

Editorial

Azar, probabilidad y determinismo en Medicina: la teoría bayesiana de la decisión

“Usted cree que Dios juega a los dados y yo en leyes perfectas en el mundo de cosas existentes como objetos reales, a los que trato de captar de una manera libremente especulativa.”

Albert Einstein, en una carta a Max Born, *Philosopher-Scientists*, ed. P. Schilpp, Evanston, Ill., pág. 176, 1949.

El intento de efectuar una discusión crítica sobre la real eficiencia de los métodos matemáticos de diagnóstico y pronóstico basados en el antiguo teorema de Bayes nos sumerge, de inmediato, en profundos problemas epistemológicos, en la raíz misma de la base filosófica en que se asienta la Medicina como ciencia, y en el hecho de que ésta, en muchas ocasiones, trasciende las barreras de la lógica y roza el mundo intuitivo del arte.

El azar circunda la actuación médica y, en el fondo, lo que el médico intenta es tratar de desbrozar lo azaroso, lo desconocido, que cubre a la dolencia del paciente. Transformando el mero azar en probabilidad llega (él lo cree) al determinismo causal, arribando al diagnóstico, y puesto que éste constituye una explicación satisfactoria de las quejas del enfermo, puede efectuar predicciones, es decir, hacer pronósticos sobre el futuro del mismo.

El párrafo anterior sería la desesperación de un filósofo de la ciencia, ¿cómo es posible llegar a la causa de algo partiendo de un azar inasible?, ¿conforma ello una estructura lógica válida?, ¿no se estará afirmando que la medicina es algo contradictorio, irracional?, ¿por dónde pasa la frontera precisa entre la medicina-ciencia y la medicina-magia? Intentaremos contestar estos interrogantes.

La concepción más intuitiva del azar lo define como aquello que ocurre de manera inesperada, que no responde a un plan deliberado. De acuerdo con esto un fenómeno aleatorio (derivado de *álea*, “dado”, “azar”) es aquel que no puede ser obtenido por medio de un proceso algorítmico conocido, es decir, no es producto de un mecanismo racional evidente. De aquí surgen dos concepciones muy interesantes del concepto “azar”, ya tratadas por Nagel¹ y Wagensberg.² Un hecho ocurrido “por azar” sería aquel del cual se ignora prácticamente todo acerca de sus condiciones determinantes, o

si se conocen algunas condiciones posibles, no se sabe a cuál de estos tipos particulares pertenece. Wagensberg denomina a éste como el “azar epistemológico”, el azar con minúscula, aquel que en realidad encubre nuestra ignorancia de los mecanismos causales, ya sea por leyes insuficientes u observaciones erróneas. El otro concepto de “azar” lo presenta como una entidad profundamente metafísica, una fuerza ciega que representa la contingencia pura actuante en el universo; éste sería el “Azar ontológico”, con mayúscula, el azar de la teoría cuántica de Planck. “El azar es concepto del conocimiento y el Azar lo es de las cosas y de los sucesos en sí” (Wagensberg).

De esta manera el científico, a medida que mejora su conocimiento sobre las leyes de la naturaleza, acorta el campo del “azar epistemológico”, controlando la realidad de manera cada vez más precisa y completa, en un proceso de duración indefinida. “El segmento de la serie que permanece en la oscuridad queda, naturalmente, a merced de los caprichos del demonio del azar, como la inmensa cola de una serpiente que el determinismo científico agarra (todo lo) firmemente (que puede) a partir de la cabeza” (Wagensberg).

Así, partiendo de un concepto de azar como ignorancia (o como conocimiento insuficiente) llegamos a otro de Azar subyacente a toda la realidad, y con el que tropezamos al fin de una cadena de acontecimientos. En este punto crítico el azar se torna creador y origen de un nuevo orden (así habría surgido la vida en el universo, y así surge la vida de cada ser existente).

Podemos aceptar entonces que un conjunto de sucesos reconoce un origen casual, o por lo contrario un origen causal, si y sólo si satisface los postulados del cálculo de probabilidades, y también que nuestra ignorancia sobre la naturaleza de ese origen no significa que esas condiciones no existan.¹

Si bien el tratamiento profundo del cálculo de probabilidades implica el conocimiento de la lógica simbólica y matemáticas avanzadas (desde la teoría elemental de conjuntos hasta la teoría de los anillos del álgebra abstracta), puede tratársela más sencillamente según los conceptos de "suceso" y de "grado de probabilidad".

Una de las primeras interpretaciones de la probabilidad fue la denominada subjetivista o personalista (bayesiana), según la cual se interpreta que la probabilidad de una afirmación o hipótesis x [$\text{Pr}(x)$], de acuerdo con ciertos elementos de juicio E , mide la *confianza* o la *intensidad de la creencia* que un individuo Z tiene de la verdad de x cuando ésta tiene la información E , suponiendo que el individuo Z es "racional" en la confianza que otorga a la información E (Savage, 1954; de Finetti, 1972; Jeffreys, 1975).

La gran debilidad de esta concepción estriba en que distintos individuos pueden otorgar diferentes grados de probabilidad al mismo suceso x , aun contando con igual información previa. Esta consideración desmerece dicha interpretación, pues no podemos definir con la debida precisión a las diferentes subjetividades. Sigue, no obstante, teniendo gran aplicación en la teoría de la decisión por la cual la probabilidad de que alguien, que dispone de cierta información, asigne a la ocurrencia de x se halla directamente vinculada con el grado de "riesgo" (o de ganancia) que está dispuesto a correr al aceptar a x y rechazar sus alternativas.

Otra interpretación es la frecuentista (Venn, 1888; Wald, 1955; von Mises, 1972). La probabilidad es una frecuencia relativa, a largo término, de sucesos ya observados, es decir, significa afirmar que " $\text{Pr}(x) = y$ " es concluir que la frecuencia relativa, a largo plazo, de que ocurra x es igual a un número y . Dicho de otra manera, la probabilidad de que un atributo determinado P sea observado en la clase R es la frecuencia relativa con que aparecen casos de P en R (por ejemplo, el atributo "dolor precordial" en la clase "infarto de miocardio").

Esta interpretación es criticada por algunos lógicos (Bunge, 1985) cuando expresa que con ella se cae en el error de confundir *estimación* con *frecuencia*, concluyendo que ambas son iguales, "que es como confundir resfriados con estornudos".³ Según Bunge, la probabilidad no es frecuencia ni puede ser interpretada de tal manera, "aunque a veces podemos *estimarla* con ayuda de frecuencias".

Una última interpretación es la propensiva o tendencial: la probabilidad es una medida de la intensidad de la tendencia o propensión que ciertos sucesos tienen a presentarse (Poincaré, 1903;

Fréchet, 1946; Popper, 1957). Según esta concepción, si x e y son estados posibles de una cosa, la probabilidad condicional de la existencia de y habiéndose dado x [$\text{Pr}(y|x)$] se interpreta como la intensidad de la tendencia que tiene la cosa de pasar del estado x (ya dado) al estado y (a darse con mayor o menor probabilidad). Si p es el grado de probabilidad de transición, entonces cuanto mayor sea p más frecuente será la transición.³

Al afirmar Bunge que "si una cosa concreta, por ejemplo, un átomo o una persona, tiene la propensión $\text{Pr}(x)$ de estar en el estado x , o de experimentar el cambio x , entonces ésta es una propiedad que la cosa posee independientemente de nuestras creencias, y que a veces puede comprobarse observando frecuencias relativas", está de hecho afirmando que estamos en posesión de información *cierta* de la propensión de x , y que esta propensión es una propiedad *objetiva* de x .

Más aún, insiste en que no debe confundirse esta noción objetiva, con la intuitiva de tendencia que proporciona una estructura matemática a un concepto fáctico poco claro. La primera, en cambio, relaciona items fácticos a un concepto.

Pero si la Medicina no quiere negarse a sí misma como integrante del conjunto de conocimientos caracterizados por ofrecer información científica, es decir, información *verdadera* acerca del mundo de la realidad —léase, descripción correcta de algún aspecto del mundo real— debe, forzosamente, establecer algún grado de compromiso entre la inestabilidad de su poder de captación de la verdad biológica y el cerrado determinismo exigido por la ciencia, por lo menos aquella ciencia reconocida actualmente como tal.

El determinismo es una actitud mental que exige que todo cuanto acontece debe reconocer una causa cronológicamente anterior. Esta creencia derivaría de dos principios muy caros al mundo occidental: uno, el principio de la separabilidad entre la mente y el mundo material, es decir, la mente puede estudiar un mundo real que le es externo y dos, el principio de la comprensibilidad del mundo, es decir, que éste puede ser captado inteligiblemente, conocido y dominado (Schrödinger, 1983).⁴

De manera similar al azar, habría un *determinismo epistemológico* que afirma que un suceso es predecible si existe alguna teoría que permite deducirlo luego de ser conocido otro suceso del mundo y un *determinismo ontológico* por el cual un estado del mundo es consecuencia necesaria de otro estado del mundo.²

La Medicina intenta conciliar esas fuerzas anti-téticas (azar-determinismo) por medio de la creación de un cuerpo de explicaciones probabilísticas

antes que estrictamente causales y universales, de raíz inductivista y en donde las premisas del razonamiento no tienen la fuerza lógica necesaria para asegurar la verdad de la conclusión, pero la tornan "probable". Estas explicaciones probabilísticas poseen premisas basadas en suposiciones estadísticas obtenidas del estudio de numerosos casos, mientras que la conclusión es un enunciado singular referido a un solo individuo de esa clase.¹

Cuando afirmamos que un conjunto de síntomas y signos es una clara manifestación de infarto de miocardio, por ejemplo, estamos sosteniendo que ese conjunto constituye un esquema de regularidades de tipo estadístico y no pretendemos que describan una ley de validez universal.

Una ley de probabilidad estadística afirma: "La probabilidad que un caso de P sea un caso de Q es igual a r", de donde la conclusión no se deriva lógicamente de la verdad de las premisas, como ocurre en el razonamiento deductivo; este enfoque inductivo es denominado sistematización inductiva.

Hempel⁵ llega a afirmar que "las leyes fundamentales de la naturaleza tienen un carácter estadístico probabilístico, no un carácter universal y determinante". Y otro empirista lógico, Nagel, que "no es posible ignorar las explicaciones probabilísticas so pena de excluir del examen relativo a la lógica de la explicación, importantes ámbitos de investigación".¹ La tarea cotidiana del médico es una permanente situación de resolución de problemas, donde está obligado a tomar decisiones, y esto trasciende el campo de competencia de la lógica.

Todos los días debemos tomar decisiones y casi siempre sobre la base de información incompleta, lo que dificulta una correcta apreciación de las alternativas posibles.

Un método para la toma de decisiones racionales requiere que se cumplan por lo menos dos condiciones. Uno, debe poseerse la mayor cantidad de información pertinente sobre el tema, que debe originarse en fuentes de óptima calidad, capaz también de proveer datos sobre los diferentes resultados posibles y las probabilidades de ocurrencia de cada uno; dos, debe proporcionarse información sobre las utilidades asignadas a cada resultado posible.

Los distintos medios diagnósticos, ya sean instrumentales o intelectuales (conocimiento previo), nos proporcionan esa información, pero corresponde a cada uno de nosotros evaluar las posibles consecuencias de las distintas opciones alternativas que ocurrirán con cierta probabilidad. No debemos olvidar que la gran debilidad del razonamiento inductivo-probabilístico reside en que siempre pueden presentarse excepciones que no cumplen la ley, lo

que representa una seria dificultad para aplicar un conocimiento general a casos particulares.

Presentadas así, en apretada síntesis, las ambigüedades epistemológicas del conocimiento médico, veamos de qué manera, y en qué grado, puede ayudar al diagnóstico y pronóstico el bien conocido teorema de Bayes, para que ellos no sean meras adivinaciones, "sino la anticipación científica racional fundada en la presunción de leyes generales" (Hempel⁵).

El teorema de Bayes

El celeberrimo teorema del Rdo. Thomas Bayes, publicado en 1763 en las *Philosophical Transactions of the Royal Society*, es una técnica para calcular las probabilidades condicionales y facilita el uso de las probabilidades subjetivas para tratar problemas de decisión bajo estado de incertidumbre. Nos permite estimar la probabilidad de que un estado o situación exista (el efecto), dado que ya se ha observado otro estado u otra situación previa (la causa). Por ejemplo, insistiendo en el ejemplo de la cardiopatía isquémica, la probabilidad de que nuestro enfermo presente un infarto agudo de miocardio, dado que el electrocardiograma revela la existencia de profundas ondas T negativas, y también la probabilidad de que el paciente presente ciertos síntomas estando bajo la acción de una enfermedad conocida.

Sin ningún intento de demostración describiremos la fórmula del teorema. Dado que E+ sea el hecho de que la enfermedad esté presente y sea E- el de que la enfermedad esté ausente, sean S+ y S- los hechos de que los síntomas estén o no presentes, podemos tener las siguientes combinaciones:

- P(E+): probabilidad de que exista la enfermedad.
- P(E-): probabilidad de que no exista la enfermedad.
- P(S+|E+): probabilidad de que exista el síntoma estando presente la enfermedad.
- P(S+|E-): probabilidad de que exista el síntoma no estando presente la enfermedad.
- P(E+|S+): probabilidad de que exista la enfermedad estando presente el síntoma.

El teorema de Bayes, entonces, se expresa así:

$$P(E+|S+) = \frac{P(S+|E+) \cdot P(E+)}{P(S+|E+) \cdot P(E+) + P(S+|E-) \cdot P(E-)}$$

Sería excesivamente extenso ejemplificar sobre esta fórmula, que puede resultar difícil y complicada para muchos médicos. Afortunadamente puede ser simplificada mediante el uso de una simple tabla de contingencia de 2 x 2, por cuya parte superior ingresan los datos de la enfermedad y por su

lado izquierdo los de la prueba o síntoma a analizar.⁶

		ENFERMEDAD		Total
		Presencia	Ausencia	
SINTOMA	Presencia	S+ E+ Cierto + [a]	S+ E- Falso + [b]	a + b
	Ausencia	S- E+ Falso - [c]	S- E- Cierto - [d]	c + d
Total		a + c	b + d	a+b+c+d

En la casilla [a] colocamos el número de pacientes que presentan, simultáneamente, la enfermedad y el síntoma, es decir, son los casos ciertos positivos; en [b] aquellos que no presentando la enfermedad presentan, sin embargo, el síntoma, son los falsos positivos; en [c] se ubican los que presentan la enfermedad pero no el síntoma, los falsos negativos, y por último, en [d] todos aquellos que no presentan la enfermedad ni el síntoma, los ciertos negativos.

Es sorprendente la cantidad de información que esta simple tabla puede proporcionar. Con ella podemos obtener los siguientes datos:

Sensibilidad: $a/a + c$. Es la proporción de casos que presentan el síntoma en todos aquellos que presentan la enfermedad, o sea, es la probabilidad de presentar el síntoma (o que la prueba sea positiva) estando presente la enfermedad.

Especificidad: $d/(b + d)$. Es la proporción de casos que no presentan el síntoma no estando presente la enfermedad, o sea, es la probabilidad de estar ausente el síntoma (o que la prueba sea negativa) estando ausente la enfermedad.

Valor predictivo positivo: $a/(a + b)$. Es la proporción de casos que presentan el síntoma y la enfermedad en todos aquellos que presentan el síntoma, aunque esté ausente la enfermedad.

Valor predictivo negativo: $d/(c + d)$. Es la proporción de casos que no presentan el síntoma ni la enfermedad, en todos aquellos que no presentan el síntoma (o que la prueba es negativa) aunque esté presente la enfermedad.

Ambas reciben el nombre de probabilidades a posteriori (o post-test), o sea la probabilidad de enfermedad en un paciente *después* de solicitar la prueba o encontrar el síntoma.

Prevalencia: $a + c/a + b + c + d$. Es la proporción de casos que presentan la enfermedad en la totalidad

de casos que entraron en el estudio. Esta es la probabilidad a priori (o pre-test) o estimación clínica de la probabilidad de enfermedad en un paciente dado, *antes* de solicitar la prueba o encontrar el síntoma.

Todo es facilísimo, pero muy parecido a un trabalenguas.

Un sencillo ejemplo numérico facilitará la comprensión. Un estudio⁷ realizado en 1.465 pacientes (1.023 con cardiopatía isquémica y 442 sanos) comparó los resultados obtenidos en la prueba ergométrica, y arrojó los resultados siguientes:

		CARDIOPATIA ISQUEMICA		Total
		Presente	Ausente	
ERGOMETRIA	Positiva	815 [a]	115 [b]	930
	Negativa	208 [c]	327 [d]	535
Total		1.023	442	1.465

Realizando los cálculos señalados anteriormente, tenemos:

- Sensibilidad: $815/1.023 = 0,797 = 79,7 \pm 2,5\%$
- Especificidad: $327/442 = 0,740 = 74,0 \pm 4,1\%$
- Valor predictivo +: $815/930 = 0,876 = 87,6 \pm 2,1\%$
- Valor predictivo -: $327/535 = 0,611 = 61,1 \pm 4,1\%$
- Prevalencia: $1.023/1.465 = 0,779 = 69,8 \pm 2,4\%$

A los valores del cociente se les han agregado los intervalos de confianza (± 2 desvíos standard).

Veamos lo que nos enseñan las cifras obtenidas:

a) La ergometría es muy sensible (detectará casos iniciales de patología, aunque sean poco sintomáticos).

b) Es, también, razonablemente específica (los casos positivos serán, en una gran proporción, casos de personas enfermas).

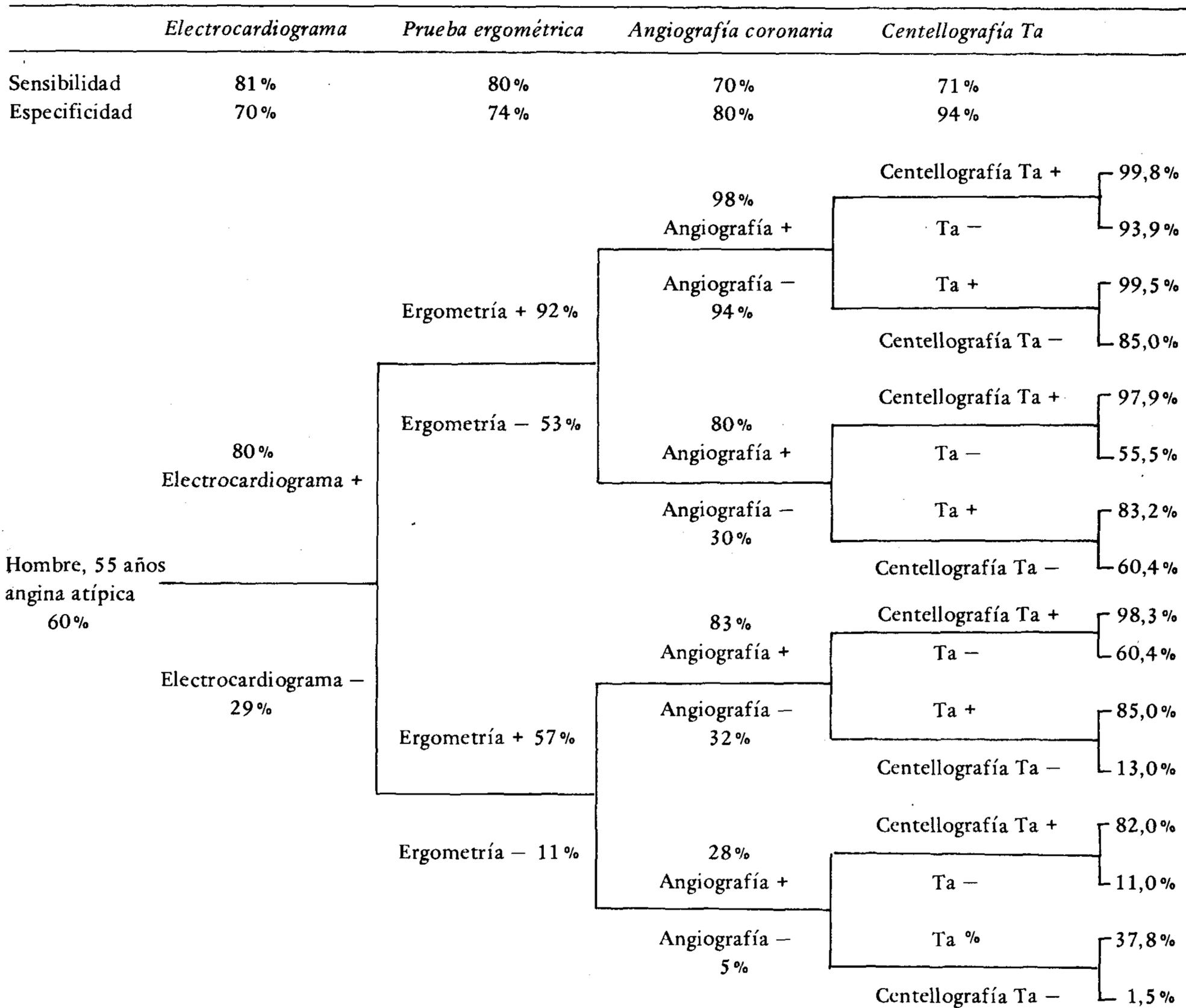
c) La prevalencia nos muestra que aproximadamente el 70% de la población considerada padece CI (alta probabilidad a priori).

d) El valor predictivo + nos dice que el paciente que tenía una probabilidad a priori (pre-test) cercana al 70%, al presentar una ergometría positiva incrementará su riesgo al 87,6% (probabilidad a posteriori, post-test).

e) El valor predictivo negativo nos informa que en el caso de un resultado negativo la probabilidad a posteriori de padecer la enfermedad se reduce al 38,9% (el 61,1% de *no* padecer la enfermedad).

Y aquí comienzan las dificultades. A los resultados se les debe agregar los correspondientes intervalos de confianza, obtenidos mediante la fórmula clásica:

$1,96 \sqrt{pq/n}$. Para el caso del valor predictivo positivo sería: $1,96 \sqrt{0,876 \times 0,124/930} = 2,1\%$, o sea que en el caso de una ergometría



Vemos cómo el correcto eslabonamiento secuencial de las pruebas contribuye al logro de una alta eficacia diagnóstica. Partiendo de una probabilidad inicial (a priori) del 60%, obtenida mediante estudios epidemiológicos en grandes masas de población (23.996 autopsias)¹³ se observan las distintas probabilidades según los resultados de cada prueba. De esta manera, ante todos los resultados positivos la progresión sería: 60-80-92-98-99,8%, prácticamente la certeza de enfermedad; si son negativos: 60-29-11-5-1,5%, la cuasi-certeza de no enfermedad; entre ambas, todas las probabilidades lógicamente posibles. La probabilidad post-test de una prueba es la probabilidad pre-test de la siguiente (las cifras han sido redondeadas y, por claridad expositiva, se eliminaron los intervalos de confianza). La aplicación racional de las pruebas permite una óptima relación costo-beneficio; obsérvese que la centellografía sólo aumentó 1,8% la probabilidad lograda con las otras pruebas, y también permite un adecuado manejo de los resultados contradictorios. Nótese también la gran importancia del conocimiento de datos fidedignos sobre la prevalencia de la enfermedad, punto de partida del proceso.

Fuentes: ECG: Rude RE et al¹⁴ (n: 3.697); Ergometría: Griner PF et al¹⁵ (n: 1.465; Angiografía: Griner PF et al¹⁵ (n: 1.098); Centellografía Ta: Diamond GA, Forrester JS¹³ (n: 1.132).

Fig. 1. Arbol de decisión para el diagnóstico de la cardiopatía isquémica, de acuerdo con la metodología del análisis bayesiano

positiva tiene el paciente una probabilidad de padecer la enfermedad que fluctúa entre el 89,7% y el 85,5% ($87,6 \pm 2,1$).

A su vez, la población bajo estudio debe desagregarse según las distintas variables de importancia para cada patología (edad, sexo, cuadro clínico, factores de riesgo, etc.) y analizarlas en consecuencia.

De las nociones proporcionadas más arriba se aprecia que esta metodología presenta tres limitaciones principales, todas de mucho peso.

En primer lugar, obsérvese que la real validez del método descansa *fundamentalmente* en el número de casos estudiados. Dada la importancia de las decisiones que de aquí se pueden adoptar, es muy riesgoso (y por lo tanto poco serio) efectuar trabajos con muy pocos casos, pues los límites de confianza serán excesivamente amplios y sólo proporcionarán información superflua.

En segundo lugar, se debe tener la plena seguridad de que el grupo de enfermos presenta *realmente* la enfermedad, porque si no, haremos disminuir la sensibilidad de las pruebas al aumentar el número de supuestos "falsos" negativos, y que el grupo de sanos (el grupo control) se halla realmente integrado por sujetos sin patología que directa o indirectamente proporcione "falsos" positivos, lo que disminuiría la especificidad, como ya lo advirtieron hasta sus más apasionados defensores.^{8,9}

Por último, es fácil prever que según el número de observaciones y el mayor o menor rigor con que trabaje cada investigador serán las cifras obtenidas, lo que dificultará lograr una apreciación objetiva y seria acerca de la real sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas.

Podemos concluir sin mucho esfuerzo que la teoría bayesiana de la decisión no garantiza la detección de la enfermedad. Y ello debido a que no soluciona de manera fehaciente las objeciones epistemológicas presentadas al comienzo de este trabajo, es decir, padece las insalvables limitaciones de los razonamientos inductivos-probabilísticos que le impiden aplicar a casos particulares las conclusiones extraídas de leyes supuestas universales.

¿Debe esto provocar el rechazo de la técnica? Pensamos que no. También tiene ventajas. Primero, flexibiliza la conducta diagnóstica del médico al tratar racionalmente el variable grado de incertidumbre diagnóstica de manera fácilmente comprensible y netamente superior a la mera impresión clínica, basada en la "experiencia personal" de, quizá, 10 casos. Segundo, es muy útil al analizar la ejecución de pruebas diagnósticas sucesivas, mejorando el costo-beneficio,¹⁰ pues llega un momento en cualquier secuencia de pruebas que el

agregado de una nueva, sólo proporciona información redundante que no mejora la cadena diagnóstica (es decir, no aumenta significativamente la probabilidad de detección de la enfermedad); esto puede observarse claramente en el árbol de decisión de la Figura 1. Tercero, el tratamiento probabilístico es de aplicación aún demasiado reciente en medicina. A medida que se afinen las técnicas estadísticas (técnicas basadas en el *hold out* y *leaving one out*) y aumente el número de observaciones se logrará una indicación más racional de pruebas invasivas, riesgosas y caras, las que quedarán reducidas a sus reales indicaciones. Cuarto, nos enseña que inicialmente debemos solicitar pruebas de alta sensibilidad, para poder detectar así casos precoces, y luego las de alta especificidad, para retener en la malla diagnóstica a los individuos realmente enfermos; es poco útil utilizar simultáneamente pruebas de igual sensibilidad y/o especificidad pues sus resultados se solapan entre sí, haciendo disminuir su eficacia, como ocurre en el diagnóstico precoz del cáncer.^{11,12}

CONCLUSIONES

La extensión y profundidad del conocimiento médico están lejos del grado necesario para permitirnos abandonar el primitivo concepto subjetivista de probabilidad. Los intentos de acceder a criterios frecuentistas serios son muy recientes y la posibilidad de llegar a interpretaciones tendenciales, remotas. En este contexto precario, y con pleno conocimiento de las limitaciones inherentes a la técnica, es deseable el desarrollo de la aplicación de la teoría bayesiana de la decisión. Lo peligroso es un entusiasmo desmedido sobre sus posibilidades, como parece observarse en la literatura médica actual, especialmente la anglosajona, que insinúa que la matematización del actuar médico solucionará todos los problemas, pues creemos muy difícil que el acudir a fórmulas más o menos felices proporcione respuestas válidas para situaciones tan intrincadas como la que plantea la medicina, donde cada hecho individual es capaz de infinitas complejidades.

Ulises Alberto Questa

Asesor en Bioestadística y Diseño Experimental de la SAC

BIBLIOGRAFIA

1. Nagel E: La estructura de la ciencia. Ed Paidós Ibérica, Barcelona, 1981.
2. Wagensberg J: Ideas sobre la complejidad del mundo. Tusquets Editores, Barcelona, 1985.
3. Bunge M: Racionalidad y realismo. Alianza Universidad, Madrid, 1985.

4. Schrödinger E: *Mente y materia*, Serie Metatemas 2. Tusquets Editores, Barcelona, 1983.
5. Hempel GH: *La explicación científica*. Paidós, Buenos Aires, 1979.
6. Griner PF, Mayewski RJ, Mushlin AI, Greenland Ph: Selection and interpretation of diagnostic test and procedures. Principles and applications. *Annals Int Med* 94 (4, part 2): 555-600, 1981.
7. Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH et al: Exercise stress testing. Correlations among history of angina, ST-response and prevalence of coronary-artery surgery study (CASS). *N Engl J Med* 301: 230-235, 1979.
8. Rozanski A, Diamond GA, Forrester JS et al: Alternative referent standards for cardiac normality. Implications for diagnostic testing. *Annals Int Med* 101: 164-171, 1984.
9. Leighton RF, Fraker TD: Who is normal? (Editorial). *Annals Int Med* 101: 254-255, 1984.
10. Diamond GA, Forrester JS, Hirsch M et al: Application of conditional probability analysis to the clinical diagnosis of coronary artery disease. *J Clin Invest* 65: 1210-1221, 1980.
11. Mushlin AI: Diagnostic test in breast cancer. Clinical strategies based on diagnostic probabilities. *Annals Int Med* 103: 79-85, 1985.
12. Guinan P, Busch I, Ray V et al: The accuracy of the rectal examination in the diagnosis of prostate carcinoma. *N Engl J Med* 303: 499-503, 1980.
13. Diamond GA, Forrester JS: Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med* 300: 1350-1358, 1979.
14. Rude RE, Poole WK, Muller JE et al: Electrocardiographic and clinical criteria for recognition of acute myocardial infarction based on analysis of 3,697 patients. *Am J Cardiol* 52: 936-942, 1983.
15. Griner PF et al: ver ref 6.