

Incertezza in medicina

Enzo Ballatori¹

Fu Ippocrate a cogliere per primo l'importanza dell'incertezza in medicina [1]. Ma tra l'incertezza della medicina ippocratica e quella della medicina contemporanea passa un abisso di conoscenze.

I progressi nel campo delle scienze di base hanno eroso in modo sostanziale il terreno dell'incertezza, senza tuttavia lasciarne presupporre la scomparsa. Il guadagno, in termini di minore incertezza, è stato ottenuto soprattutto con l'affinamento delle capacità diagnostiche che hanno consentito di connotare sempre più esattamente le malattie e, quindi, di predisporre terapie sempre più mirate.

L'incertezza accomuna tutti i campi della scienza medica. Infatti, seguendo la storia naturale della malattia [2], si può verificare che:

- tra gli esposti a un fattore di rischio, alcuni contraggono la malattia e altri no, e lo stesso avviene tra i non esposti. Anche rimuovendo il fattore di rischio con un'azione di prevenzione primaria, di norma la malattia non scompare;
- la diagnosi di malattia, come ogni altra inferenza induttiva¹, è regolata dal teorema di Bayes, basato sulle probabilità condizionate. Le principali conseguenze sono:
 - una diagnosi certa non esiste;
 - l'errore è connaturato al processo diagnostico;
- quando un medico prescrive una terapia non può essere certo che proprio quella sia la migliore terapia per quel paziente.

¹ Si compie un'inferenza induttiva (o induzione) quando dal particolare si tenta di risalire al generale, ovvero quando dall'effetto si cerca di individuare la causa che lo ha prodotto

Dalla ricerca clinica egli sa solo che quella terapia ha ottenuto risultati che possono riprodursi in una vasta popolazione di pazienti. Inoltre, non va dimenticato che nella ricerca clinica la dimostrazione della superiorità di un nuovo trattamento rispetto alla terapia standard è ottenuta sempre su base probabilistica;

- nell'esperienza clinica c'è la consapevolezza di quanto incerta sia la prognosi.

L'incertezza origina dal fatto che la medicina si occupa di fenomeni che presentano variabilità nelle loro manifestazioni individuali. La relazione di causalità tra due fenomeni, E (effetto) e C (causa), per cui C è condizione necessaria e sufficiente per E, è pertanto inapplicabile.

Ad esempio, se l'esposizione a un fattore di rischio fosse la causa dell'insorgenza di una malattia M, tutti gli esposti – e nessuno dei non esposti – contrarrebbero M, ma dall'esperienza è noto che ciò non accade praticamente mai. Si può comunque attribuire al fattore di rischio una sua capacità di produrre M, ovvero di facilitarne l'insorgenza; in tal caso il fattore è riconosciuto come una delle (cause) **determinanti** di malattia.

Il rapporto tra il rischio di ammalarsi di un soggetto esposto e quello di un non esposto, noto come **rischio relativo**, valuta l'importanza del fattore nel determinismo della malattia. Esso misura la probabilità di ammalarsi di un esposto, posta uguale a 1 la probabilità di ammalarsi per un non esposto. Ad esempio, il fumatore ha un rischio relativo pari a 2 di andare incontro a un evento ischemico di circolo arterioso su base trombotica rispetto al non fumatore:

¹ Unità di Statistica Medica, Dipartimento di Medicina Interna e Sanità Pubblica, Università degli Studi, L'Aquila

Corresponding author
Prof. Enzo Ballatori
e.ballatori@alice.it

il fumo di per sé raddoppia la probabilità di contrarre una di tali patologie. Quindi, il fumo non è la causa dell'evento vascolare, ma è certamente importante nel facilitarne l'insorgenza.

In sintesi, l'inapplicabilità del paradigma deterministico comporta che, in medicina, ogni forma di conoscenza ha sempre una dimensione statistica e che la pre-visione, ossia la visione anticipata del futuro, è necessariamente su base probabilistica.

Rientra nell'esperienza comune la variabilità delle osservazioni, siano esse misure o rilevazioni di un attributo. Ad esempio, un farmaco è efficace su alcuni pazienti ma non su altri; uno stesso farmaco è talora efficace su un paziente mentre in altre circostanze non lo è. Ciò che genera la variabilità delle osservazioni – che è alla base dell'incertezza in medicina – è soprattutto il fatto che la risposta a un trattamento dipende non solo dal trattamento, ma anche dal soggetto, dove il termine "trattamento" assume un significato assai ampio non solo di terapia, ma anche di immagine diagnostica, di esposizione a un fattore di rischio, e così via.

A scopi operativi, nel processo di acquisizione di conoscenze in campo medico si possono individuare almeno due fonti di variabilità: quella legata al caso (cioè all'errore accidentale) e quella dovuta a fattori sistematici (errori sistematici o bias).

La prima è della stessa natura della variabilità delle misure ripetute di una stessa grandezza, comune a tutti i fenomeni fisici: le misure, in quanto esperimenti, non possono essere ripetute nelle stesse condizioni, perché tra una misura e l'altra qualcosa necessariamente muta.

Gauss introdusse la curva normale per spiegare la variabilità accidentale. In tale modello, la deviazione standard, stimando quanto variano, in media, le misure per effetto del caso, può essere interpretata come livello di imprecisione dello strumento di misura.

Nella ricerca clinica, la risposta (cioè quello che si osserva sul paziente al termine del trattamento) dipende, oltre che dalla terapia, anche dal paziente. La sintesi delle risposte (ad esempio, la percentuale di successi terapeutici), determinata in un braccio di trattamento, dipende quindi dal fatto che ad essere osservati siano stati proprio quei pazienti e non altri. In altre parole, se ripetessimo lo studio con pazienti diversi, avremmo una risposta (media) diversa (una diversa percentuale di successi).

Per semplicità di esposizione, nel seguito si farà riferimento solo al caso di una risposta dicotomica (successo, insuccesso), per cui è la percentuale di successi a sintetizzarla in una pluralità di soggetti. Tuttavia, la logica del procedimento è applicabile ad ogni altra situazione (ad esempio, nel caso di una risposta individuale quantitativa, la cui sintesi nel gruppo di soggetti osservato è la media).

Se si riesce a fare in modo che i due gruppi sperimentali si rassomiglino rispetto a tutte le altre caratteristiche ad eccezione del trattamento, la differente efficacia delle terapie è riepilogata dalla differenza tra le percentuali di successi nei due bracci. Così, se si ripetesse lo studio con altri pazienti, tale differenza varierebbe proprio perché diversi sarebbero i pazienti.

Si formula allora l'ipotesi nulla di uguale efficacia dei trattamenti. Diventa quindi possibile calcolare, sotto l'ipotesi nulla, una misura della variabilità della differenza tra le percentuali di successi nei due gruppi dovuta al solo effetto del caso (cioè, al fatto che sono diversi i pazienti); tale differenza è detta "teorica" o "attesa".

Se la differenza osservata tra le percentuali di successi nei due gruppi (differenza empirica) è molto più alta di quella teorica (cioè attesa per il solo effetto del caso), allora, dato che i due gruppi si differenziano solo per il trattamento, tale eccesso può essere imputato alla diversa efficacia delle terapie.

Se, viceversa, la differenza empirica è all'incirca uguale a quella teorica, non resta che accettare l'ipotesi (nulla) di uguale efficacia dei trattamenti, in quanto lo studio non è riuscito ad accumulare sufficienti evidenze per provare il contrario.

La statistica fornisce quindi gli strumenti per il controllo dell'errore accidentale.

Nella sperimentazione clinica, la variabilità dovuta a fattori sistematici si concretizza nella diversità dei gruppi a confronto, oltre che per il trattamento, anche per altre caratteristiche osservabili (ad esempio, diversa struttura per sesso, età, stadio della malattia, ecc.). In questo caso, la logica del test statistico sopra delineata non porta ad alcuna conclusione, in quanto la significatività della differenza tra le percentuali di successi potrebbe essere imputata alle diversità dei gruppi sperimentali e non alla differente efficacia dei trattamenti.

Le sperimentazioni cliniche controllate sono quelle in cui è previsto un "controllo" degli errori sistematici, condotto soprattutto mediante un opportuno piano degli

esperimenti, dettagliato nel **disegno dello studio**.

Nelle sperimentazioni controllate l'operazione fondamentale è la **randomizzazione**, ossia l'allocazione rigorosamente casuale dei pazienti ai trattamenti. Anzitutto, la randomizzazione assicura un'ulteriore base logica al test statistico². Inoltre, consente di forma-

2 Il "classico" test statistico adotta il "modello di popolazione" in quanto assume che i gruppi sperimentali siano campioni casuali estratti a sorte dalle rispettive popolazioni. La randomizzazione fornisce una base logica alternativa al "modello di popolazione", detta appunto "modello di randomizzazione" da cui possono essere derivati test statistici che, nel caso del confronto tra percentuali, sono equivalenti a quelli ottenuti sulla base del modello di popolazione. Ciò è particolarmente importante perché difficilmente i gruppi sperimentali possono essere riguardati come campioni casuali e, quindi, la randomizzazione rassicura sulla correttezza del procedimento anche contro tale obiezione

re, con alta probabilità, gruppi sperimentali simili tra loro rispetto a tutte le caratteristiche, note o sconosciute, diverse dal trattamento; in tal modo, la differenza tra le percentuali di successi, riscontrata significativa al test statistico, non può che essere attribuita alla diversa efficacia dei trattamenti.

L'incertezza crea nella medicina scientifica una dimensione di complessità in più, ma non va ignorata né rifiutata: si tratta di ridurre i margini migliorando diagnostica e terapia nella consapevolezza che, per quanto possenti possano diventare le conoscenze di base, un residuo resterà sempre, o perché imperfetta è la mente dell'uomo nell'investigazione dei fenomeni naturali, o perché la variabilità dei fenomeni è intrinseca alla natura stessa.

BIBLIOGRAFIA

1. Di Benedetto V. Il medico e la malattia. Torino: Einaudi, 1986
2. Ballatori E. I fondamenti della medicina scientifica. Perugia: Galeno-Margiacchi Editore, 2006