

Recerca observacional i assaigs aleatoritzats: dues orientacions de la ciència mèdica

Jan P. Vandenbroucke

Traducció de Gaietà Permanyer Miralda i Joan M. V. Pons de l'article: Vandenbroucke JP. Observational research, randomised trials, and two views of medical science. PLoS Medicine. 2008;5(3):e67.

Nota: Per qüestions d'espai no es reproduïx la bibliografia de l'article original; es pot consultar en el següent enllaç: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.0050067>

A la ciència mèdica hi ha dues orientacions que sembla que en les recents dècades s'hagin allunyat cada cop més l'una de l'altra. Una orientació és la dels investigadors mèdics a qui engresquen els descobriments i les explicacions de les causes de malaltia. Els descobriments s'esdevenen quan, sobtadament, les coses es veuen sota una llum nova: el curs inesperat d'una malaltia en un pacient, els resultats estranys d'un experiment de laboratori, un subgrup peculiar en l'anàlisi de les dades o algun tipus de juxtaposició entre treballs de la literatura. Els investigadors aleshores s'entusiasmen amb la idea i proven de trobar dades —preferentment dades ja existents— que permetin veure si “allà hi ha alguna cosa”. Tan aviat com hi ha un indicatiu de confirmació, s'envia a publicar un treball. La següent onada d'investigadors intenta comprovar immediatament aquesta idea utilitzant les seves dades pròpies o els seus experiments de laboratori, en els quals tenen confiança. Miraran diferents grups de persones malaltes, variaran la definició de les exposicions, prendran en consideració els biaixos i la confusió potencials, o modificaran les condicions de laboratori, intentant explicar per què es manté la nova idea... o per què és clarament errònia. A la vegada, enviaran ràpidament a publicar els seus resultats. Aquests primers intercanvis poden portar a una sòlida confirmació o a una rotunda negació. Si no és aquest el cas, calen nous estudis per fer que la controvèrsia arribi a la seva solució.

L'altra orientació és la dels investigadors mèdics que tenen com a objectiu organitzar estudis per avaluar si el curs del malalt realment millora amb els nous tractaments o mètodes diagnòstics que tan magnífics semblaven de bell antuvi. La branca més desenvolupada de la recerca avaluativa són els assaigs clínics aleatoritzats del tractament farmacològic. Una condició principal de la credibilitat d'aquests assaigs és la planificació prèvia completa de cada un dels seus aspectes i, fins i tot actualment, el regis-

tre i documentació anticipats de tot allò que ha estat planificat. Cal no modificar aquesta planificació anticipada, per molt que algun camí col·lateral sembli prometedor, perquè aleshores la credibilitat dels resultats s'ensorra immediatament.

Què pensen l'una de l'altra?

Des del punt de vista de l'investigador avaluatiu, el mètode de descobriment i explicació està esbiaixat de manera perillosa: els clínics presenten sèries de casos caigudes del cel, els epidemiòlegs fan anàlisis múltiples de dades reals recollides amb propòsits completament diferents, els científics bàsics repeteixen els experiments de laboratori amb infinites noves variacions, canviant contínuament les hipòtesis i els experiments... fins que alguna cosa encaixa. I tots aquests investigadors somien sempre en explicacions perfectes. Això condueix a “entusiasmes” o “terrors” en la premsa popular i a repeticions innecessàries de recerques que sobrecarreguen la despesa pública.

D'altra banda, el tipus d'investigador dedicat al descobriment (com és el cas de l'investigador en ciència bàsica) està convençut que, de fet, un èmfasi excessiu en l'avaluació limita el progrés de la ciència, precisament perquè tot hi està programat per endavant. Per al descobriment necessiteu sort i punts de vista parcials. Cal que llegiu la literatura de manera obliqua per tal d'examinar les dades dels altres i també les vostres, veient-les sota una llum diferent. Per als descobridors, l'avaluació és sobretot una forma de “control de qualitat” que la societat necessita per obtenir el reembossament financer per part d'un tercer. Finalment, els nombres no són explicacions, no donen una visió sobre la qual podeu construir l'esglau següent del vostre raonament o la vostra següent recerca.

Coexistència en la ment d'un individu?

Sí, aquestes dues orientacions de la ciència mèdica poden existir simultàniament en la ment d'una sola persona. És possible que, en les darreres dècades, jo hagi fet una contribució al descobriment de l'etiologia d'una malaltia: la

detecció de la interacció entre el factor V de Leiden¹ i els anticonceptius orals en la producció de trombosi venosa. Les dones joves portadores de la mutació del factor V de Leiden (aproximadament el 5% de la població d'ascendència europea) i que prenen anticonceptius orals tenen un risc molt més alt de trombosi venosa que les dones amb un sol d'aquests factors (Taula 1).

Aquesta troballa no va ser planificada anticipadament. Inicialment, el nostre estudi aspirava a quantificar els factors de risc coneguts de tromboembolisme venós, bioquímics i genètics. La mutació del factor V de Leiden, un factor de risc de trombosi venosa nou, en part va ser descobert a partir de dades de l'estudi. Després que la mutació quedés establerta, vàrem examinar novament les dades. Vàrem trobar que en la població d'estudi hi havia algunes persones homozigotes per a la mutació. Amb sorpresa nostra, gairebé totes eren dones joves que prenién anticonceptius orals. Ens va semblar que això podia ser l'inici d'una explicació de per què els anticonceptius orals causen trombosi venosa i vàrem analitzar la interacció amb el factor V de Leiden en dones homozigotes i en heterozigotes. I, certament, els resultats varen aportar llum en la qüestió de per què les hormones exògenes produeixen trombosi venosa.

No obstant, sempre que sospito que una comunicació feta a partir d'un assaig clínic aleatoritzat s'ha desviat del camí de la planificació anticipada completa, per exemple, escurçant el seguiment o destacant algun subgrup, puc ser dels primers a cridar "alerta!". Donat que les dues orientacions de la recerca mèdica porten a actituds mentals completament diferents sobre els subgrups i l'exploració de noves troballes en les dades, jo les ensenyo totes dues als investigadors joves i en promoc l'ús.

Jerarquies diferents per a problemes diferents

Sota aquestes diferències d'orientació hi ha diferències en la jerarquia dels dissenys d'investigació que s'apliquen a diferents problemes. Des dels anys 1980 s'ha conegut bé, amb diferents aparences i sota noms variats, una jerarquia de la "fortalesa" dels diferents dissenys d'investigació, amb

l'assaig aleatoritzat al capdamunt i l'anecdòtic cas clínic en una sospitosa posició final. A la Taula 2 es mostra una formulació típica. He qualificat aquesta jerarquia anomenant-la jerarquia de dissenys d'estudis dels "efectes buscats del tractament"; és a dir, els efectes beneficiosos que s'espera obtenir al començament d'un estudi.

TAULA 2. **Jerarquia dels dissenys d'estudis dels efectes buscats del tractament**

1.	Assaigs clínics aleatoritzats
2.	Estudis prospectius de seguiment
3.	Estudis retrospectius de seguiment
4.	Estudis de casos i controls
5.	Comunicacions anecdòtiques: casos clínics i sèries

La jerarquia oposada esglaona els dissenys d'estudis en l'ordre en què aporten la major oportunitat de descobrir i estudiar noves explicacions. Es mostra a la Taula 3. En aquesta segona jerarquia, les entrades són gairebé les mateixes però el seu ordre hi és invertit. La primera entrada està una mica ampliada, per tal com les comunicacions anecdòtiques que porten a noves idees no inclouen només descripcions de casos clínics, sinó que poden tenir altres fonts, per exemple, dades i literatura. Qualsevol clínic o investigador de laboratori reconeixerà que és així com es fan els nous descobriments. Observacions inhabituals en pacients, dades d'estudi o de la literatura susciten una nova idea i és només després quan els dissenys analítics entren en joc.

TAULA 3. **Jerarquia dels dissenys d'estudis per a descobriment i explicació**

1.	Comunicacions anecdòtiques: casos clínics i sèries, troballes en les dades, literatura
2.	Estudis de casos i controls
3.	Estudis retrospectius de seguiment
4.	Estudis prospectius de seguiment
5.	Assaigs clínics aleatoritzats

TAULA 1. **Anàlisi de l'ús d'anticonceptius orals, presència de l'al·lel del factor V de Leiden i risc de tromboembolisme venós**

Factor V de Leiden	Anticonceptius orals	Nombre de pacients	Nombre de controls	Quocient de possibilitats (odds ratio [OR]) (arrodonit)
Sí	Sí	25	2	35
Sí	No	10	4	7
No	Sí	84	63	4
No	No	36	100	1 (grup de referència)

Una juxtaposició de les jerarquies

En ambdues jerarquies hi ha amplis buits de credibilitat i utilitat entre els diferents nivells. Per a l'avaluació dels efectes buscats amb la terapèutica, l'assaig clínic aleatoritzat és preeminent, seguit a força distància per tots els dissenys observacionals. Els estudis observacionals dels efectes que persegueixen els tractaments pateixen problemes gairebé intractables de “confusió per la indicació”. Només molt rarament, per exemple quan els efectes siguin espectaculars, creurem que descripcions o sèries de casos representen una evidència per al tractament.

Pel que fa als descobriments, les descripcions originals de casos, les observacions del laboratori, l'anàlisi de dades o la juxtaposició d'idees en la literatura poden ser tan convincents que valguin per si mateixes. No obstant, en la majoria de casos necessitem altres estudis per veure si l'observació es manté. Els dissenys que els investigadors prefereixen són els estudis de casos i controls o, potser, els estudis retrospectius de seguiment, perquè aquests dissenys donaran la resposta més ràpida amb menys esforç i no caldrà buscar més evidència. Si realment és possible, els investigadors utilitzaran dades ja existents. Un estudi de seguiment realment prospectiu (és a dir, que representi una nova recollida de dades i l'inici del seguiment després de la formulació d'una hipòtesi específica) representa una iniciativa de tal magnitud per a l'estudi de les causes de malaltia que els investigadors només comencen aquests estudis quan són realment necessaris per a confirmar o refutar coses importants. Els assaigs clínics aleatoritzats s'utilitzen poques vegades per a investigacions que vulguin detectar o establir causes de malaltia, fonamentalment perquè l'aleatorització és gairebé sempre impossible; però, ben sortosament, la majoria de vegades no és necessària.

Aleatorització: necessària per a investigar efectes previstos, no per al descobriment ni l'explicació

Es pot recapitular breument l'argument de per què l'aleatorització no és, la majoria de vegades, necessària en recerca observacional, ressaltant el contrast entre la investigació dels efectes beneficiosos dels tractaments en contraposició amb la dels seus efectes adversos. Els efectes beneficiosos són els “efectes buscats” del tractament. En la pràctica mèdica diària, la prescripció vindrà guiada pel pronòstic del pacient: a pitjor pronòstic, més tractament. Això condueix a una “confusió per la indicació” sovint intractable. Per tant, per mesurar l'efecte del tractament necessitem una “aleatorització emmascarada”, que trenqui el lligam entre el pronòstic i la prescripció. En canvi, els efectes adversos són “efectes no buscats” del tractament i la majoria són inesperats i imprevisibles, cosa que vol dir que habitualment no s'associen amb les indicacions del

tractament. Per tant, no hi ha cap possibilitat de “confusió per la indicació” i els estudis observacionals poden aportar dades que siguin tan vàlides com les dels assaigs aleatoritzats. Un exemple evident d'un efecte indesitjable inesperat i imprevisible és l'aparició d'un exantema després de l'administració d'ampicil·lina en un pacient que mai no havia pres abans cap derivat o anàleg de la penicil·lina. El metge prescriptor no podia predir aquest esdeveniment. Per tant, les dades de l'atenció rutinària en la pràctica clínica quotidiana poden ser utilitzades per a l'estudi de la freqüència d'aquests exantemes.

Aquesta idea es pot generalitzar així: la majoria de causes potencials de malaltia poden ser considerades com productores d'efectes que són indesitjats, no buscats i inesperats. Això es veu ben clar en les clàssiques històries d'èxit de la recerca epidemiològica; per exemple, abans que es conegués la relació entre el tabac o l'amiant i el càncer de pulmó o el mesotelioma, les persones que s'exposaven a aquests riscos no eren conscients de les conseqüències i aquesta és la raó per la qual els riscos pogueren ser investigats amb estudis observacionals.

Cap xec en blanc per a la recerca observacional

El raonament esmentat no ens hauria de portar a l'acceptació acrítica de qualsevol recerca observacional sobre les causes de malaltia. Un mecanisme mental per guiar el nostre judici sobre noves pretensions de la recerca observacional és situar-la en un “eix del grau d'atzar de l'exposició” (Figura 1).

Vegetarians i mortalitat —————> Efectes genètics

FIGURA 1. Eix del grau d'atzar de l'exposició

En un extrem hi ha la recerca sobre els efectes genètics. Aquesta representa el punt en què la recerca observacional pot ser més propera a l'aleatorització. En l'altre extrem de l'eix hi ha la recerca que, per exemple, contrasta la mortalitat dels vegetarians i els no vegetarians. Aquest contrast és completament lliure d'atzar: els vegetarians tenen perfil social diferent, diferent nivell educatiu, diferent estil de vida i és possible que hagin adquirit l'hàbit perquè són més conscients de la seva salut. Les diferències en (auto) distribució esbiaixaran la comparació i sabem per endavant que aquest biaix serà gairebé intractable en l'anàlisi, perquè no podem conèixer amb prou detall els seus components. Per tant, una avaluació de l'efecte de la dieta vegetariana exigeix estudis aleatoritzats, per exemple, per saber si la dieta vegetariana redueix la pressió arterial.

El major volum de la recerca observacional fluctua sobre algun punt entre aquests extrems. Hi ha vegades en

què un investigador observacional està molt proper del quasi-atzar de les exposicions genètiques, per exemple, quan s'estudien els efectes adversos en grups seleccionats de pacients en què l'efecte advers és imprevisible. Quan es troba davant d'una exposició que no és tan propera a aquest grau d'atzar ideal, és útil que l'investigador es preguntin si es poden enumerar els factors de confusió més importants, si es poden mesurar amb bona precisió i si es poden controlar. Si la resposta a aquestes preguntes és positiva, això portarà a una major credibilitat dels resultats. Si és negativa, com en l'exemple dels vegetarians, no podem donar cap credibilitat als resultats malgrat tots els esforços de correcció estadística dels factors de confusió.

Subgrups i multiplicitat d'anàlisis

Molts científics pensen que els resultats de la recerca observacional són menys creïbles a causa del problema dels subgrups i la multiplicitat d'anàlisis; és a dir, múltiples exàmens de les dades buscant associacions que no figuraven en els objectius inicials de la recollida de dades.

Aquest problema es pot conceptualitzar sobre un "eix de la multiplicitat" (Figura 2). En un extrem hi ha les anàlisis genòmiques, on s'investiguen desenes de milers de polimorfismes d'un sol nucleòtid (SNP en anglès) buscant associacions amb malalties. La probabilitat prèvia que s'obtingui algun borrall d'explicació a partir de qualsevol SNP és minsa, diguem una entre 100.000. A l'altre extrem hi ha els assaigs aleatoritzats sobre una sola malaltia, un únic tractament i un únic resultat. Els assaigs aleatoritzats comparatius comencen a partir d'un equilibri clínic (*equipoise*): les possibilitats (*odds*) prèvies que el tractament que s'assaja sigui útil són 50-50 i la multiplicitat d'anàlisis està estrictament no autoritzada. Així, l'eix de multiplicitat és al mateix temps un eix de suposició prèvia, la suposició prèvia que algun factor serà una explicació causal d'una malaltia o que un tractament funcionarà.

<i>Polimorfismes de nucleòtid únic</i>	<i>Assaigs aleatoritzats</i>
Suposició prèvia:	Suposició prèvia:
1 entre 100.000	50-50
→	

FIGURA 2. Eix de multiplicitat

Una objecció que s'esmenta sovint sobre les anàlisis múltiples en la recerca observacional és que existeixen molts grans conjunts de dades clíniques i epidemiològiques, que molts doctorands analitzen, i això condueix a la "tortura de dades". No obstant, els investigadors no treuen mecànicament una anàlisi rere una altra, sense pensar-hi. Les anàlisis estan guiades per indicis que comporten un raonament, de manera semblant al de l'exemple anterior del factor V de Leiden i els anticonceptius orals. Aquest

exemple també mostra que no "vàrem intentar explicar un subgrup" després de trobar-lo. Moltes persones pensen que els investigadors troben subgrups i aleshores inventen explicacions per a aquesta troballa. És més probable que sigui a l'inrevés i més interessant: la troballa d'una cosa estranya en les dades fa que, sobtadament, l'investigador s'adoni que això podria explicar algun altre fenomen, fora de les dades, que ja era conegut però que mai no havia estat explicat abans.

En la pràctica, els investigadors fluctuen sobre l'eix de la multiplicitat. A vegades són més a prop de la situació de l'SNP, quan volen provar una idea atrevida. Altres vegades són més a prop de la situació de l'assaig aleatoritzat, amb unes possibilitats prèvies de 50-50, o són en una posició *a priori* millor quan exploren una associació ja ben coneguda. Per exemple, un investigador pot buscar els fumadors actius i el càncer de pulmó en dades que no han estat recollides amb aquest propòsit. Els crítics no diran mai: "Heu trobat aquesta associació simplement perquè heu fet anàlisis múltiples". Al contrari, si no es trobés una associació entre ser fumador actiu i càncer de pulmó, el crític podria dubtar de la validesa de les dades.

Les hipòtesis, abans o després de veure les dades?

Molts investigadors tenen la intuïció que les troballes en subgrups que havien estat especificats abans de l'anàlisi de les dades són més creïbles que les que varen aparèixer després de veure-les. En general, és difícil trobar una prova lògica d'aquesta intuïció, perquè sovint, en ciència, les noves idees guanyen credibilitat quan expliquen troballes prèvies que abans no s'entenien.

Pel que fa als assaigs aleatoritzats, aquesta intuïció segueix essent útil. Els grans assaigs clínics es duen a terme després d'anys de deliberació per part de dotzenes d'experts. No és probable que qualsevol idea prèvia important sobre els subgrups en els quals el tractament pogués funcionar millor o pitjor passés per alt. Habitualment, reconèixer aquest fet es tradueix en la inclusió o exclusió d'aquests subgrups en l'assaig. Per tant, és poc probable que un subgrup nou i valuós aparegui en l'anàlisi de les dades. Per tant, el descobriment *post hoc* de subgrups en els assaigs aleatoritzats té una probabilitat prèvia baixa i d'aquí que sigui baixa la credibilitat de les troballes en subgrups.

No obstant, per tal com els estudis observacionals es refereixen a l'etiologia, i les etiologies sovint són múltiples, pot existir evidència prèvia sense que els investigadors o els analistes de dades se n'adonin. Aquest fet és evident quan s'utilitzen dades per a propòsits nous. L'estudi Framingham n'és un exemple arquetípic: havent estat iniciat originalment per investigar uns pocs factors de risc cardiovascular, posteriorment s'ha ramificat en múltiples direccions, des de la malaltia pulmonar crònica fins a la genètica, per a les quals es fa servir una barreja de dades

velles i noves. Quan s'utilitzen dades per a un propòsit diferent, fins i tot quan aquest propòsit es va trobar durant l'anàlisi de les dades, aquestes adquireixen una nova probabilitat prèvia, és a dir, un cos de literatura diferent (fins i tot quan aquesta literatura no formava part del muntatge de l'estudi o l'anàlisi).

La replicació: una solució universal per a la multiplicat i l'anàlisi de subgrups

Les anàlisis de subgrups i les anàlisis múltiples són una part necessària de la recerca observacional; altrament, no es poden fer nous descobriments ni avaluar amb rapidesa els descobriments fets per altres. Tot i això, moltes idees interessants encara tindran una baixa probabilitat prèvia. La solució universal és la replicació. Aquesta ja s'havia defensat per als subgrups trobats en els assaigs aleatoritzats, en els quals la veracitat d'una troballa sorprenent pot quedar molt reforçada si es troben resultats similars de subgrups en els assaigs semblants en una metaanàlisi. En les anàlisis de tot el genoma, que poden presentar els problemes de multiplicitat més greus, els investigadors col·laboren en consorcis per tal de replicar les seves troballes com a requisit previ per a la publicació.

Per a la recerca observacional, la replicació que es necessita no és la simple repetició de més o menys el mateix estudi per obtenir xifres més grans. Quan es posa en dubte la validesa de la recerca observacional, habitualment no és per por d'esdeveniments a l'atzar, sinó per biaix o confusió potencials. Repetir un estudi de la mateixa manera que estudis previs pot replicar els mateixos problemes. Per tant, es necessiten diferents estudis amb dissenys diferents, diferents mètodes de recollida de dades i diferents anàlisis. Això fa que les revisions sistemàtiques dels estudis observacionals siguin més difícils i, al mateix temps, més interessants: és necessari raonar sobre els avantatges i desavantatges dels diferents estudis sota la llum dels potencials biaixos i confusió, i sospesar de quina manera un estudi soluciona les febleses potencials d'un altre.

Repensar la jerarquia de l'evidència

Les idees sobre els subgrups i les possibilitats prèvies de les hipòtesis ens porten a una visió més profunda que l'habitual jerarquia de l'evidència dels dissenys d'estudi, amb l'assaig aleatoritzat a dalt de tot i el cas clínic en el sospitós darrer lloc (Taula 2). Potser aquesta és una jerarquia de possibilitats prèvies. Intuïtivament, ens pot semblar que els assaigs clínics aleatoritzats són el tipus d'estudi més robust perquè els resultats positius d'aquests assaigs resisteixen la prova del temps millor que els d'altres dissenys. No obstant, això podria ser així perquè són els que parteixen de possibilitats prèvies més altes.

La manera en què les possibilitats prèvies poden conformar el nostre punt de vista es pot explicar imaginant un món cap per avall, en el qual els assaigs clínics es posessin

en marxa amb les mateixes possibilitats de veritat que un SNP concret en una anàlisi genòmica, diguem d'1 entre 100.000. De cop i volta, els assaigs clínics semblarien eines llastimosament pobres: gairebé tots els seus resultats positius serien fruits de l'atzar, ja que un de cada vint seria significatiu segons el criteri convencional. En aquest món a l'inrevés, gairebé cap resultat de cap assaig aleatoritzat resistiria la prova del temps. Imagineu també que només es realitzessin estudis observacionals amb possibilitats prèvies de, com a mínim, 50-50. Quan els resultats fossin positius, les seves possibilitats posteriors serien de 80-20 o més. De sobte, els estudis observacionals semblarien molt bons.

En el nostre món real, els assaigs aleatoritzats poden resoldre problemes de "confusió per la indicació" en situacions en les quals no pot fer-ho la recerca observacional. Així i tot, potser ens hem enganyat nosaltres mateixos pel que fa a la seva gran superioritat perquè comencen a partir d'unes possibilitats prèvies molt més altes que les de la majoria de la recerca observacional. En el món de la recerca observacional és freqüent pensar que els estudis prospectius de seguiment són més robustos que els estudis de casos i controls. Sembla que el principal argument és que les troballes dels estudis de casos i controls sovint no són corroborades en estudis futurs. Atès que, freqüentment, els estudis de casos i controls són la primera investigació d'una nova idea, mentre que els estudis prospectius de seguiment només s'engeguen quan hi ha quelcom important que cal confirmar —és a dir, quan les possibilitats prèvies ja són altes—, això pot, altre cop, explicar la diferència en fortalesa aparent.

Síntesi: una diferència de "funció de pèrdua"?

Necessitem les dues jerarquies, tant la de descobriment i explicació com la d'avaluació. Sense nous descobriments que potencialment permetin millor diagnòstic, prevenció o tractament, sobre què fariem assaigs clínics? I a la inversa, com podríem saber que un descobriment és útil si no l'avaluéssim?

Les dues jerarquies satisfan propòsits diferents. Veritablement, a molts investigadors els plau el joc de la multiplicitat d'anàlisis amb baixes possibilitats prèvies de la recerca observacional: el deure dels acadèmics és explorar les hipòtesis interessants i seguir-les fins allà on portin. La diferència amb la recerca avaluativa seria una diferència de "funció de pèrdua": la penalització de l'error. En una ocasió, R. A. Fisher va suggerir que, al contrari que en els lots de productes manufacturats, en els quals es pot calcular la penalització per una decisió errònia, en ciència és impossible calcular la funció de pèrdua d'una explicació erròniament acceptada o erròniament rebutjada.

Fent una paràfrasi d'aquesta idea, jo proposo que la funció de pèrdua de la recerca avaluativa —el prototip de la qual és l'assaig aleatoritzat del tractament farmacològic— fa referència a les persones reals curades o danyades

per la nostra acceptació o rebuig d'un tractament concret. En situació d'equilibri clínic, els resultats dels assaigs aleatoritzats són la millor informació que tenim. No hem de prendre a la lleugera aquestes dades: no s'ha de permetre que la nostra satisfacció explorant idees noves faci mal a la salut futura dels pacients.

Al contrari, la funció de pèrdua del descobriment i l'explicació no poden ser definides de manera tan directa. Els investigadors en etiologia han de verificar hipòtesis amb baixa probabilitat perquè aquestes poden portar a coneixements nous. Es pot obtenir molt de bo seguint una via incorrecta i detectant per què és incorrecta, o jugant amb una idea aparentment inútil; d'aquesta experiència en pot sortir l'autèntic avenç. Si anem massa lluny en la direcció incorrecta, el que es perd són diners i temps per a la ciència. Això és també inevitable: la ciència progressa "a

batzegades i giragoneses" com va descriure Stephen Jay Gould.

Al capdavant, haurem de viure amb les batzegades i giragoneses del descobriment i l'explicació i, al mateix temps, reclamar una avaluació estricta abans de poder aplicar nous coneixements a les persones. No hi ha cap altre camí per avançar.

N. DELST.:

1. El factor V de Leiden és una mutació d'un dels factors de la coagulació de la sang. Aquesta mutació pot augmentar la probabilitat de desenvolupar coàguls de sang anormals.
2. "Funció de pèrdua": terme de la teoria econòmica que es refereix a l'avaluació del cost o les conseqüències negatives d'una decisió errònia.