



## Adopción de un lenguaje probabilístico en la predicción clínica: ejemplificación mediante el diagnóstico de mieloma múltiple

*María Inés López de Goenaga, Octavio Martínez Betancur Profesores Asociados, Unidad de Hematología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.*

### SUMMARY

**Objective:** To answer the question, why is it necessary to give a frame of clinical practice based in a quantitative medical language. It is done through the evaluation of agreement between the diagnostic of multiple myeloma (MM) based in clinical detection of the disease pattern and in simplified criteria accepted as diagnostic confirmation.

**Design:** Case series study, descriptive and of agreement.

**Place and time of study:** Hematology Unit of the Faculty of Medicine, Universidad Nacional de Colombia and San Juan de Dios Hospital, in Santafé de Bogotá since January, 1994 until December, 1999.

**Material and methods:** Definitive diagnostic of MM was unknown at the moment it was made the clinical prediction. Following the initial clinical evaluation of each patient, the hematologist wrote his probability, in numbers, with which he believed it will be confirmed his diagnostic impressions with subsequent laboratory study, which included the simplified criteria to diagnose MM. To measure the predictive accuracy it was used the average predictive accuracy coefficient (Q) given in percentage.

**Results:** Patients included in the study were 16. The average predictive coefficient of initial clinical evaluation in patients with MM was 46%. Twelve patients were males and four females. The median of age for the entire group was 60.5 years, with limits of the interquartile range of 50 years and 65 years. The clinical manifestations with the greatest frequency at consultation, each one informed by five patients, were lumbar pain, general musculoskeletal pain and weight loss.

The frequency of nosologic entities included in the differential diagnose, besides MM, were metastasis of carcinoma in seven patients, and lymphoma and bone tuberculosis, each one in three patients.

**Discussion:** The physician skill to perform diagnostic predictions of MM was median. MM diagnosis always requires to be falsified a posteriori by routinary laboratory. The best way to quantify the medical uncertainty is to employ the language of probability.

### RESUMEN

**Objetivo:** Responder a la pregunta de por qué se requiere de un marco de práctica clínica que de significado cuantitativo al lenguaje médico, ejemplificando su ejecución mediante la evaluación del grado de concordancia entre el diagnóstico de mieloma múltiple (MM) basado en el reconocimiento clínico de patrones de enfermedad y en los criterios simplificados (mayores y menores) aceptados como de confirmación diagnóstica.

**Tipo de estudio:** Serie de casos, descriptivo y de concordancia.

**Lugar y tiempo de estudio:** Unidad de Hematología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia con sede en el Hospital San Juan de Dios de Santafé de Bogotá entre enero de 1994 y diciembre de 1999.

**Material y métodos:** El diagnóstico definitivo de MM al momento de la predicción clínica era desconocido. Tras la valoración clínica inicial del paciente, el

médico hematólogo consignaba la probabilidad en números con la cual él creía que sus impresiones diagnósticas iban a ser confirmadas por el subsiguiente estudio paraclínico, el cual incluía los criterios simplificados (mayores y menores) para MM. Para la medición de la exactitud de la predicción se empleó el coeficiente de exactitud promedio de predicción (Q) expresado en porcentaje.

**Resultados:** Se incluyeron 16 pacientes en el estudio. El coeficiente de exactitud promedio de predicción (Q) de la evaluación clínica inicial en pacientes afectados de MM fue de 46%. Doce pacientes fueron hombres y cuatro mujeres. La mediana de edad para el grupo total fue 60.5 años, con límites inferior y superior del rango intercuartil de 50 años y 65 años, respectivamente. Las manifestaciones clínicas de mayor frecuencia al momento de la consulta, cada una acusada en cinco pacientes, fueron dolor lumbar, dolores osteomusculares generalizados y pérdida de peso. Los diagnósticos diferenciados de mayor frecuencia de consignación al momento de la valoración, además del de MM, fueron carcinoma metastásico en siete pacientes y linfoma y tuberculosis ósea, cada uno en tres pacientes.

**Discusión:** La habilidad médica para hacer predicciones diagnósticas de MM en este estudio es mediana. En MM se requiere siempre falsear el diagnóstico *a posteriori* mediante investigaciones de laboratorio

rutinarias. La mejor forma de cuantificar la incertidumbre del acto médico es el empleo del lenguaje de la probabilidad, recomendándose su adopción como el lenguaje a utilizar en la tarea de interpretar y evaluar las decisiones clínicas, siempre cargadas de falibilidad e indeterminación.

## INTRODUCCIÓN

Para llegar al diagnóstico de un caso clínico particular, en la mente del médico siempre se introducirá el error y el sesgo de decisión, puesto que su conocimiento de la Medicina siempre será incompleto, no sólo por deficiencias en su formación profesional, sino porque el conocimiento de la Medicina per se es incompleto. Como resultado, las respuestas correctas a los retos que impone un paciente cualquiera con sus dolencias, raramente son conclusivas con una certeza total, incontrovertible, sino por el contrario, motivo de duda y de debate. Para progresar en el arte de la anamnesis y examen físico, el médico tiene que mejorar, aprendiendo de sus errores, llevando una documentación sistemática de sus éxitos y fracasos en el diagnóstico, e identificando áreas en las cuales necesita mejorar la pericia clínica.

Mediante la evaluación del grado de concordancia entre el diagnóstico de mieloma múltiple (MM) basado en el reconocimiento clínico de patrones de enfermedad y en los criterios simplificados (mayores y menores) aceptados como de confirmación diagnóstica, se pretende responder al por qué se requiere de un marco de práctica clínica que de significado cuantitativo al lenguaje médico, y que unifique las ambigüedades que conlleva el empleo de términos de amplio arraigo en la comuni-

cación cualitativa de la incertidumbre entre los médicos, tales como "probable, posible, decidido, raro, clásico" u otros como "patognomónico, significativo, verosímil, compatible, dudoso, sugestivo, consistente, razonable".

Este trabajo trata en últimas, de ver el lenguaje de la probabilidad como la mejor forma de cuantificar la incertidumbre del acto médico, y adoptarlo como el lenguaje a emplear en la tarea de interpretar y evaluar las decisiones clínicas, siempre cargadas de falibilidad e indeterminación. El reto para el médico es darle significado cuantitativo a su lenguaje, es adoptar el lenguaje probabilístico que cuantifica su incertidumbre y este trabajo discute las razones que obligan su adopción, ayudado de un análisis de concordancia diagnóstica en MM.

El MM es reconocido hoy, como una neoplasia linfoproliferativa separada de los linfomas de células B en las clasificaciones revisadas Europeas y Norteamericanas. Morfológicamente, está compuesto de células que se parecen a células plasmáticas maduras o inmaduras con expresión constante de inmunoglobulinas citoplasmáticas junto con su antígeno de superficie específico, CD38. La célula precursora anormal probablemente sea un linfocito pre-B, y la contrapartida normal se postula que sea la célula plasmática. Las características principales del MM son la plasmocitosis atípica de médula ósea, el componente de inmunoglobulina sérica monoclonal (componente M), aunque en el 1% de casos se trata de MM no secretor, y lesiones osteolíticas (1, 2).

La multiforme presentación clínica del MM, la cual pone de manifiesto su naturaleza multisistémica, reflejo directo de la patofisiología de la enfermedad, puede ser dividida en cinco categorías: (i) clíni-

ca asociada al crecimiento de las células plasmáticas malignas y a la destrucción ósea; (ii) efectos, ya sea en suero o en orina, de la paraproteína secretada; (iii) infiltración medular que conlleva fallo de la médula ósea; (iv) inmunosupresión causada por hipogamaglobulinemia y un déficit inmune primario asociado; y (v) enfermedad renal de etiología multifactorial (3).

La confusión diagnóstica se centra en que los componentes de la triada habitual de presentación, lesiones osteolíticas, plasmocitosis atípica en médula ósea y componente M, pueden darse independientemente en una miríada de enfermedades. Las lesiones osteolíticas pueden presentarse en hiperparatiroidismo, carcinoma metastásico o neoplasias primarias del hueso. La plasmocitosis medular en proporciones significativas puede ocurrir en numerosas condiciones inflamatorias, infecciones crónicas, enfermedades autoinmunes y estados de hipersensibilidad. Específicamente, la plasmocitosis medular se puede presentar en cirrosis hepática, sífilis, agranulocitosis, artritis reumatoidea, enfermedad de Hodgkin y anemia hipoplásica o aplásica. Aunque pueden verse células plasmáticas bi y trinucleadas, no se encuentran células plasmáticas pleomórficas, anaplásicas, disincrónicas. En estas plasmocitosis reactivas la electroforesis de proteínas séricas generalmente revela una hipergamaglobulinemia policlonal de base amplia. A su vez, una gamapatía monoclonal puede ocurrir en neoplasias no mielomatosas y en condiciones benignas (2).

El diagnóstico de MM se establece mediante la combinación de criterios simplificados, un criterio mayor más dos criterios menores o una combinación de tres criterios menores, que deben incluir siempre el primero y el segundo (1,2). Entre los criterios mayores se cuentan:

1. Más del 30% de células plasmáticas en médula ósea, y
2. Componente M sérico de IgG mayor de 3.5 g/dl, IgA mayor de 2 g/dl, o excreción de cadenas livianas  $\kappa$  o  $\lambda$  en orina de 24 horas mayores a 1g.

Como componentes menores, se cuentan:

1. Entre 10% y 30% de células plasmáticas en médula ósea.
2. Componente M en menor cuantía que los anteriores criterios mayores.
3. Más de tres lesiones osteolíticas, y
4. Reducción de la concentración de las inmunoglobulinas normales (inmunoparesis).

Si se cuenta con citometría de flujo para realizar índices de marcación de células plasmáticas (anticuerpos BU-1, Ki67 y BCM 9318) y se puede cuantificar niveles de  $\beta 2$ -microglobulina, puede emplearse una alternativa diagnóstica más sencilla desarrollada en la Clínica Mayo, la cual requiere la presencia de los siguientes cinco criterios: (i) Componente M sérico o urinario, (ii) más del 10% de células plasmáticas en aspirado o en biopsia de médula ósea, (iii)  $\beta 2$ -microglobulina anormalmente alta, (iv) índice de marcación de células plasmáticas mayor de 5%, y (v) lesiones óseas (1).

No obstante los esfuerzos para definir criterios diagnósticos de MM, el diagnóstico último invariablemente requiere la identificación morfológica de nidos medulares de células plasmáticas anormales, caracterizadas por multinuclearidad, inmadurez y anaplasia. La inmadurez incluye la evidencia de cromatina nuclear dispersa, alta relación núcleo/citoplasma y nucléolo prominente, dando la apariencia blástica de plasmablasto. Puesto que la asincronía núcleo/citoplasma y la inmadurez raramente ocurren en circunstancias reactivas, se consideran indicadores certeros de plasmocitosis "atípica" o pleomórfica, altamente sugestivos de neoplasia. Ninguno de los cambios citoplasmáticos vistos en las células mielomatosas es diagnóstico inequívoco, puesto que se encuentran con igual frecuencia en enfermedades crónicas inflamatorias (2).

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de serie de casos, descriptivo y de concordancia, en el cual se incluyeron 16 pacientes con MM, diagnosticados en la Unidad de Hematología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia con sede en el Hospital San Juan de Dios de Santafé de Bogotá entre enero de 1994 y diciembre de 1999.

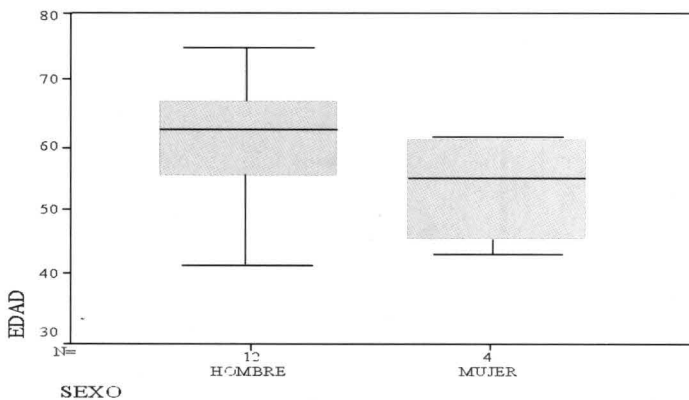
El diagnóstico definitivo al momento de la predicción clínica era desconocido. Tras la valoración clínica inicial del paciente, el médico hematólogo consignaba la probabilidad en números con la cual él creía que sus impresiones diagnósticas iban a ser confirmadas por el subsiguiente estudio paraclínico, el cual incluía los criterios simplificados (mayores y menores) para MM.

Para la medición de la exactitud de la predicción se empleó el método propuesto por Shapiro (4,5), cuyo resultado, el coeficiente de

exactitud promedio de predicción (Q), se expresa en porcentaje. Para la descripción de variables numéricas continuas se empleó la mediana y límites inferior y superior del rango intercuartil. La descripción de variables categóricas se hizo mediante el informe de frecuencia de casos.

## RESULTADOS

De los 16 pacientes, 12 fueron hombres y cuatro mujeres, con una relación hombre:mujer de 3:1. La mediana de edad para el grupo total fue 60.5 años, con límites inferior y superior del rango intercuartil de 50 años y 65 años, respectivamente. La distribución de la edad por sexo, muestra menor edad de presentación en el grupo de mujeres. Figura 1.



**Figura 1.** Comparación de la distribución de edades (años) según el sexo del paciente con diagnóstico de Mieloma múltiple. Unidad de Hematología. HSJD.

Las manifestaciones clínicas de mayor frecuencia al momento de la consulta, cada una acusada en cinco pacientes, fueron dolor lumbar, dolores osteomusculares generalizados y pérdida de peso. La dificultad para la marcha con postración la presentaban cuatro pacientes. Informaban palidez mucocutánea tres pacientes. Se documentaron manifestaciones clínicas de insuficiencia cardíaca congestiva en dos pacientes y de insuficiencia renal en dos pacientes. Otras manifestaciones, cada una consignada en un paciente, fueron cambios de conciencia, adinamia, alteraciones hemorragíparas, paraparesia y masa en tejidos blandos.

El diagnóstico de MM fue consignado por el clínico en todos los casos, con diferentes probabilidades de corroboración ulterior (Tabla 1). Los diagnósticos diferenciales consignados al momento de la valoración, además del de MM, fueron carcinoma metastásico en siete pacientes y linfoma y tuberculosis ósea, cada uno en tres pacientes. Otros diagnósticos diferenciales, cada uno consignado en un paciente, fueron: Rbdomiosarcoma, leucemia aguda, sarcoidosis, artritis reumatoidea, anemia por deficiencia de hierro, absceso de tejidos blandos, tumor óseo primario, granuloma eosinófilo, hernia discal, espondilitis anquilosante y osteoporosis. De 14 determinaciones de cuadro hemático completo, de resaltar el percentil 85 para la hemoglobina, que fue 12.5 g/dL. Las medidas

de tendencia central y dispersión para hemoglobina, recuento de leucocitos y de plaquetas, se muestran en la Tabla 2.

Se realizaron diez estudios imagenológicos, cuyos hallazgos fueron disímiles. En dos pacientes se informaron lesiones líticas múltiples en cráneo, clavículas, escápulas, húmeros, costillas y cuerpos vertebrales torácicos y lumbares. Otros hallazgos fueron aplastamiento cervical, masa ósea con destrucción en húmero, masa en forma de huso de L2 a L5, masa compresiva de T4 a T6 y lesiones osteolíticas múltiples en cráneo.

De diez determinaciones de componente monoclonal, cinco pacientes cursaban con MM del tipo IgA, cuatro IgG y un paciente con cadenas κ en la orina. De los pacientes con MM IgG, solamente dos tuvieron valores por encima de 3.5 g/dL y de los pacientes con MM IgA, dos tuvieron valores por encima de 2 g/dL. En la totalidad de los pacientes se documentó mediante aspirado de médula ósea con coloración de Wright, la presencia de infiltración medular por plasmocitos atípicos, en proporciones variables entre 50% y 90%.

El coeficiente de exactitud promedio de predicción (Q) de la evaluación clínica inicial en pacientes afectados de MM fue de 46% (Tabla 1).

**DISCUSIÓN**

Es sorprendente e inquietante ver cómo los médicos llegan a un diagnóstico clínico y toman decisiones, dotados tan sólo de conceptos incompletos e insuficientes, aprendidos en el pasado de su formación académica, para ser aplicados a una suerte de casos reales que exigen soluciones variadas, con riesgo de error y consecuencias para los pacientes (6). Pareciera que nada ha cambiado desde la más antigua tradición de la medicina griega, Antigua medicina, incluida en el *Corpus hipocrático*, que afirma en el tomo 9, página 117: "[...] colmaría de honores al médico que no cometiera más que errores muy ligeros; pero la absoluta seguridad del juicio

**Tabla 1.** Mediciones de probabilidad diagnóstica y coeficiente de exactitud de predicción promedio de la valoración clínica en pacientes con Mieloma Múltiple.

Orden de pacientes (n)	Probabilidad diagnóstica (p)	Puntajes de exactitud de predicción (log <sub>2</sub> p-1)
1	0.10	0.00
2	0.70	0.49
3	0.20	0.00
4	0.00	0.00
5	0.10	0.00
6	0.30	0.00
7	0.60	0.26
8	0.60	0.26
9	0.70	0.49
10	1.00	1.00
11	1.00	1.00
12	1.00	1.00
13	1.00	1.00
14	0.00	0.00
15	1.00	1.00
16	1.00	1.00

**Coefficiente de exactitud (Q) = 0.46**  
**(Σ puntajes de exactitud de predicción / n)**

es algo que se ve muy raras veces" (7, 8). Para la solución de un caso clínico particular, la mente del médico es incapaz de procesar toda la información eventualmente disponible en las bases de datos médicas. Dada dicha imposibilidad, el médico no podrá valerse de un raciocinio formal con la esperanza de lograr la certeza total de sus actos profesionales y tendrá que recurrir a otras estrategias de decisión, tales como patrones de reconocimiento, aplicación del método hipotético deductivo y el empleo de algoritmos de decisión médica (9,10).

En el reconocimiento de patrones, el médico instantáneamente reconoce una condición y hace el diagnóstico. El patrón de reconocimiento puede ser visual, olfativo, auditivo, aludiendo al viejo arte griego de describir las enfermedades en el modelo de la Antigua medicina (tomo 9; página 117): "Por esto las cosas son en realidad mucho más complejas y requieren un método más exacto: hay que poner la mira en una especie de medida (métron). Ahora bien, no sería posible encontrar ninguna otra medida, número o peso, por referencia a los cuales

**Tabla 2.** Medidas de resumen (mediana y límites del rango intercuartil -RIC) de los valores de hemoglobina, recuentos de leucocitos y de plaquetas en pacientes con Mieloma Múltiple.

Valores de :	Medida	Límite del RIC	
		Inferior	Superior
Hemoglobina (g/dL)	10.1	7.9	11.5
Leucocitos (X 10 <sup>9</sup> /L)	7.1	4.3	10.0
Plaquetas (X 10 <sup>9</sup> /L)	345	237.5	457.5

La estrategia intuitiva del reconocimiento de patrones de enfermedad es imprecisa y está sujeta a graves errores, porque los signos y síntomas del paciente pueden hacer parte de dos o más enfermedades, pueden fallar en identificar casos leves o atípicos de enfermedad o bien, la persona contar manifestaciones clínicas pero no estar enferma. Más grave aún, el resumen mental que el médico hace de la información recolectada a partir del paciente, puede partir de piezas de información que, a pesar de ser juiciosamente escogidas con ponderación relativa, no son relevantes para el caso. Para saldar las dificultades intuitivas, pero sin abandonar por completo la intuición, el médico da curso a varias hipótesis diagnósticas (establece diagnósticos diferenciales), y razona en términos analíticos (10,11).

Con pensamiento inductivo, siempre será posible elaborar uno o más diagnósticos que ajusten cualquier serie de observaciones clínicas. Pero el objetivo del médico no es convertirse en "encuadernador" de manifestaciones clínicas. Su objetivo es lograr discernir, de entre las opciones diagnósticas, la que mayor verosimilitud ofrezca en razón de una prueba diagnóstica. Mediante la realización de pruebas diagnósticas, en serie o en paralelo, ordenadas con la única finalidad de falsear los diagnósticos diferenciales, no hay nada erróneo en elaborar nuevos diagnósticos a posteriori, que precedan la recolección de nuevas pruebas diagnósticas. A partir de este punto, se constituye el modelo hipotético deductivo de diagnóstico diferencial en el que el médico avanza hacia el diagnóstico "más fuerte" (12).

Es la decisión del médico la que guía la selección de la prueba que liste los diagnósticos en orden de verosimilitud diagnóstica. El análisis formal de esta situación tiene los siguientes elementos: (i) el médico ya tiene en su mente una probabilidad de que el paciente tenga la enfermedad, previa a la solicitud de la prueba; (ii) se obtiene el resultado de la prueba; (iii) la prueba solicitada tiene diferentes características operativas (sensibilidad y especificidad) para diferentes enfermedades consideradas; y (iv) la probabilidad correcta, dado el resultado de la prueba, o probabilidad condicional a posteriori, puede calcularse.

No es fácil para el médico razonar en términos de probabilidades, puesto que su proceso de enseñanza aprendizaje no ha sido orientado a elaborar patrones mentales que "manejen" probabilidades. Puede no estimarse acertadamente la probabilidad de que el paciente tenga la enfermedad previamente a la realización de la prueba (prevalencia), puesto que la imagen mental de una enfermedad no la incluye. Aparecen los sesgos cognitivos derivados de estrategias prácticas (heurísticas), intuitivas o fundamentadas en la experiencia, que adoptan todas las personas cuando tienen dificultades con el razonamiento probabilístico. Los médicos intentan hacer compatibles sus juicios probabilísticos con sus conocimientos, las leyes de probabilidad, sus propios juicios heurísticos y sesgos (13-15). Toda una vida de incertidumbre.

La última de las estrategias a considerar mediante la cual el médico emplea los datos clínicos para llegar al diagnóstico correcto es el uso de algoritmos. Es como una receta de cocina, un grupo de reglas que especifican qué hacer en cada paso cuando se evalúa una queja o un hallazgo particular de un paciente. Frecuentemente son elaborados como diagramas de flujo que ofrecen diferentes divisiones, llevando a quien lo consulte a través de una serie de pasos predeterminados basado en las condiciones del paciente en cada punto de división. Seguir este tipo de diagramas no requiere gran experiencia clínica y puede, no obstante la impericia del médico, llevarlo con gran opción de éxito a concluir con un diagnóstico correcto. En el peor de los casos tales diagramas de flujo son memorizados, guardados en libretas de bolsillo o en software de computadoras portátiles, lo que graciosamente se ha denominado "cerebros periféricos". Penosamente, nunca se advierte que tales algoritmos desarrollados en y para un contexto clínico particular, no son confiables en contextos clínicos diferentes para los que fueron diseñados, y que su utilidad está determinada en parte por la forma exitosa como el médico logre determinar la información clínica relevante asociada con el desenlace a estudio; el algoritmo se convierte así en nueva víctima de los hábitos y sesgos del médico.

El médico que descansa su proceder diagnóstico, pronóstico y terapéutico únicamente en estos métodos, definitivamente adolece de críticas falencias

en su formación profesional. Sólo será honrosa la situación del algoritmo cuando ofrezca técnicas analíticas para crear reglas de predicción clínica, y no únicamente la secuencia esquemática de pasos a seguir.

El análisis de decisión es una aproximación sistemática en la toma de decisiones bajo incertidumbre. La aproximación es cuantitativa en el sentido que el médico está obligado a ordenar las evidencias y las creencias alrededor de las incertidumbres críticas, usando el lenguaje de la probabilidad. Es un método intencionado a ayudar al médico a decidir qué debería hacer bajo un cúmulo de circunstancias inciertas (16-19).

Una adecuada decisión médica debe estar basada en predicciones de certeza probabilística. La cada vez mayor capacidad médica para realizar tales predicciones debe reconocerse como la fuerza de motivación primaria detrás de toda investigación médica, con miras a mejorar el rendimiento diagnóstico clínico. La habilidad médica para hacer predicciones diagnósticas de MM en este estudio es mediana, lo que conlleva depender de la falsación *a posteriori* mediante investigaciones rutinarias que incluyan la documentación histopatológica de infiltración maligna de médula ósea por células plasmáticas. El considerar para el diagnóstico los criterios epidemiológicos aportados en este estudio, podría eventualmente aumentar la habilidad médica de predicción diagnóstica de MM.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Zulian GB.** Multiple Myeloma: Clinical Evaluation of Plasma Cell Lymphoproliferative Disorders and Initial Management. *Sem Hematol* 1997; 34 (Suppl. 1): 29 - 39.
2. **Crogan TM, Spier CM.** The B Cell Immunoproliferative Disorders, Including Multiple Myeloma and Amyloidosis. In: Knowles DM. *Neoplastic Hematopathology*. Baltimore: Williams & Wilkins 1992: 1235-1265.
3. **Douglas EJ, Gibson J.** Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma. In: Wiernik PH, Canellos GP, Dutcher JP, Kyle RA. *Neoplastic Diseases of the Blood*. 3rd ed. NY: Churchill Livingstone 1996: 561-583.
4. **Shapiro AR.** The Evaluation of Clinical Predictions. A Method and Initial application. *N Engl J Med* 1997; 296: 1509-1514.
5. Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, McMaster University, Hamilton, Ont. Clinical disagreement: II. How to avoid it and how to learn from one's mistakes. *Can Med Assoc J* 1980; 123: 613 - 617.
6. **Logan RL, Scott PJ.** Uncertainty in Clinical Practice: Implications for quality and Costs of Health Care. *Lancet* 1996; 347: 595 - 598.
7. **Mejia JA.** Filósofos, dietetas y teúrgicos: La disputa por los modelos de conocimiento en la medicina hipocrática. Medellín: Editorial Universidad de Antioquia 1993: 1- 103.
8. **Lain P.** *Historia Universal de la Medicina*. Barcelona: MASSON multimedia. 1998.
9. **Bergus GR, Hamm RM.** Clinical Practice. How Physicians Make Medical Decisions and Why Medical Decision Making Can Help. *Primary Care* 1995; 22: 167 - 180.
10. **Hamm RM, Zubialde J.** Physician's Expert Cognition and the Problem of Cognitive Biases. *Primary Care* 1995; 22: 181 - 212.
11. **Kassirer JP, Kopelman RI.** Cognitive Errors in Diagnosis: Instantiation, Classification, and Consequences. *Am J Med* 1989; 86: 433- 441.
12. **Wolf F, Gruppen LD, Billi JE.** Differential Diagnosis and the Competing-Hypothesis Heuristic: A Practical Approach to Judgment Under Uncertainty and Bayesian Probability. *JAMA* 1985; 253: 2858 - 2862.
13. **McDonald CJ.** Medical Heuristics: The Silent Adjudicators of Clinical Practice. *Ann Intern Med* 1996; 124: 56 - 62.
14. **Tversky A, Kahneman D.** The Framing of Decisions and the Psychology of Choice. *Science* 1981; 211: 453 - 458.
15. **Tversky A, Kahneman D.** Judgment under Uncertainty: Heuristics and Biases. *Science* 1974; 185: 1124-1131.
16. **Flanagin A, Lunderg GD.** Clinical Decision Making: Promoting the Jump From Theory to Practice. *JAMA* 1990; 263: 279 - 280.
17. **Weinstein M, Fineberg HV.** The Elements of Clinical Decision Making. In: Weinstein M, Fineberg HV. *Clinical Decision Analysis*. Philadelphia: W.B Saunders Company 1980: 1 - 11.
18. **Weinstein M, Fineberg HV.** Probabilities and Clinical Decisions. In: Weinstein M, Fineberg HV. *Clinical Decision Analysis*. Philadelphia: W.B Saunders Company 1980: 37 - 74.
19. **Weinstein M, Fineberg HV.** Structuring Clinical Decisions Under Uncertainty. In: Weinstein M, Fineberg HV. *Clinical Decision Analysis*. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1980: 12-36.