuye a la transcripción génica, daría lugar a una concentración media de las correspondientes citoquinas en torno al 50 % de lo normal, aproximadamente. Pero ocurre, además, que la distribución de las variaciones de concentración alrededor de esa media es diferente y más grande en los extremos de lo que sucede en los bialélicos, por lo que la probabilidad de que, con un solo alelo funcionante, la concentración de citoquinas descienda por debajo de un nivel crítico —el 20 % de la expresión normal— es mucho mayor en estos casos, con los consiguientes trastornos de la función celular implicada. La página 244 de esa referencia 5, que muestra el tanto por ciento de expresión en los casos bialélicos y monoalélicos, parece extraída de un manual de estadística, con dos curvas de Gauss típicas y una zona sombreada por debajo del 20 % de expresión, cuyo tamaño es perfectamente cuantificable, en cada una de ellas, con los algoritmos que dan las áreas bajo dichas curvas.

En el mismo número de *Science* se anuncia la conferencia sobre *Computational Challenges in The Post-genomic Age,* a celebrar en Durhan, NC, en el mes de septiembre, para la que se convoca a los científicos interesados en *computational biology*.

Otro anuncio, también de la revista *Science*, demanda un *biomathematical modeler* y se dirige a *quantitative scientists engaged in modeling biological processes and assessing the models against data*. Para investigar en las áreas de carcinogénesis, crecimiento tumoral y evolución; transmisión y evolución de HIV/AIDS; inmunología; redes regulatorias genéticas, etc.

Como se ve, 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; también en el terreno de los especialistas clínicos y, en concreto, los de Medicina de Laboratorio.

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 escribo este 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. Muchos de los programas que se presentan en este libro han sido hechos para comprobar, para convencer, para conocer una realidad en profundidad. No siempre añaden cálculos o conceptos nuevos, pero sí simulan 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. Con deliberada exageración, Marvin Minsky ha aventurado que *we are a carbon-based life form that is creating a silicon-based life form that is going to replace us*. Exagera, que algo queda.

Aprovecho esta última cita en inglés, no traducida, para insertar una justificación. A lo largo del libro, pequeñas frases como ésta, o algunas expresiones incluso más cortas, quedarán 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 libro 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, al que me referiré alguna vez más a lo largo de estas páginas, tiene también, obviamente, sus limitaciones. 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, 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).

Dejo ya estas consideraciones, que por algo, en una de las frases más citadas por todos, ya prevenía Quevedo: «Y líbrete Dios, lector discreto, de prólogos largos y malos epítetos». Como también se ha dicho, irónicamente, que Bernard Shaw escribió sus obras de teatro sólo para justificar los largos prólogos que las precedían. Por eso termino. No sin hacer constar que este prólogo, como es comprensible, contiene rasgos de mi personal manera de entender la ciencia y su papel en la explicación de la realidad que, con la más modesta pretensión, he querido compartir con el lector. Se trata de un capítulo aparte y con ciertas licencias, que se reflejan incluso en el modo en que he hecho las citas, que no ha sido siempre el aceptado universalmente para las publicaciones científicas. Licencias que, por distintas razones, se continuarán más adelante y que espero me sean disculpadas.

Una última reflexión. Hablaba al principio de las muchas razones para no escribir un libro, que seguramente desoímos con más frecuencia de la que debiéramos. En mi caso, al final, han podido más las que me llevaban a hacerlo. Estoy seguro de que esta obra que te ofrezco, amigo lector, tiene fallos y errores, por lo que no resisto a recabar el apoyo del ya citado Gregory J. Chaitin, del IBM Watson Research Center, de Nueva York, que en los años sesenta, siendo todavía casi un adolescente, creó la *algorithmic information theory* (AIT). Y como esta cita es un poco más larga, la traduzco: «Si te pones a escribir un libro que no ofenda a nadie y tratas de asegurar que todo lo que dices sea 100 % correcto, acabas escribiendo nada. Terminas con libros muy secos que son infinitamente cautelosos. El problema es que estos libros son seguros, pero no son inspiradores. Si un libro tiene opiniones, puedes estar a favor o en contra, pero al menos tienes algo con lo que puedes estar de acuerdo o no».

Te digo, lector, que casi ya estoy arrepentido de haber traducido lo anterior. ¡Se pierde tanto, ya lo he dicho, en las traducciones! En definitiva que, en esto de traducir o no traducir, como en tantas otras cosas, uno está siempre entre las infinitas Escilas y Caribdis que pueblan nuestro universo y nuestras vidas. Es difícil, quizá imposible, mantener cualquier equilibrio.

Una solución podría ser mostrar los dos textos, el original y el traducido. Es la que menos me gusta. Porque me parece compleja y rebuscada. Y por aquello, también repetido hasta la saciedad, de *traduttore, tradittore*. Y no seré yo de los menos traidores, porque trato de recoger el sentido, las ideas, más que las palabras. Por eso no me gusta que se me noten los arreglos y los afeites. Hechos, eso sí, con la mejor y más didáctica de las intenciones.

Volviendo a la cita de Chaitin, con la que estoy de acuerdo, y a la posibilidad de que se deslice algún error entre las elucubraciones de cualquier libro, 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».

No 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.

Un error, una posible distorsión, sí querría dejar completamente eliminada. Aunque este libro se refiere fundamentalmente al error y está por ello muy relacionado con los aspectos metrológicos de lo que estoy llamando Medicina de Laboratorio, mi idea acerca de las prioridades y las jerarquías en esta especialidad siempre han estado claras. Sobre los refinamientos matemáticos para obtener los mejores rendimientos de las pruebas diagnósticas, están, naturalmente, los méritos intrínsecos de dichas pruebas. En este sentido, seguimos necesitando —y en esto queda todavía mucho por hacer— mejores pruebas diagnósticas, tan específicas y sensibles que apenas requieran interpretación ulterior mediante artificios matemáticos.

Y aunque dispongamos de las mejores pruebas imaginables, lo más importante siempre será solicitarlas cuando y para lo que hagan falta y sean útiles. Todo está imbricado, claro, pero si falta este elemental criterio heurístico, seguiremos asistiendo a un derroche de medios, de dudosa trascendencia clínica. Para todo ello, la colaboración con los clínicos es esencial y, desde luego, nuestra propia e insustituible implicación en la explotación del rendimiento diagnóstico de los datos. Ya volveré sobre esto a lo largo de esta obra.

Antes de eso, antes de todo: agradecer, dar las gracias. En cualquier tarea —y la de escribir un libro, aunque sea modesto, no es baladí— hay siempre gente que nos estimula y ayuda. Aquí ha habido algo más. En realidad, empecé a pensar en escribirlo 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.

En el ambiente inquisitivo y laborioso de ese tiempo, entre charlas, reuniones y discusiones, surgieron algunos de los problemas y preguntas a los que este libro trata de responder. Por ello, mi agradecimiento a Pilar Bermúdez, Wolfgang Stockmann, Roser Mas, Santiago Juvé, y a muchos más, que crearon la atmósfera en la que fue posible su desarrollo. A los compañeros, de diferentes países, que trabajamos juntos, y a los que sería imposible citar individualmente. También al personal de la Editorial Díaz de Santos, que ha puesto su profesionalidad y experiencia al servicio de la publicación de esta obra.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Diderot D. *Jacques le fataliste*. Paris: Garnier-Flammarion, 1970.
2. Redondo FL. *La lógica en la interpretación de las pruebas diagnósticas*. Madrid: Editorial Garsi, 1989.
3. Editorial. Looking back on the millenium in medicine. *N Engl J Med.* 2000; 342:42-9.
4. Goles E, Schulz O, Markus M. Prime number selection of cycles in a predator-prey model. *Complexity*, 2001; 6(4):33-8.
5. Germain RN. The art of the probable: System control in the adaptive immune system. *Science,* 2001; 293:240-5.

6. Riviere I, Sunshine MJ, Littman DR. Regulation of IL-4 expression by activation of individual alleles. *Immunity,* 1998; 9:217.
7. Cook DL, Gerber AN, Tascott SJ. Modeling stochastic gene expression: implications for haploinsuficiency. *Proc Natl Acad Sci USA,* 1998; 95(26):15641-6.
8. Johnson G. NYT 25/3/2001; *Week in Review*.
9. Chaitin GJ. *The limits of mathematics*. Berlin: Springer-Verlag, 1997.
10. Chaitin GJ. *Conversations with a mathematician*. Berlin: Springer-Verlag, 2001.

# 1

# El error en los resultados numéricos

## 1.1. Introducción

El problema del error, de la existencia del error, nos remite a la lógica y a la filosofía y sobre él se podrían escribir, se han escrito, miles de páginas. Seguramente, el error es anterior a la verdad, por cuanto que llegar a conocer con certeza cualquier realidad representa un último estadio en el proceso de su estudio y análisis; de manera que, antes de llegar a este final, todas nuestras concepciones sobre la misma no son sino aproximaciones a la verdad y por tanto están habitadas, contaminadas por el error. También se puede sustentar que, en cierta manera, el error es más frecuente y numeroso que la verdad, puesto que ésta, en principio, debería ser única y, sin embargo, las posibilidades de error son casi infinitas. Ya el Dr. Francisco Sánchez, en el prólogo de su libro titulado *Que nada se sabe*, de 1576, escribió: «Cada cual cree haber encontrado la verdad, siendo así que de mil que opinan variamente, sólo uno puede estar en lo cierto». En realidad el libro fue publicado en 1581, y en latín, con el título *Quod nihil scitur,* pero el prólogo fue escrito cinco años antes.

Diré unas palabras de este médico y filósofo, llamado *El Escéptico*, judío converso, seguramente de madre portuguesa, que nació en Tuy, o Braga, en 1551 y murió en Francia en 1623, después de una intensa vida dedicada a la práctica de la medicina, el estudio y la enseñanza, y que es casi desconocido hoy por los españoles. Ocupó, sin embargo, una cátedra en la facultad de Medicina de Toulouse, durante muchos años, desde 1585, y su obra fue muy considerada por Leibniz. Wilhelm Windelband, un filósofo alemán neokantiano, lo pone a la altura de Kant, que no es mala comparanza. El francés

Pierre Daniel Huet acusó al propio Descartes de haber plagiado a Sánchez, porque las páginas iniciales del *Discurso del método* recuerdan bastante al prólogo del *Que nada se sabe*.

Dejemos esto ahora para afirmar que, en cierto sentido, todas las ciencias, todos los aspectos de la realidad, están inficionados por el error. Aun así, se ha distinguido tradicionalmente, entre las ciencias, algunas que merecerían el nombre de exactas (como la Matemática) y otras que, por su misma naturaleza, albergan un elemento más o menos importante de incertidumbre. Este libro trata sobre Medicina, sobre Medicina de Laboratorio más concretamente, y a este ámbito determinado de conocimientos nos referiremos, en principio, una vez traspasado este umbral inicial, estas primeras líneas, de un muy leve matiz metafísico.

La Medicina no pertenece estrictamente al núcleo de esas llamadas ciencias exactas y en ella está presente muchas veces la incertidumbre. Ésta existe porque, en una situación concreta, los juicios que elaboramos sobre la misma no son absolutamente incontestables y certeros, sino que queda abierta la posibilidad de que sean erróneos. La incertidumbre existe, porque existe la posibilidad de error. En cualquier caso, se comprende la importancia de este error: es la otra cara de la moneda, la otra vertiente de la realidad. Por ello es tan importante su estudio, su delimitación, su erradicación y, si esto no es posible, al menos, su estimación.

## 1.2. Error numérico

Hay muchos tipos de error, pero en este libro trataremos sólo del error numérico, aunque en el sentido más amplio. Si hacemos un diagnóstico de cirrosis hepática en un enfermo y consideramos la posibilidad de error, ésta no reviste de inmediato una apariencia numérica, sino que representa simplemente la posibilidad de que el diagnóstico en cuestión sea falso y no verdadero. Lo que ocurre es que, en muchas ocasiones, el médico puede expresar sus convicciones en términos de probabilidad y entonces sí intervienen los números y, en principio, puede plantearse el estudio del error en estos números que representan las probabilidades. Si por medio de cualquier algoritmo se llega a la conclusión de que la probabilidad de cirrosis en un caso determinado es 0.9, podría estudiarse cuáles son los límites del intervalo de confianza para esa estimación y tratar, en definitiva, el tema del error de ese valor, de ese número.

He puesto el ejemplo anterior para explicar enseguida que nuestro objetivo es bastante circunscrito, porque estudiaremos sólo el error en los resultados puramente numéricos, aunque es claro que algunas o bastantes de las consideraciones que hagamos podrían ser utilizadas en otros contextos. Una buena parte de las exploraciones médicas consiste en mediciones, que tienen un carácter cuantitativo, y proporcionan un resultado final que es una cantidad, una cifra. En cuanto el resultado es un número, puede tratarse con los métodos habituales en la Matemática y a este tipo de resultados, y a estos métodos, nos referiremos aquí, primariamente.

Estos resultados numéricos son susceptibles de un tratamiento estadístico y así, sobre un conjunto de medidas, se puede estudiar la media de las mismas, su dispersión en torno a dicha media, etc. Pero esto es sólo un aspecto del estudio. Con estos resultados se pueden hacer muchos más cálculos o proyecciones, que no son de naturaleza estrictamente estadística. Se puede, por ejemplo, reducir un determinado proceso a un modelo matemático, con las lógicas abstracciones y simplificaciones, y ver hasta qué punto representa adecuadamente a la realidad. Un ejemplo sencillo del uso de estos modelos lo constituye el ajuste de curvas en una calibración multipuntual o la elaboración de un modelo predictivo para extrapolar una serie de resultados hacia el futuro. En definitiva, una vez que nos enfrentamos con números, se abren muchas posibilidades, aparte del mero tratamiento estadístico de los mismos. Estos resultados numéricos tienen un error mensurable y nos dedicaremos muy principalmente al estudio de este error, al mecanismo de su transmisión o propagación, y a la simulación de estos procesos mediante programas de ordenador. Se tratará, en fin, de emprender un enfoque racional de estos problemas, para comprender la esencia de muchas de las operaciones que realizamos en la práctica diaria, en cualquier campo de la Medicina en el que se obtengan y manejen resultados numéricos y, muy especialmente, en el campo del laboratorio —el de Bioquímica, sobre todo— en el que, como es sabido, gran parte de los resultados son de índole cuantitativa.

Ya se ve que hemos circunscrito nuestra área de estudio a la consideración del error numérico, el error en los resultados de pruebas que son de naturaleza cuantitativa. Muchos de estos procedimientos diagnósticos consisten en la medición de una determinada cantidad, por lo que el resultado viene afectado por un determinado error de medición y la naturaleza de éste y su estimación serán objeto de un capítulo especial. Pero, insisto, nos interesará también —y muy principalmente, porque esto representa el aspecto más novedoso de nuestra aportación— el estudio de la propagación de ese error, cuando los resultados de una medición son combinados con otra medición; por ejemplo, cuando son incorporados a algoritmos diagnósticos o modelos matemáticos, construidos para tratar de explicar la realidad.

## 1.3. Matemáticas y realidad

Una buena parte de la ciencia se basa en mediciones ya que el objeto de la misma —sobre todo, a partir de Galileo— es hacer mensurables los fenómenos de la Naturaleza, dado que la *nuova scienza,* la ciencia moderna, trató de ser, desde el inicio, fundamentalmente cuantitativa y matemática. El Universo, afirmó Galileo, «está escrito en lenguaje matemático y las letras son los triángulos, círculos y otras figuras geométricas, sin las cuales es humanamente imposible entender una sola palabra».

Afirmación discutible, sobre todo en esa formulación primitiva, pero que no puede ocultar el hecho de que, efectivamente, la ciencia moderna otorga a la Matemática el máximo rango en el conjunto del saber, porque la aplicación de la misma se ha demostrado valiosa y eficacísima en la descripción y manejo del mundo físico. Por otra parte, este mundo real se presta, con las inevitables simplificaciones y abstracciones, como señalamos antes, a ser descrito mediante leyes o fórmulas matemáticas. Ha sido este éxito en el desarrollo del mundo de la Física, establecido por medio de las técnicas matemáticas, lo que ha conducido al intento de emplearlas en otros ámbitos, como la Biología, en los que, sin embargo, un resultado final análogo podría no estar garantizado. Algunos pensadores se han quejado de la excesiva *matematización de la realidad,* con la crítica implícita de que los procedimientos matemáticos no serían aplicables a parcelas enteras del universo, como la Psicología o la Sociología. No discutiremos aquí estos importantes problemas gnoseológicos, porque, en cualquier caso, en el mundo de las medidas, en el que nos centraremos fundamentalmente, las técnicas matemáticas sí se han revelado idóneas y eficaces.

Frente a estas inapelables evidencias, muchos de los especialistas en nuestro campo de la Medicina de Laboratorio miran a las matemáticas con desconfianza y temor y pretenden que no es algo que forzosamente les concierna. En este sentido, y esta es la razón de esta introducción, es necesario argumentar que los procedimientos de cálculo, en el manejo de los datos generados en el laboratorio, son imprescindibles para obtener la máxima explotación de los mismos y lograr la más cabal comprensión de las técnicas de nuestra especialidad. Resulta, por otro lado, que los requerimientos teóricos para la utilización de estos procedimientos matemáticos son mínimos y apenas exigen el recuerdo de algunos de los temas estudiados durante la enseñanza secundaria.

Si centramos nuestra atención en un dominio suficientemente restringido de la naturaleza, determinados fenómenos pueden ser resumidos y explicados mediante una descripción matemática. Pondré un sencillo ejemplo, ni siquiera relacionado con los problemas habituales del laboratorio.

## 1.4. Caída de un sólido

La velocidad de caída de un sólido, la velocidad con que llega a la Tierra, es directamente proporcional a la raíz cuadrada de la altura desde la que se deja caer. O sea, v = sqr(2*g*h), en donde g es la aceleración debida a la gravedad terrestre (9.8 m/s^2) y h, en metros, es la altura mencionada. Hasta el valor de g es una simplificación, una aproximación, un promedio. Al nivel del mar, en el ecuador vale 9.78 m/s^2, pero en los polos es igual a 9.83 m/s^2.

La fórmula anterior indica claramente que la velocidad es función de la altura desde la que cae el objeto, ya que los otros dos términos del radicando son constantes. Si en un sistema de coordenadas ponemos h en las abscisas y la velocidad, v, en ordenadas, se obtiene una gráfica como la de la Figura 1.1. Con este ejemplo, aun siendo alejado de los habituales del laboratorio, podemos ver algunos de los problemas de interpretación y análisis que surgen en el mismo.

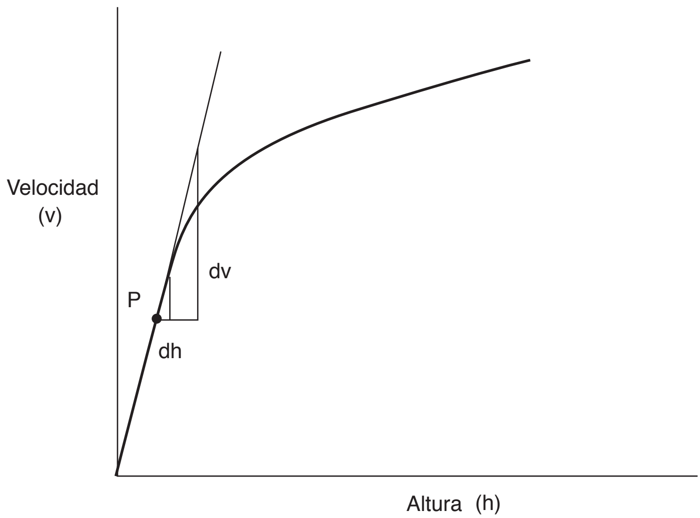


**Figura 1.1.** Representación gráfica de la velocidad de llegada a la Tierra de un sólido, frente a la altura desde la que es lanzado. En la parte izquierda de la curva, en el punto P, pequeños incrementos en la altura causan importantes aumentos en la velocidad. Para pequeños incrementos, dv = dh * (pendiente de la curva). Si los incrementos son grandes existe error.

Ya se ve que la velocidad de llegada de los objetos, en m/s, no es función lineal de la altura, por lo que la gráfica no es una recta sino una curva. Quiere esto decir que un incremento en la altura origina un aumento de la velocidad, pero este aumento no es constante para los posibles valores de h. Para valores altos de h, un incremento determinado no ocasiona un gran aumento de la velocidad, puesto que nos hallamos en una zona cercana al *plateau* de la curva y aquí los cambios en altura, incluso grandes, producen sólo pequeños aumentos en la velocidad. Con valores de h pequeños, próximos a cero, pequeños cambios de h dan lugar a importantes cambios en la velocidad de llegada. Para cualquier punto P de la curva, si trazamos una tangente a la misma en dicho punto (ver Figura 1.1), podremos escribir, para pequeños incrementos de h:

$$dv = dh * \tan(\alpha),$$

en donde tan ($\alpha$) es la pendiente de la curva en el punto P.

Ahora bien, sabemos que dicha pendiente es precisamente el valor de la derivada de la función en el punto P. ¿Y cuál es la derivada de la función: v = SQR(2*g*h)? Es una derivada muy fácil de calcular y es exactamente igual a sqr(2*g)/(2*sqr(h)). Ya se ve que dicha derivada, que tiene el término sqr(h) en el denominador, es pequeña para valores grandes de h y grande para valores pequeños de esta magnitud. De hecho, cuando h $\to$ 0, la derivada tiende a infinito.

¿Qué pasa entonces si hay un pequeño error en la medición de h? ¿Cómo se transmite este error al calcular la velocidad?, ¿cuál es el error en la velocidad calculada? Pues el error en la velocidad es igual al error en h, multiplicado exactamente por sqr(2*g)/(2*sqr(h)), como se deduce de las más elementales nociones de trigonometría. Y, un poco más y ya estamos en donde queríamos, por la misma razón, la imprecisión de h (la dispersión, la oscilación de los valores medidos de h en torno a su media) se transforma, se propaga al valor de la velocidad, multiplicada por esa derivada sqr(2*g)/(2*sqr(h)). Es decir, si se conoce la imprecisión —o sea, la varianza o la desviación estándar— de h, se puede conocer con toda exactitud, sin necesidad de experimentos ulteriores, la imprecisión de las mediciones de la velocidad.

En las medidas que realizamos en el laboratorio, rara vez medimos directamente la cantidad de que se trate. En general, medimos una cantidad relacionada (un voltaje, una intensidad luminosa, etc.), y a partir de datos obtenidos en una calibración previa del instrumento de medida y utilizando una fórmula más o menos compleja, se obtiene el valor de la cantidad que realmente queremos medir. En estos casos, con ciertas asunciones, como veremos en su momento, es muchas veces posible desarrollar fórmulas teóricas que permitan conocer la precisión de la medida para, por ejemplo, distintas concentraciones del analito a medir.

Cuando nada de esto sea posible, siempre queda el recurso, con la ayuda del ordenador y cualquiera de los lenguajes de programación apropiados, de hacer una simulación del experimento, que permite hallar la imprecisión buscada. Este procedimiento permite igualmente comprobar y verificar los cálculos hechos matemáticamente. Volviendo a nuestro ejemplo, hemos visto cómo la imprecisión de la velocidad de llegada al suelo puede ser calculada a partir de la imprecisión en la medición de la altura desde la que cae el objeto, multiplicándola por la derivada de la función. Mediante el ordenador se puede simular un conjunto de medidas de h, con la imprecisión deseada, y obtener por cálculo los valores correspondientes de la velocidad y, con estos últimos, calcular la imprecisión de la misma. Todo ello es muy fácil, una vez que sepamos generar con el ordenador, mediante las técnicas oportunas, variables con la imprecisión deseada. De todo esto tratará el capítulo dedicado a la simulación por ordenador.

En este ejemplo concreto, hemos escogido tres medidas distintas de h, expresadas en metros: 0.1, 2 y 20. Las velocidades correspondientes, en m/s, son: 1.40, 6.26 y 19.8. El valor de la derivada en estos tres puntos es: 7, 1.56 y 0.49. Con estos datos, se pueden hacer diversas comprobaciones para entender y visualizar mentalmente cómo el error de la medida de h se transmite a la medida de la velocidad, para alturas de diversa magnitud. Y mediante técnicas de simulación por ordenador, se puede comprobar fácilmente cómo la imprecisión en la medida de la altura se propaga a la medida de la velocidad, originando imprecisiones en la misma, cuyo valor depende de la magnitud de h, ya que la propagación de la imprecisión no es cuantitativamente constante.

Los razonamientos anteriores son una deducción realizada sobre un ejemplo concreto. Pero resultan equivalentes a la aplicación de una conocida fórmula, derivada de las series de Taylor (ya se explicará todo esto más adelante) que, en este caso, postularía que la varianza de la variable dependiente (la velocidad de llegada a la Tierra) es igual a la varianza de la variable independiente multiplicada por el cuadrado de la derivada. O sea,

$$\mathrm{Var}\ (v) = \mathrm{Var}\ (h) * f\ '(x)\ \hat{}2,$$

En donde f ’(x) representa la derivada de la función f(x). Extrayendo la raíz cuadrada de todos los términos, quedaría, como hemos deducido previamente, que las desviaciones de la velocidad son iguales a las de la altura, multiplicadas por las derivadas en los puntos respectivos.

## 1.5. Un primer programa de ordenador

Como se ve, esta relación entre las variables ha sido deducida sin gran esfuerzo y es, además, un caso concreto en el que puede aplicarse una norma más general, derivada de las series de Taylor, que estudiaremos en otro lugar. Además, y a lo largo del libro lo haremos en muchas ocasiones, esta relación se puede comprobar mediante técnicas de simulación por ordenador. En este capítulo, excepcionalmente, escribiremos a continuación el programa correspondiente, escrito en Quickbasic, con las explicaciones pertinentes, para que el lector vaya conociendo las posibilidades de estas técnicas.

El programa (1.1, caidasol.bas) es capaz de generar números que se distribuyen gaussianamente (ya se dirá cómo, en su momento). En este caso generaremos datos de alturas con un determinado error aleatorio (es decir, con una cierta desviación estándar) y aplicaremos a cada una de estas alturas la fórmula que da la velocidad, con lo que tendremos la velocidad correspondiente a cada una de las mismas. Hecho esto, el programa calculará la desviación estándar de esas velocidades calculadas. Finalmente se podrá comprobar si, en efecto, esa desviación se ajusta a lo predicho por las deducciones que hemos estado avanzando previamente. Recordamos que, como se ha hecho constar ya en el capítulo de Advertencias, el programa corre con el compilador Quickbasic.

**PROGRAMA**

```
· REM PROGRAMA 1.1, CAIDASOL.BAS

  COLOR 15, 11: CLS

  REM PARA CALCULAR LA VELOCIDAD DE CAÍDA DE UN SOLIDO. LA FÓRMULA ES:
  REM VELOCIDAD=SQR(2*G*H). EN LA SIMULACIÓN SE OPERA, POR DEFECTO, CON
  REM DIEZ MIL (5000 * 2) EXPERIMENTOS. G ES 9.8 M/S^2

  RANDOMIZE TIMER: PI = 3.1415926#: G = 9.8
  PRINT : PRINT

  INPUT "      ALTURA DESDE LA QUE CAE, EN METROS: ", H
```

```
REM VELOCIDAD Y DERIVADA PRIMERA (Y1)
X = SQR(2 * G * H)
Y1 = SQR(2 * G) / (2 * SQR(H))

PRINT : PRINT
PRINT "    VELOCIDAD DE LLEGADA (M/S) Y DERIVADA PRIMERA: "; X; Y1

REM PENDIENTE, CALCULADA NUMÉRICAMENTE, CON UN INCREMENTO DE 0.001
Y2 = (SQR(2 * G * (H + .001)) - SQR(2 * G * H)) / .001

PRINT "      CÁLCULO NUMÉRICO DE LA PENDIENTE: "; Y2
PRINT

REM POR DEFECTO 5000 PARES DE EXPERIMENTOS. SE PUEDE CAMBIAR
A = 5000

REM INTRODUCCIÓN DE LA IMPRECISIÓN DESEADA
INPUT "      DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE LA ALTURA, EN METROS: ", SD

FOR I = 1 TO A
N1 = RND
N2 = RND
X1 = SD * (-2 * LOG(N1)) ^ .5 * SIN(2 * PI * (N2)) + H
X2 = SD * (-2 * LOG(N1)) ^ .5 * COS(2 * PI * (N2)) + H
X1 = SQR(2 * G * X1)
X2 = SQR(2 * G * X2)
REM OPERACIONES CÁLCULO ESTADÍSTICO
S1 = S1 + X1
S2 = S2 + X2
D1 = D1 + X1 ^ 2
D2 = D2 + X2 ^ 2
REM PRINT X1, X2
NEXT I

REM CÁLCULO ESTADÍSTICO FINAL
M = (S1 + S2) / (2 * A)
V = ((D1 + D2) / (2 * A)) - M ^ 2
DE = SQR(V)

REM PRESENTACIÓN RESULTADOS (PANTALLA)
PRINT "      NÚMERO DE EXPERIMENTOS: "; 2 * A
PRINT
PRINT "      SIMULACIÓN: "
PRINT "      MEDIA DE LA VELOCIDAD (M/S): "; M
PRINT "      DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE LA VELOCIDAD: "; DE
PRINT
PRINT "      DESVIACIÓN ESTÁNDAR (TEÓRICA): "; SD * Y1

END
```

El lector no tiene por qué entender todos los detalles de esto ahora. En lo sucesivo, todos los programas en Quickbasic que se expongan en el libro, con alguna excepción más, no estarán intercalados en el texto, sino que irán aparte, al final de cada capítulo. Pongo éste aquí ahora para que se vea cómo es y cuál es su estructura. Las líneas que van precedidas por las letras REM (de *remember*, en inglés) no son instrucciones de programa y son puramente descriptivas para recordar al programador ciertos propósitos del programa. También sirven para anular temporalmente las instrucciones de programa, pero eso no importa ahora. El programa pide como *input* la altura desde la que cae el objeto y el usuario la introduce. Ya tiene la fórmula de la velocidad y la de la derivada. Pide después la desviación estándar que queremos simular para la medición de la altura. Genera después, mediante el algoritmo de Box-Muller, 10.000 casos (5.000 pares) de alturas, que tienen la media y la desviación estándar que se introdujeron, y calcula las velocidades correspondientes. Con estas velocidades, calcula la media y la desviación estándar de las mismas. Imprime después la desviación estándar de la velocidad *teórica, que la calcula multiplicando la de la altura por la derivada,* y así el usuario puede comprobar si lo producido por simulación se ajusta a lo predecible teóricamente. Todo esto ayuda a comprender, desde su base, los procesos en cuestión y ejemplifica lo que se ha dicho sobre el cálculo, que «tiene por objeto proporcionar comprensión, no números».

## 1.6. Error en el aclaramiento de creatinina

Puse antes el ejemplo, alejado de nuestras preocupaciones habituales, de la velocidad de caída de los sólidos, porque era difícil encontrar otro más fácil: tiene una sola variable independiente, su representación gráfica es una curva arquetípica y, en fin, la derivada de la función es inmediata y de muy sencillo manejo. Querría ahora proponer un ejemplo, que es bastante más complicado.

La medida del aclaramiento renal de creatinina (a cuya fiabilidad o relevancia diagnóstica no haremos ninguna referencia aquí) sigue siendo, y preveo que todavía por bastante tiempo, uno de los frecuentemente realizados en los laboratorios de Bioquímica Clínica. La fórmula que da el aclaramiento es de sobra conocida:

Aclaramiento = (Diuresis/minuto)*creatinina en orina / creatinina en plasma

Ahora, una nota incidental, que sirve para otros casos. No empleo el término creatininio —como no utilizo tampoco las unidades del Sistema Internacional y me tomo alguna que otra libertad al escoger mis términos— porque no quiero añadir más dificultades a las que ya tiene de por sí la incursión en este terreno de las matemáticas que, aun no siendo demasiadas, en mi opinión, no dejarán de inquietar a algunos de mis lectores. Los médicos de mi generación —y los de las siguientes, por lo que veo— seguimos moviéndonos con más naturalidad cuando utilizamos las unidades tradicionales y resulta evidente que, para nuestro propósito, podríamos utilizar indistintamente ambos tipos de unidades, las tradicionales o las del SI, manejando siempre las mismas, por pura coherencia expositiva. Aunque el caso del SI es distinto, no soy, por otra parte, excesivamente sensible a las recomendaciones de los comités de expertos, nomenclatura, etc., que funcionan, muchas veces, de manera tediosa, complicada y excesivamente lenta. Alguien dijo que un camello era un caballo diseñado por un comité. Se trata, con toda seguridad, de una exageración.

Siguiendo con nuestra exposición, y considerando también a la diuresis/minuto como una variable, que puede presentar un cierto error —lo que es perfectamente lícito, incluso refiriéndonos ahora sólo al error de medición, no al de recogida de muestra, que se consideraría variación preanalítica—, la variable dependiente, el aclaramiento, es función de tres variables independientes, tres medidas, como se ve en la fórmula, asumiendo, para nuestros fines, que las concentraciones de creatinina en plasma y orina no están correlacionadas. Al ser función de tres variables, la variable aclaramiento existe en un espacio multidimensional, no visualizable, ni fácilmente intuible. Por eso nos habíamos decidido antes por un ejemplo más sencillo.

También, en este caso, al tratarse de tres variables independientes, para estudiar el efecto aislado de cualquiera de ellas sobre la variable dependiente, hay que considerar constantes las otras dos, para que así se pueda separar la influencia que ejerce la variable escogida, ella sola, sobre la variable dependiente. Conceptos análogos son empleados cuando estudiamos o explicamos la regresión múltiple, una forma de regresión imprescindible en los estudios biológicos.

Por todo esto, que parece entendible sin dificultad, así como en el caso de la caída libre de los sólidos nos referíamos a la derivada, la única derivada, aquí hay que referirse forzosamente a las tres derivadas «parciales», correspondientes a las tres variables independientes. Es como si primeramente consideráramos lo que influye sobre el aclaramiento una variable —y la derivada parcial nos informa sobre la magnitud de ese cambio inducido, si es grande o pequeño, cuando cambia la variable estudiada— y, luego, consideráramos la influencia, aislada, de otra variable y, por fin, la influencia de la tercera y última. Cuanto mayor sea la pendiente, la derivada parcial de cada función que liga la variable dependiente con cada una de las independientes, manteniendo constantes las otras dos, mayor será la influencia que los cambios en esa variable independiente determinen sobre la dependiente. Como en el caso de la caída libre de los objetos, estudiado al principio de este capítulo.

El efecto total viene dado por el conjunto de las tres variables, por la suma de los efectos individuales ejercidos por cada una de ellas. Como se trata de tres variables y se sabe que son aditivas las varianzas, la fórmula final que da la varianza de la variable dependiente, expresada con palabras, es: la varianza del aclaramiento de creatinina es la suma de las varianzas de las variables que intervienen en su cálculo, multiplicada cada una de ellas por el cuadrado de su derivada parcial. Esto es sólo una simplificación, una aproximación, bastante ajustada, como se verá más adelante. En definitiva, expresado esta vez en lenguaje matemático —del utilizado para programar, debería añadir, que simplifica la mecanografía y prepara para ir conociendo las instrucciones de los programas— y sustituyendo, para más claridad, los nombres de las variables, quedaría:

A = D * O / P

La de arriba es la función, con variables que no hace falta explicar. La varianza de A sería:

σ(A)^2 = (δA/δD)^2 *σ(D)^2 + (δA/δO)^2*σ(O)^2 + (δA/δP)^2*σ(P)^2

(δA/δD) es la derivada parcial de D con respecto a A, etc. O sea, repitiendo otra vez, para evitar cualquier confusión con signos que no son los más tradicionales: la varianza del aclaramiento de creatinina es igual a la varianza de la diuresis/minuto por el cuadrado de su derivada parcial, más la varianza de la creatinina en orina por el cuadrado de su derivada parcial, más la varianza de la creatinina en plasma (o suero, claro) por el cuadrado de su derivada parcial. O sea, calculando las derivadas parciales:

σ(A)^2 = (D/P)^2 * σ(O)^2 + (O/P)^2 * σ(D)^2 + (-O*D/P^2)^2 * σ(P)^2

La derivada parcial es una función a la que, para que tenga un valor concreto, hay que darle un «argumento». En estas fórmulas, para expresar el comportamiento medio, el argumento es la media de cada variable que figura en la fórmula, como se ve claramente en el programa. De forma que, en lugar de D, O o P, habría que poner las medias respectivas (1, 80, 1). Es decir, en nuestro ejemplo del programa,

$$\sigma(A)\text{^}2 = (1/1)\text{^}2 * 8\text{^}2 + (80/1)\text{^}2 * 0.1\text{^}2 + (-80*1/1\text{^}2)\text{^}2 * 0.1\text{^}2 =$$
$$8\text{^}2 + 80\text{^}2/100 + 80\text{^}2/100 = 64 + 64 + 64 = 192$$

La expresión de la varianza de A, que puede intimidar —sólo si uno no quiere emplear un poco de tiempo en descifrarla—, no es el fruto de extravíos matemáticos del autor de este libro, ni está traída de algún texto lejano para complicar la vida de los especialistas en Medicina de Laboratorio, entre otros. Esta expresión, la misma, sin un cambio, ya venía en el capítulo sobre «Statistical procedures», de la primera edición de ese excelente libro que es el *Tietz*, escrito, el capítulo, por Robert O. Kringle y George F. Johnson, hace ya quince años, en 1986.

Pero es que, además, complicada o no, describe bastante bien —si ninguna de las varianzas es excesiva— la relación entre la varianza del aclaramiento de creatinina y las varianzas de las otras variables implicadas. De manera, lector, que si conoces la varianza interdiaria, en tu laboratorio, de las determinaciones de creatinina en orina y suero, y conoces el error con que se mide un volumen de líquido de entre, digamos, 0.5 y 2 o 3 litros, sin hacer, experimentalmente, nada más, puedes saber cuál es la varianza analítica, en tu laboratorio, del aclaramiento de creatinina.

Los mismos autores citados del capítulo del *Tietz*, calcularon las derivadas parciales pertinentes y demostraron, tras algunas muy sencillas manipulaciones con las ecuaciones, que:

$$CV(A)\text{^}2 = CV(D)\text{^}2 + CV(O)\text{^}2 + CV(P)\text{^}2$$

Es decir, el cuadrado del CV del aclaramiento es igual a la suma de los cuadrados de los CVs de las tres variables independientes conocidas. Todavía más fácil.

## 1.7. Posibilidades de la simulación por ordenador

Esta última expresión, ya muy simple, es la consecuencia de los cálculos, más complicados, de los párrafos precedentes. La última expresión referida es la pesca, lo anterior es la caña de pescar. Y toda esta exposición era necesaria, porque, en el programa (1.2, aclarami.bas), que se incluye en este capítulo, para simular el proceso del aclaramiento de creatinina, el valor teórico que figura en el mismo viene de la constatación anterior, que liga el CV de la variable dependiente con los CVs de las variables independientes.

Se puede comprobar así la corrección del procedimiento de simulación ya que, para un número suficientemente grande de experimentos simulados (diez mil, cien mil, los que se quieran) hay una casi total identidad entre los valores teóricos y los hallados por simulación. Lo he comprobado las suficientes veces, pero lo que pretendo es que los que lean este libro puedan correr los programas que se incluyen y puedan comprobar ellos mismos las afirmaciones que se hagan aquí.

Esto, de paso, ilustra las extraordinarias posibilidades de la simulación. Porque no siempre se dispone de una fórmula teórica que dé la varianza que pretendemos conocer y, lo que también es importante, muchas veces dicha fórmula representa sólo una aproximación. De hecho, la que da la varianza de la variable dependiente, en función de las varianzas de las variables independientes, es, en la mayoría de los casos, una aproximación, y mis recursos a la intuición, para explicar la variación inducida por las variables independientes en la dependiente, no son completamente correctos, desde un punto de vista matemático. Los propios Kringke y Johnson ya lo hicieron notar, al mencionar las series de Taylor y reducir la fórmula a los términos de primer grado. Esto no tiene por qué entenderse ahora, porque a estas series, las de Taylor, dedicaremos más tarde un corto capítulo.

A pesar de tratarse de una aproximación y a pesar de que el procedimiento de simulación funciona con un elevado número de casos, pero que no es infinito, la casi identidad entre los dos resultados, el calculado con los datos simulados y el deducido teóricamente, demuestra que los dos son válidos y que, como ocurre en tantas ocasiones, una realidad compleja puede ser aproximada suficientemente, mediante modelos con las oportunas simplificaciones, permitiéndose así la manipulación matemática y fiable de la misma.

Con esto terminamos este capítulo que sirve para delinear brevemente el conjunto de técnicas que serán estudiadas a lo largo del libro y que son utilizables para resolver problemas prácticos relacionados con el análisis del error en los resultados de las pruebas de laboratorio.

## BIBLIOGRAFÍA

— Sánchez. F. *Que nada se sabe*, con prólogo de Marcelino Menéndez Pelayo. Biblioteca Renacimiento, colección Gil Blas, sin fecha.

— Descartes. R. *Discurso del método*. Barcelona. Ed. Bruguera, 1974.
— Descartes. R. *Dos opúsculos*. México: Dirección General de Publicaciones. 1972.
— J. Davis P. y Hersh. R. *El sueño de Descartes*. Barcelona, RBA, editores, 1994.
— Galileo Galilei. En: *Opúsculos sobre el movimiento de la Tierra*. col. El libro de bolsillo, Madrid, Alianza Editorial, 1983.
— Chaitin GJ. *The limits of mathematics*. Berlín.Springer-Verlag, 1997.
— Trochim W. *The research methods knowledge base*. Cincinnatti, OH, Atomic Dog Publishers, 2001.
— Trochim W, Davis J. Computer simulation for program evaluation. *Evaluation Review* 1986; 10 (5):609-34.
— Tietz NW. *Textbook of clinical chemistry*. Philadelphia: WB Saunders, 1986.