

# Técnicas de ayuda a la decisión en el diagnóstico médico

*José Alfonso Delgado Gutiérrez \**  
*José Manuel de la Riva Grandal \*\**

## RESUMEN

La posibilidad de que el ordenador sea capaz de diagnosticar una enfermedad se viene considerando desde el advenimiento mismo de la tecnología informática. Primero por procedimientos matemáticos y probabilísticos, y en la actualidad mediante la simulación del razonamiento mismo del médico, estas técnicas se están convirtiendo aceleradamente en una realidad.

## SUMMARY

The possibilities of a computer being capable to make a diagnosis of a certain disease is being considered from the beginning of the informatic technology. First by means of mathematical and probabilistic procedures and today by simulation analysis of the medical doctor own reasoning, these technics are rapidly becoming a reality.

## INTRODUCCION

El proceso de diagnóstico clínico puede calificarse como una de las operaciones intelectuales más complejas que ejecuta el ser humano. La patología de los seres vivos presenta un ilimitado número de matices, que hacen difícil su sistematización.

La Medicina, a lo largo de su evolución, ha conseguido formar criterios de clasificación de enfermedades, agrupándolas de manera racional y sistematizando, en la medida en que ello ha sido posible, los criterios diagnósticos. El modo de razonar de un médico tiene este carácter sistemático cuando aplica criterios, protocolos y árboles de decisión concretos y metódicos; pero en el otro extremo tiene un marcado carácter intuitivo y abstracto cuando, aplicando su experiencia, intuye el diagnóstico mediante un complicado proceso intelectual difícil de explicar, pero que en la práctica le permite resolver el problema, y que desde ahora denominaremos heurística.

La heurística se puede definir como un método de exploración de un pro-

blema, en la que la solución se obtiene a través de evaluaciones sucesivas sobre hipótesis provisionales, y comparándolas con la meta perseguida. Es opuesto al método algorítmico.

Cuando un estudiante de Medicina se enfrenta con la Patología Humana, todo su esfuerzo se encamina en forjarse esquemas mentales, que en último extremo son árboles de decisión, con el objeto de no perderse en divagaciones y seguir una ruta segura hacia el posible diagnóstico.

Si uno plasma en papel la ruta lógica hacia el posible diagnóstico verá que está plagado de pasos y de pautas donde hay que seguir uno de, al menos, dos caminos posibles, dependiendo de que se cumpla o no una condición. Por ejemplo, ante la investigación del cáncer de colon, en sujetos de riesgo, es conveniente descartar anualmente la presencia de sangre oculta en heces. Ahora viene la decisión: SI es positivo, ENTONCES efectuar tacto rectal y recto sigmoidoscopia; SI NO, sólo tacto rectal (Lightdale, 1983).

Si el diagnóstico médico se pudiese resumir todo él en este tipo de diagra-

mas de decisión, el ordenador haría ya mucho tiempo que habría superado al médico en su trabajo. Sin embargo, la cosa no es tan sencilla. Rara vez hay una correspondencia biunívoca entre síntoma, su resultado y su asociación a un cierto tipo de enfermedad. Por el contrario, es habitual que frente a una enfermedad, un síntoma pueda darse o no, ser frecuente o raro al mismo tiempo, según los grupos humanos en que se estudie. En fin, en semiología clínica la lógica no es en muchas ocasiones concreta (positivo o negativo), sino difusa y borrosa (moderadamente positivo, dudosamente positivo).

De todo esto, a la pregunta puede el ordenador superar al médico en el proceso diagnóstico, la respuesta es también borrosa: en ocasiones sí, en ocasiones no; depende.

Depende si la sistemática de diagnóstico de un cierto tipo de enfermedades está perfectamente definida, o por el contrario, los criterios son contradictorios, o poco definidos.

Si la sistemática está claramente determinada, si los síntomas que se barajan como relevantes son bien conocidos y se conoce la frecuencia de apa-

rición en las enfermedades sometidas a estudio, así como la prevalencia de estas en la población, el ordenador puede darnos una potencia de diagnóstico difícilmente superada por los médicos.

Si estamos ante un problema en el que el buen hacer y la experiencia del médico, iluminada con su «ojo clínico», es decisivo, difícilmente se puede sistematizar nada. En este caso, el ordenador está aún lejos de alcanzar al hombre.

Conclusión a la pregunta podrá el ordenador superar al médico; honestamente se puede afirmar que aún no, y que falta bastante para que ello pueda ser cierto, si es que ese alcance llega a producirse, hecho que podemos calificar no de imposible, pero sí de dudoso.

### MODO DE RAZONAR DEL MEDICO

Cuando un médico examina a un enfermo, en principio ejecuta una serie de pasos rutinarios que, como norma general, se concretan en los siguientes:

Primero recoge los síntomas por la anamnesis, y los signos clínicos por la exploración clínica.

Con los primeros datos de la clínica del enfermo, y en la medida en que éstos sean esclarecedores, evoca una serie de hipótesis de diagnósticos o diagnósticos de presunción, tanto más plausibles cuanto más asociación de forma exista entre el cuadro clínico que tiene ante sus ojos, y el patrón estándar que posee de las enfermedades que ha estudiado. Este proceso se plantea como problema inverso: de las observaciones, buscar la causa (Fagot, 1985).

En este punto, la capacidad asociativa del médico le hace considerar una serie de patrones diagnósticos como posibles candidatos, que son aquellos que comparten la sintomatología que en principio presenta el paciente.

Ahora, el siguiente paso es el del proceso del problema directo, en el que la pregunta se plantea en los términos qué posibles diagnósticos son consecuentes con los síntomas que presenta el enfermo. Para confirmar o descartar dichas hipótesis, el médico investiga una serie de signos clínicos mediante nuevas preguntas intencionadas al enfermo, o exploraciones complementarias o pruebas analíticas, etcétera, que le ayuden a delimitar el patrón para eliminar el conjunto intersección de hipótesis alternativas, a fin de que sólo una cumpla con el cuadro clínico del enfermo. Si esto se consigue, se habrá conseguido averiguar el diagnóstico de certeza.

En todo este proceso de razonamiento, el médico utiliza protocolos, pautas de exploración del problema, esquemas y reglas de decisión. Estos protocolos estándares son útiles en primera aproximación. Pero si el cuadro clínico es ambiguo, difuso, poco específico, se puede desencadenar una explosión de posibles alternativas de diagnóstico, que conduce a interpretaciones subjetivas y diferentes según la opinión de cada médico. Así, cuando las pautas de razonamiento se estrellan ante el muro de lo difuso, entra en acción la experiencia del especialista, que, gracias a sus muchos años de actividad profesional y a su considerable «background», puede asociar mucho mejor los hechos con su conocimiento, lo cual se puede resumir en el clásico ojo clínico del médico avezado.

Pero sea como sea, el modo de razonar del médico consiste en comparar lo que ve, que son los hechos, con lo que sabe, que son sus conocimientos, y seleccionar de las muchas alternativas de estrategias, aquella o aquellas que sean adecuadas para aclarar el problema.

De alguna forma, esta base de conocimientos del médico está configurada en patrones de enfermedad, en los que se memorizan aquellos perfiles clínicos (conjunto de signos y síntomas), que caracterizan la historia natural de las enfermedades.

Durante los años de aprendizaje, los patrones clínicos están muy estereotipados y son rígidos. Son patrones de libro de texto, que difícilmente se ven en la clínica tal cuales, y si se ven, se dice que el paciente presenta un cuadro clínico «de libro».

El problema radica en dos aspectos que hacen difusos los patrones clínicos, que son la sensibilidad y la especificidad de los signos y exploraciones

clínicos (Armijo 1978). Decir que un signo o prueba es altamente sensible comporta decir que todas las personas que lo presentan están enfermas o sanas, pero aquellas que no lo presentan es seguro que no están enfermas. Es decir, se pueden dar falsos positivos en aquellas que estando sanas presentan positividad a la prueba o manifiesten el signo clínico, pero los falsos negativos han de quedar reducidos al mínimo.

Decir que un signo o prueba es específico comporta decir que todas las personas que lo presentan están enfermas, pero aquellas que no, pueden estar sanas o enfermas. Es decir, se pueden dar falsos negativos, pero difícilmente falsos positivos. El ejemplo clásico de todo esto lo tenemos en las pruebas de diagnóstico de la tuberculosis pulmonar. La radiología es considerada como altamente sensible, y la baciloscopia, como altamente específica. Sin embargo, una prueba como el Matoux, considerada como sensible, se está viendo que no lo es tanto, en base al significativo porcentaje de falsos negativos derivados de estados de inmunidad deprimida (Youmans 1982).

En conclusión, tanto más sensible es un signo o prueba cuanto menos falsos negativos provoca, y tanto más específica cuanto menos falsos positivos.

Obviamente, lo ideal sería que una prueba no diese falsos resultados, ni negativos, ni positivos. Ello significaría que al dar positiva, el paciente sufriría la enfermedad, y al dar negativa, la enfermedad estaría descartada. A este tipo de signos o pruebas tan maravillosas, pero desgraciadamente tan raras, las denominamos «patognomónicas».

Encontrar este tipo de signos no es demasiado frecuente. Más factible es conseguir la asociación de pruebas y signos, uno sensible y otro específico, que investigados secuencialmente discriminan la población sana de la enferma.

Si se pudiese hacer el diagnóstico mediante la búsqueda de signos o pruebas patognomónicas, o altamente sensibles y específicas, se podría utilizar entonces la lógica formal de predicados, con enunciados tipo SI... ENTONCES..., con completa seguridad. Esto significa estar «algoritmizando» el diagnóstico.

Reducir las pautas de investigación diagnóstica a algoritmos de decisión es un intento legítimo en Medicina, ya que induce una mayor seguridad en la

toma de decisiones. Por esta razón, los laboratorios de todo el mundo buscan afanosamente el descubrimiento de pruebas y test diagnósticos categóricamente patognomónicos, que permitan discernir entre el paciente enfermo o no de una dolencia clínica.

En la medida en que esto no es posible, emplear protocolos rígidos basados en la lógica formal de predicados, es decir, en algoritmos, es peligroso, ya que si por desgracia el médico se topa con un falso resultado, positivo o negativo, y no se percata de la trampa, a partir de ahí una decisión tipo SI... ENTONCES..., le conducirá a error con toda seguridad.

Debido a todo esto, no son frecuentes las ocasiones en que se puede llegar al diagnóstico categóricamente cierto, sino que se intenta una aproximación a la verdad, pero asumiendo siempre cierto nivel de incertidumbre, aunque éste sea prácticamente despreciable. Aun así, hay que reconocer que las técnicas de diagnóstico médico actuales permiten una aproximación al diagnóstico de certeza francamente buena.

Pues bien, si el diagnóstico médico suele moverse en la nebulosa de la incertidumbre, cualquier técnica de diagnóstico automatizado mediante el empleo de ordenadores digitales debe contemplar esta molesta realidad. Ha de transferir la incertidumbre de las premisas a la conclusión a la que llegue y asociar a dicha conclusión un factor de certeza o verosimilitud (López de Mántaras, 1985). Si no se procede de esta forma, estas técnicas sencillamente no servirán para nada.

#### TECNICAS DE DIAGNOSTICO POR ORDENADOR

Todas las técnicas de diagnóstico automático se basan de un modo o de otro en el reconocimiento de patrones «pattern recognition» (Fagot, op. cit.). Este es el proceso de discriminación que permite ordenar todos los

cuadros semiológicos posibles que pueden presentar los pacientes en cierto número de enfermedades.

Según el modo de utilización de los datos y los términos en los que se exprese el resultado se estará utilizando una técnica u otra.

Se pueden resumir en tres grupos principales las técnicas de diagnóstico automático, dependiendo de la metodología que emplee. Estas son las siguientes:

1. *Probabilidad bayesiana.*
2. *Análisis discriminante.*
3. *Técnicas heurísticas.*

1. **PROBABILIDAD BAYESIANA.** Si el resultado se expresa en términos de cuál es la probabilidad, a partir de una serie de síntomas y signos de que estos sean atribuibles a una serie de enfermedades, y en base a estos datos, qué seguridad se posee al afirmar el diagnóstico, o lo que es lo mismo, qué error se comete al elegir una enfermedad y descartar las demás. La técnica empleada es el Teorema de Bayes, en honor a Thomas Bayes (1702-1761) (Ríos, 1972).

2. **ANALISIS DISCRIMINANTE.** El resultado se expresa en términos de a qué distancia (matemática) se encuentra el conjunto de síntomas a los diversos tipos de patología más probable. Este análisis toma en cuenta la relación de dependencia entre síntomas y signos, cosa que no hace Bayes. Se basa en una compleja técnica matemática, que es una de las diversas que integran el análisis multivariante (Cuadras, 1981).

3. **TECNICAS HEURISTICAS.** Son técnicas que entran de lleno en la esfera de la Inteligencia Artificial, y expresan el resultado en grado de certeza de una conclusión a partir de una serie de premisas. El desarrollo de estas técnicas constituye los llamados sistemas expertos (Lenat, 1984).

Además de estas tres técnicas fundamentales existen métodos basados en la Teoría de la Decisión (White, 1979). Estos sistemas se asocian a procesos de selección fundados en estructuras arborescentes que permiten llegar a una conclusión partiendo de decisiones elementales que se toman a partir de la detección de cada conjunto de síntomas. Son de elevada complejidad y poco ágiles, dada la rigida sistemática de los árboles de decisión (Galván, 1984).

Básicamente todas las técnicas vienen a intentar resolver el mismo problema, dar mayor seguridad al diagnóstico. Partiendo de teorías distintas,

el objetivo final en todas ellas es eliminar en la medida de lo posible la «incertidumbre», para proceder a la «elección» del diagnóstico más probable, y «decidir» la actitud clínica más adecuada.

#### DISCUSION

El diagnóstico por ordenador ha sido un tema controvertido, ya desde sus comienzos. Primero porque ninguna de las técnicas empleadas hasta la actualidad ha sido de auténtica aplicación práctica, habiéndose movido siempre en el terreno puramente académico, debido a que su aplicación ha estado siempre limitada a un reducido grupo de enfermedades, y las técnicas matemáticas de cálculo y razonamiento se han mostrado demasiado rígidas frente al poco concreto modo de razonar en Patología Humana. Por otra parte, estas técnicas no han sido bien recibidas por los médicos, en general.

En esta crítica hemos de diferenciar claramente dos tipos de procedimientos, los probabilísticos, por un lado, y los heurísticos, por otro.

#### Técnicas probabilísticas

Por norma las técnicas bayesiana y discriminante obligan a tener una casuística de las enfermedades bajo estudio perfectamente documentada con cifras sólidamente fiables. Por lo general, es obligado conocer las tasas de incidencia y prevalencia de las enfermedades en la población donde se vaya a aplicar el programa de diagnóstico automático. Es necesario conocer la frecuencia de aparición de todos y cada uno de los síntomas y signos que se van a valorar como diagnósticos en esa población, en general, y segregada por sexo, grupos etarios, etc. Semejante cúmulo de datos se puede obtener de un grupo concreto de procesos clínicos, y en una población muy delimitada, ya que en el momento que demos por supuesto alguna cifra, el error de la predicción ya no se puede calcular correctamente.

A pesar de todo, Bayes ha dado buenos resultados como primera aproximación al diagnóstico automático. Los primeros intentos históricos se hicieron basándose en esta técnica.

En 1961, Warner en Estados Unidos ensayó un sistema que diagnosticaba 33 enfermedades cardíacas congénitas basándose en la presencia o ausencia de 50 signos y aplicando Bayes. En Gran Bretaña, Dombal de-

## TECNICA DE BAYES

### Ejemplo de aplicación a la identificación de Enterobacterias

Un método convencional de identificar las Enterobacterias consiste en realizar una serie de pruebas bioquímicas mediante cultivo de las colonias aisladas en medios selectivos.

Una serie normal la constituyen las siguientes pruebas:

— Citrato, Motilidad, TSI (Glucosa, Lactosa, Gas, SH<sub>2</sub>), Indol, Urea, APP, Malonato y Arabinosa.

Una forma de expresar los resultados es del siguiente modo:

Tipación primaria	(+)	(-)
CITRATO .....	1	0
MOTILIDAD .....	2	0
LACTOSA .....	1	0
GAS .....	2	0
SH <sub>2</sub> .....	4	0
INDOL .....	1	0
UREA .....	2	0
<b>Tipación secundaria</b>		
APP .....	1	0
MALONATO .....	1	0
ARABINOSA .....	2	0

Las pruebas primarias se efectúan el primer día de la tipación y a la vista de sus resultados se procede a efectuar el segundo grupo de pruebas:

Si después de efectuar las pruebas primarias obtenemos como resultados, por ejemplo:

Citrato (-), Motilidad (+), Glucosa (+), Lactosa (-), Gas (-), SH<sub>2</sub> (-), Indol (+), Urea (+).

Esto se puede reducir a la secuencia numérica siguiente: 2-0-3, si agrupamos los resultados según la tabla.

Aplicando el teorema de Bayes, el ordenador nos dice lo siguiente:

Tipación primaria: (2) (0) (3)	% cepas	Seguridad
<i>P. vulgaris</i> .....	0,2327	3,4202
<i>P. rettgerii</i> .....	2,9842	16,2094
<i>P. morgagnii</i> .....	13,1712	80,3704

Un 13,17 por 100 de cepas de *Proteus morgagnii* dan este resultado. Si no avanzamos en la tipación, podemos tener un 80 por 100 de seguridad al afirmar que la colonia aislada pertenece a la especie *P. morgagnii*.

Si se efectúan las pruebas secundarias, un resultado posible es el siguiente:

APP (+), Malonato (-), Arabinosa (+).

Este resultado es equivalente a la secuencia: (1) (2), que sumada a la de la tipación primaria da la siguiente: 2-0-3-1-2.

Aplicando el teorema de Bayes, el ordenador nos dice lo siguiente:

Tipación secundaria: (2)(0)(3)(1)(2)	% cepas	Seguridad
<i>P. rettgerii</i> .....	0,0351	5,5205
<i>P. morgagnii</i> .....	0,6006	94,4795

Este resultado es comprometido. El *P. morgagnii* es muy improbable que dé esta tipación (0,6 por 100). En el supuesto de que este resultado bioquímico fuese incuestionable, se tiene una seguridad de 94,47 por 100 de que este resultado es atribuible al *P. morgagnii*. Lo más aconsejable es volver a reaislar la colonia y repetir la tipación, para confirmar este resultado teóricamente improbable.

sarrolló por esa época un sistema para el diagnóstico de urgencias abdominales (8 cuadros) con 50 signos.

Que se sepa, este tipo de programas se ha desarrollado abundantemente, pero siempre para analizar la esperanza matemática o la probabilidad de error ante un espectro diferencial de enfermedades considerablemente reducido, y basándose en la aparición o no de una serie de signos y no otros. En 1978 aparecieron 827 publicaciones (Fagot, op. cit.).

Una de las aplicaciones más agradecidas del teorema de Bayes es el diagnóstico bacteriológico basado en pruebas bioquímicas. El caso es perfecto: un número limitado de especies a las que se les hace un número limitado de pruebas cuyo resultado es positivo o negativo. Los autoanalizadores para bacterias utilizan muchos de ellos este procedimiento (Holmes, 1978).

Los resultados de esta técnica son buenos, si se aplica a un campo restringido donde se conocen todos los datos de partida. La precisión puede ser asombrosa. Aun así, no han tenido, salvo excepciones, gran difusión entre el colectivo médico. Ello puede haberse debido a dos factores. El primero, la hasta ahora no utilización del ordenador personal para estos desarrollos, sino, por el contrario, ordenadores grandes, con comandos complejos para su utilización. El segundo, la animadversión del médico a adoptar una tecnología que ni entiende ni domina, y que incluso le dice casi, casi, lo que tiene que hacer, sin saber cómo llega a esa conclusión. Bajo estas circunstancias el rechazo es legítimo, ya que se está atentando contra lo que para el médico es la máxima representación de su profesión, el proceso de diagnóstico.

No obstante, hay intentos de acercar el ordenador al médico de forma tal que sin restarle el protagonismo que incuestionablemente tiene éste en el proceso diagnóstico, no se tire por la borda la posibilidad que el ordena-

las universidades y, salvo aplicaciones concretas, como las bacteriológicas y algunas más, han tenido poca repercusión fuera del ambiente académico.

Podemos concluir que estas técnicas son aceptables, pero demasiado rígidas, que precisan muchos conocimientos puntuales de partida, y que se ajustan mal a la incertidumbre propia del proceso diagnóstico, es decir, y quizá sea esta la auténtica razón de su poca aceptación por el médico, no sintoniza con el modo de razonar de éste, ya que le obliga a acomodarse a las condiciones impuestas por el programa, y no al revés. Aun así, no toda la culpa del relativo fracaso de estas técnicas se debe a estas razones; también depende en gran parte de la formación académica del médico, poco orientado, por lo general, al empleo de las herramientas matemáticas en su actividad clínica diaria. A fin de cuentas, todas estas técnicas se basan en procedimientos matemáticos. En tanto que el médico esté predisposto a su uso, y comprenda los fundamentos de estas técnicas, manejando con soltura el cálculo de probabilidades y estadística, del rechazo se puede pasar al entusiasmo, casi desmedido.

En suma, puede ser que se choque, no tanto con la Informática como con la Matemática. Lo que no se entiende, difícilmente se acepta.

#### Técnicas heurísticas

Estas técnicas se basan en el procesamiento simbólico en vez del procesamiento numérico como en las técnicas anteriores. La Inteligencia Artificial aplicada a la Medicina trata de implementar, a través de los Sistemas Expertos, el procesamiento lógico del médico, tanto durante el diagnóstico y tratamiento, así como en el pronóstico de la enfermedad. Este pensamiento lógico se ha intentado formalizar mediante la lógica proposicional, de predicados e incluso de la lógica difusa. La natural incertidumbre del proceso médico ha sido estudiada por los diseñadores de los Sistemas Basados en el Conocimiento, mediante modelos probabilísticos y posibilísticos. Este gran salto está ofreciendo ya resultados prácticos muy superiores a los obtenidos con las técnicas bayesianas, y se espera que su implantación en los hospitales se comience a llevar a cabo en breve plazo.

13  
17

El ordenador ofrece de cuantificar el error en el diagnóstico. Así, Carrasco (Carrasco, 1986) desarrolló un sistema de Diagnóstico Diferencial Automatizado para los Ordenadores PC compatibles, por el cual, una vez que el médico introduce en el ordenador los posibles procesos clínicos con los que va a proceder a efectuar el diagnóstico diferencial de un enfermo, el ordenador, en base a los síntomas y signos que presenta el enfermo, cuantifica la probabilidad de cada una de las enfermedades alternativas, previamente seleccionadas por el médico.

Independientemente de que estas razones sean de peso o no, el hecho cierto es que hasta ahora esta técnica se ha ensayado en los laboratorios de

#### BIBLIOGRAFIA

LIGHTDALE, C. J.: *Sherlock P. «Tumores del intestino delgado y del intestino grueso»*. En Stein J. H. et al. *Medicina Interna. Vol I. Cap. 26*, págs. 154-162. Ed. Salvat. Madrid 1983.

FAGOT LARGEAULT, A.: *«La simulación del razonamiento médico»*. *Mundo Científico*. Núm. 53. Dic. 1985: 1236-1245.

ARMIJO ROJAS, R.: *«Relaciones entre la clínica y la epidemiología»*. En Armijo Rojas R. *Epidemiología. Vol. I: «Epidemiología básica»*. Cap. 5. Págs. 79-82. Ed. Intermédica. Buenos Aires. 1978.

YOUMANS, G. P.: *«Turberculosis»*. En Youmans. G. P. *Infectología clínica. Cap. 30*. Págs. 418-439. Ed. Interamericana. Madrid 1982.

LOPEZ DE MANTARAS, R.: *«Modelos de razonamiento aproximado»*. *Mundo Científico*. Núm. 53. Dic. 1985: 1246-56.

RÍOS, S.: *«El teorema de Bayes»*. En Ríos S. *Análisis estadísticos aplicado. Cap. 5*. Págs. 85-88. Ed. Paraninfo. Madrid 1972.

CUADRAS, C. M.: *«Análisis discriminante»*. En Cuadras C. M. *Métodos de Análisis Multivariante. Cap. 19*. Págs. 475-502. EUNIBAR. Barcelona 1981.

LENAT, D. B.: *«Programación de sistemas Inteligentes»*. *Investigación y Ciencia*. Núm. 98. Nov. 1984: 140-149

WHITE, D. J.: *«Teoría de la Elección, el Valor y la Incertidumbre»*. En White D. J. *Teoría*

*de la Decisión*. Alianza Editorial. A. U. 16. Cap. 2. Págs. 29-105. Madrid 1979.

GALVAN RUIZ, J.: *«La informática en la investigación clínica»*. *Todo Hospital*. Núm. 12. Dic. 1984: 49-53.

HOLMES, B.; Wilcox, W. R.; Lapege, S. P.: *«Identification of Enterobacteriaceae by the API 20 E System»*. *J. Clin. Pathol.* 31; 1978:22-30.

CARRASCO DE LA PEÑA, J. L.: *«El ordenador en la ayuda al diagnóstico»*. En Carrasco de la Peña J. L. *El método estadístico en la investigación médica*. Págs. 494-509. Ed. Ciencia 3. Madrid. 1986.