Gac Méd Caracas 2015;123(1):17-29

La epidemiología y la estadística en el trabajo cotidiano del médico

Dr. José Miguel Avilán Rovira

Individuo de Número

RESUMEN

La epidemiología y la estadística son herramientas fundamentales del trabajo médico cotidiano; está demostrado la importancia de estas disciplinas para la comprensión en profundidad de los adelantos en diagnóstico, tratamiento y prevención de las enfermedades. En este sentido el artículo discute de manera didáctica en relación al uso de las probabilidades en la práctica clínica, disertando sobre la interpretación de pruebas diagnósticas y sus componentes prácticos más importantes, tales como las razones de verosimilitud y la utilización del nomograma de Fagan.

SUMMARY

Epidemiology and biostatistics are basic tools for physician's daily work routine; the importance of these disciplines for in-depth understanding of advances in disease diagnosis, treatment and prevention has been shown. In this sense, this article didactically discuss the use of probabilities in clinical practice, lecturing on the interpretation of diagnostic tests and its most important practical components, such as likelihood ratios and Fagan`s nomogram use.

Muchos médicos piensan que si no se van a dedicar a la investigación, no necesitan saber de epidemiología y menos de estadística (1).

Agradecimiento. El Comité Redactor agradece al Dr. Mariano Fernández S (Asesor Estadístico de la Revista Gaceta Médica de Caracas) por la revisión del manuscrito, preparación del resumen y actualización de las referencias bibliográficas.

Pero afortunadamente la mayoría está consciente que para atender lo mejor posible a sus pacientes, tienen que leer sobre los adelantos en diagnóstico, tratamiento y prevención de las enfermedades que más comúnmente los aquejan.

Como la mayoría actúa respetando las normas éticas del ejercicio profesional, no se van a conformar con enterarse únicamente del contenido de los resúmenes de los informes de investigación médica que lean. Su natural curiosidad por conocer cómo se llegó a los resultados, los obliga a leer el trabajo completo. Es allí donde se dan cuenta que sí no dominan los más elementales conceptos de la epidemiología y la estadística, tendrían que aceptar los resultados sin poder entender los procedimientos que los produjeron. Es decir, aceptarlos como verdaderos, cuando tal vez podrían no serlo (1).

Se ha dicho que "toda investigación termina en por lo menos una tabla con números". Hay pues que acostumbrarse a ellos, perderles el miedo, tratar de comprenderlos, porque en definitiva son nuestros primeros aliados. Sin ellos no podremos tomar decisiones valederas.

Todos sabemos desde la primaria decidir aritméticamente: 10 es el doble de 5, por ejemplo. ¿Pero dónde vamos a situar la diferencia entre dos o más números que nos interesen? ¿En el doble? ¿En el triple?

Hoy día en investigación solo se acepta la decisión estadística, la cual está basada en las probabilidades. Es por eso que comenzaremos por describir lo más sencillamente posible el uso de las probabilidades para tomar decisiones.

Para ser prácticos lo haremos con un ejemplo

Con el fin de conocer la relación entre el desayuno y el rendimiento en escolares, unos investigadores escogieron en forma aleatoria 300 alumnos de una escuela de clase media, para completar una muestra, cuyo tamaño había sido previamente calculado y así asegurar la validez de los resultados.

Mediante una encuesta se recogieron los datos de los alumnos de la muestra, para saber cuántos desayunaban, clasificándolos en dos grupos, los que sí desayunaban y los que no, de acuerdo con el criterio de "desayuno", previamente establecido.

Además, fueron sometidos a una prueba de conocimientos sobre el programa escolar del año inmediato anterior. Según la puntuación obtenida se determinó quiénes aprobaron o no el cuestionario.

La tabla con números con la cual termina esta investigación, fue la siguiente:

	Aprobar	No aprobar	Total
Desayunar	54	36	90
No desayunar	63	147	210
Todos	117	183	300

Como el número de los alumnos que desayunan y no desayunan es diferente, se deben calcular porcentajes de aprobados en cada grupo, para poder comparar los resultados:

aprueban sí desayunan: 54/90x100= 60%
aprueban si no desayunan: 63/210x100= 30%

Si se divide el porcentaje de los aprobados que sí desayunan entre el porcentaje de los aprobados que no desayunan, tenemos: 60/30=2.

¿Cuál habría sido su conclusión? Por los momentos solo podremos usar la aritmética. Sin embargo, aunque no estamos decidiendo estadísticamente, estamos de acuerdo en que aquellos que desayunaron tienen dos veces más posibilidades de aprobar que quienes no desayunaron.

Obsérvese que su conclusión en este caso está basada en una decisión ARITMÉTICA.

El propósito de esta descripción es dar a conocer la decisión ESTADÍSTICA.

Como para decidir estadísticamente hay que conocer el cálculo de PROBABILIDADES, haremos una introducción muy sencilla del cálculo de probabilidades.

NOTA PREVIA

En esta descripción trataremos de ser interactivos. Explicaremos y haremos preguntas que deben responderse para mejorar la comprensión. No basta leer y comprender. Téngase a la mano un lápiz y un papel. Compruebe los resultados de los ejercicios propuestos, tanto a los que damos respuesta inmediata, como a los que proponemos y esperamos que usted responda. Las preguntas con respuesta no serán numeradas, pero sí las que usted debe responder. Al final encontrará todas las respuestas a los ejercicios para comprobar sus respuestas.

I- PROBABILIDADES

Todos tenemos una noción intuitiva correcta de la probabilidad, concepto que utilizamos en la vida diaria.

Hasta ahora hemos decidido aritméticamente. En el problema de la relación entre el desayuno y el rendimiento escolar, decidimos que los datos recogidos por los investigadores, apoyaban su hipótesis, porque encontramos que el porcentaje de escolares que aprobaban debido a que desayunaban, era dos veces mayor que el porcentaje de escolares que aprobaban sin desayunar.

Uno de los objetivos de conocer más sobre las probabilidades es que para decidir estadísticamente, debemos conocer la probabilidad asociada a la diferencia que tratamos de evaluar. Por ejemplo: ¿Cuál es la probabilidad con la que ocurre la diferencia porcentual entre los escolares que desayunan y aprueban y los que no desayunan y aprueban?

Para cumplir este objetivo debemos revisar las propiedades elementales de la probabilidad.

1.1. ¿Qué es una probabilidad?

Probabilidad es una palabra que sería mejor usar sin tratar de definirla, ya que su significado es todavía causa de debate filosófico. Sin entrar en los aspectos filosóficos del concepto, adoptaremos por razones prácticas, la definición frecuentista. Es decir, una probabilidad es el número que obtenemos al dividir el número de veces que ocurre un evento sobre el número de veces que este evento podría ocurrir (2).

Como los datos del cuadro con el cual resumimos los resultados de la investigación sobre el problema del desayuno y el rendimiento escolar, fueron obtenidos de una muestra de tamaño debidamente calculado y los escolares evaluados se seleccionaron al azar, las proporciones que calculemos pueden considerarse probabilidades.

Al analizar la definición frecuentista de probabilidad, observamos que corresponde a la de una proporción. Es decir, qué parte del todo representa el evento que nos interese.

Por ejemplo: si el evento que nos interesa es desayunar ¿Cuál sería la probabilidad de desayunar? La probabilidad la representaremos por la letra "p" mayúscula: P

Luego P (D) = 90/300 = 0,3.

Del total de alumnos, ¿cuántos desayunaron? De acuerdo con la encuesta de los investigadores, 90 escolares.

Obsérvese además, que la probabilidad es un número que varía entre 0 y 1. Estos dos extremos los definen algunos como "evento imposible" y "evento cierto", respectivamente.

Si ninguno de los escolares encuestados no hubiera "desayunado", de acuerdo con la definición de "desayuno" adoptado, la probabilidad de desayunar habría sido 0. Por el contrario, si todos los escolares encuestados hubieran "desayunado" de acuerdo con la definición de desayuno, la probabilidad sería 1.

Intuitivamente constatamos que no hay probabilidades negativas ni probabilidades mayores que la unidad. En el ejemplo, no pueden desayunar menos de 0 ni más de 300.

Ahora bien, por la estructura de la razón por cociente que utilizamos para estimar una probabilidad, observamos que es la misma para calcular una proporción. ¿Qué diferencia hay entonces entre una proporción y una probabilidad?

La probabilidad es una proporción confiable. Por confiabilidad de la probabilidad entendemos que su valor se repite, permanece constante a través del tiempo.

¿Cómo es esta propiedad posible? En primer lugar, cuando la calculamos con un número muy grande de observaciones de la ocurrencia del evento que nos interese.

El conocido ejemplo de la moneda nos permite entender esta propiedad.

Por su estructura al tirar una moneda solo se producen dos eventos: cara y sello. La probabilidad que la moneda caiga de canto es mínima, prácticamente cero. Por tanto la probabilidad de cara será 0,5, lo mismo que la probabilidad de sello.

Sin embargo, para confirmar esta probabilidad debemos tirar la moneda muchas veces. Curiosamente se menciona que Buffon (2), en su tiempo, refiere haber tirado una moneda al aire 4 040 veces y obtuvo cara 2 028 veces, lo cual equivale a una frecuencia relativa de 0,502, muy cercana a la probabilidad esperada.

¿Quiere esto decir que para hablar de probabilidades debemos hacer cálculos con números muy grandes?

La otra manera que tenemos para considerar que una proporción es una probabilidad, es estimándola con datos de una muestra de tamaño estadísticamente determinado y seleccionando los sujetos donde vamos a observar los eventos que nos interesan, estrictamente al azar. Tal como se procedió con los datos observados en los escolares del ejemplo del desayuno y el rendimiento. Como la muestra es representativa de la población de donde se obtuvo, las proporciones pueden considerarse probabilidades.

De allí podemos concluir que toda probabilidad es una proporción, pero no toda proporción es una probabilidad. ¿Por qué?

La probabilidad es una proporción por su manera de calcularla. Pero para que una proporción sea confiable, su valor se repita en el tiempo, es decir, sea una probabilidad, debe haber sido calculada con un número muy grande de observaciones o con los datos de una muestra aleatoria de tamaño debidamente calculado.

1.2. Tipos de probabilidad

En primer lugar, una probabilidad simple es la que se calcula con un solo evento. Tal como la probabilidad de desayunar, calculada arriba.

La probabilidad de no desayunar, otro evento simple, sería: P (Ď) = 210/300 = 0,7.

Queda claro que P(D) significa "probabilidad de desayunar" y P(Ď) "probabilidad de no desayunar". (**Usamos el símbolo "P (Ď)" porque en la computadora no tenemos la D con una rayita encima, como sí la tenemos en la Ā y la Ē**).

1.3 Probabilidades complementarias. Podemos observar que los eventos desayunar y no desayunar son mutuamente excluyentes. Son incompatibles: si ocurre uno, el otro no puede ocurrir. No pueden ocurrir simultáneamente.

Igualmente podemos constatar que 0,3+0,7=1,0. Son probabilidades complementarias, su suma es igual a 1. La probabilidad de desayunar "o" no desayunar es 1. En la jerga probabilística "o" significa suma y se representa por el símbolo U.

En símbolos, lo anterior sería: P (DU Ď) = P(D) + P(Ď).

Por tanto, si conozco la probabilidad de desayunar, la probabilidad de no desayunar es: 1-0,3 = 0,7. En símbolos: P(Ď) = 1-P(D).

1. 4. Probabilidad conjunta. La probabilidad conjunta es la de más de un evento. Por ejemplo: P (D) "y" P(A), es decir, probabilidad de desayunar "y" aprobar.

Esto se representa con una U invertida, que significa "intersección".= ∩. Por tanto, probabilidad de desayunar "y" aprobar, sería: P (D ∩ A). Estos símbolos deben leerse: "probabilidad de desayunar 'y' aprobar"

De acuerdo a los datos de la investigación 54 alumnos "desayunaron y aprobaron". Por tanto, P (D ∩ A) = 54/300 = 0,18.

Pregunta 1. ¿Cuáles otras probabilidades conjuntas se pueden calcular con los datos de la investigación? Véase el cuadro con los datos en la página 1.

.

Pregunta 2 ¿Cuánto suman esas 4 probabilidades conjuntas?

En la jerga estadística lo descrito se resume así: la suma de las probabilidades de eventos que forman un sistema completo es igual a uno.

En un "sistema completo" cualquier par de eventos son incompatibles. Es decir, no pueden ocurrir al mismo tiempo. ¿Pueden ocurrir simultáneamente P(D∩A) y P(D∩Ā)?

Pregunta 3. ¿Podría enumerar todos los pares de eventos que pueden ocurrir en este "sistema completo"?

1.5 Probabilidad **de eventos compatibles ¿**Cuál sería la P (DUA)? Recuerde que se lee: P de desayunar "o" aprobar.

¿Cuál sería la P (ĎUĀ)? Recuerde que se lee: P de no desayunar "o" no aprobar.

¿Qué diferencia hay entre los eventos (DUĎ) y (DUA)?

Observe que el primero es un conjunto de eventos incompatibles, porque un alumno "desayuna" o "no desayuna", pero no puede hacer las dos cosas a la vez. En el segundo caso los dos eventos pueden ocurrir simultáneamente. Es decir, un alumno ha podido desayunar o aprobar. Como ha podido "no desayunar" o "no aprobar".

Para obtener la P (DUĎ) se suman simplemente P(D) + P(Ď). Es decir: 90/300 +210/300 =0,3 + 0,7 = 1.

Pero para obtener P (DUA) se suman P (D) + P(A) y se resta P(D∩A).

Esta es la diferencia en la suma de probabilidades de eventos incompatibles y en la de eventos compatibles.

Pregunta 4. ¿Por qué a la suma de las dos probabilidades se le resta la probabilidad de la intersección de las dos probabilidades?

Pregunta 5. Compruebe que P(D) + P(A) = 0,51 y no 0,69.

1.6. Probabilidad condicional

Hasta ahora hemos calculado probabilidades sin poner ninguna condición explícita.

Hablamos de probabilidades condicionales, cuando para su cálculo imponemos una condición que se identifica apropiadamente.

Por ejemplo, ¿Cuál es la P de aprobar "dado que" que el alumno desayunó?

La "condición" se impone cuando expresamos "dado que", lo cual quiere decir que queremos calcular la P de aprobar solo de aquellos alumnos que desayunaron.

El símbolo para el "dado que" es una raya vertical o ligeramente inclinada. (El símbolo más parecido que encuentro en la computadora es el de la diagonal /).

Así, la pregunta la expresaríamos: P(A/D), que se lee: P de aprobar "dado que" desayunó.

De acuerdo a los datos de la investigación, la respuesta sería: 54/90 = 0,6.

Pregunta 6. ¿Cuál sería la P (D/A)?

1.7 Probabilidades condicionales complementarias. Las probabilidades condicionales pueden ser complementarias.

Por ejemplo: P (D/A) es complementaria de P(Ď/A).

Pregunta 7 ¿Puede comprobarlo?

Pregunta 8 ¿Son complementarias P (D/A) y P(D/Ā)?

Compruébelo con los datos del cuadro de la página 1.

1.8. Eventos independientes y dependientes

1.8.1 Dos eventos son independientes cuando su probabilidad conjunta es el producto de sus probabilidades simples.

Asumamos por ejemplo, que los resultados de la investigación sobre la relación entre el desayuno y el rendimiento escolar, en lugar de los datos de la página 1, hubieran sido los datos nuevos que damos a continuación

Datos originales			Datos nuevos		
	A	Ā		A	Ā
D	54	36	D	35	55
Ď	63	147	Ď	82	128

Pregunta 9 Compruebe que los totales marginales no variaron.

Ahora, con los nuevos datos, calcule:

¿Cuál sería P (A/D)?

¿Cuál sería P (A/Ď)?

Pregunta 10 Con los nuevos datos, al ojo ¿hay dependencia o independencia entre los eventos "desayunar" y "aprobar"?

(Para quedar convencido/a aplique las reglas que usa para el redondeo de sus notas).

Pregunta 11. Calcule ahora: P(D) x P(A) = P (D∩A), siempre con los nuevos datos.

Pregunta 12. ¿Cuál sería su conclusión?

1.8.2 Con los datos originales quedó demostrado que hay relación entre "desayunar" y "aprobar". Por supuesto, por ahora ARITMÉTICAMENTE, como señalamos en la conclusión de la página 2:

Aprueban sí desayunan: 54/90 x 100 = 60 %

Aprueban si no desayunan: 63/210 x 100 = 30 %

En otras palabras hay "dependencia" entre ambos eventos.

Pregunta 13. Trate de calcular ahora con los datos originales P (D) x P(A) = P(D∩A)

Podrá comprobarse que la P (D∩A) es diferente del producto de P (D) x P(A).

Como la probabilidad conjunta de "desayunar" y "aprobar" no es igual al producto de las probabilidades simples de "desayunar" y "aprobar", los eventos no son independientes.

Pregunta 14. Multiplique P (D/A) x P(A).

Como el producto P(D/A) x P(A) = P (D∩A), podemos concluir que: "dos eventos son dependientes cuando su probabilidad conjunta es el producto de dos probabilidades, una de ellas una probabilidad condicional".

En otras palabras P (D∩A) no es igual al producto de las probabilidades simples P(D) y P(A).

RESPUESTAS

1. P (D∩A), P(D∩Ā), P(Ď∩A) y P(Ď∩Ā).

2. Como estos cuatro eventos son los únicos que pueden ocurrir, dada la clasificación de los eventos que hemos relacionado, la suma debe ser 1.

Así, estimando las probabilidades con los datos del cuadro en la página 1, tenemos: 54/300 = 0,18; 36/300 = 0,12; 63/300 = 0,21 y 147/300 = 0,49. Su sumatoria es igual a la unidad.

3. Como se trata de 4 eventos tomados de 2 en 2, pueden ocurrir 6 combinaciones: además del par nombrado, tendríamos: P (D∩A) y P (Ď∩A); P (D∩A) y P(Ď∩Ā); P (D∩Ā) y P (Ď∩A); P (D∩Ā) y P (Ď∩Ā); P(Ď∩A) y P(Ď∩Ā).

4. Observe en el cuadro de la página 1 que P(D)= **P(D∩A)** + P(D∩Ā). Y también que P(A)= **P(D∩A)** + P(Ď∩A). Como **P(D∩A)** está 2 veces hay que restar uno de ellos.

5. P (D) = 90/300 = 0,3. P(A) = 117/300 = 0,39. P (D∩A) = 54/300 = 0,18.

P (D) + P(A) – P(D∩A) = 0,3 + 0,39 - 0,18 = 0,51

6. P (D/A) = 54/117 = 0,461538461 ≈ 0,46

O también, más exactamente P (D∩A)/P (A) = 0,18/0,39=0,461538461….≈0,46

7. P (D/A) = 54/117 + P (Ď/A) = 63/117 = 117/117

8. P (D/A) = 54/117 ≈ 0,46 P (D/Ā) = 36/183 = 0,1967…. ≈ 0,20

9.

Datos originales	Datos nuevos
54 + 36 = 90	35 + 55 = 90
63 + 147 = 210	82 + 128 = 210
54 + 63 = 117	35 + 82 = 117
36 + 147 = 183	55 + 128 = 183

¿Cuál sería P (A/D)? Respuesta: 35/90 = 0,3888888…. ≈ 0,39

¿Cuál sería P (A/Ď)? Respuesta: 82/210 = 0,390476…. ≈ 0,39

10. Como P (A/D) y P (A/Ď) son iguales, no hay dependencia entre las variables "desayunar" y "aprobar" con los datos nuevos. En otras palabras, con los datos nuevos las variables son independientes.

11. Como P (D) = 0,3 y P(A) = 0,39, su producto es 0,117.

12. Como = 0,117 es igual a P (D∩A) = 35/300 = 11,666666.... ≈ 11,7 se puede concluir que los eventos son independientes (con los nuevos datos).

Los datos confirman lo expresado en el punto 1.8.1: "Dos eventos son independientes cuando su probabilidad conjunta es el producto de sus probabilidades simples".

13. Por supuesto, como los totales marginales son los mismos en ambos cuadros, P(D) x P(A) sigue siendo: 0,3 x 0,39 = 0,117.

Pero P (D∩A) con los datos originales = 54/300=0,18 ≠ 0,117 (Recordamos que ≠ significa "diferente de").

14. Multiplicando P(D/A) x P(A) =0,461538461... x 0,39 = 0,18.

Este resultado es igual a P(D∩A) = 54/300 = 0,18.

En este caso la probabilidad conjunta es el producto de dos probabilidades, una de ellas una probabilidad condicional.

Nota. Sin embargo, si con los nuevos datos, verificamos el mismo cálculo anterior, tendríamos:

P (D/A) x P (A)= (35/117) x (35/90)= (0,3) x (0,39) =0,117

Es decir, el mismo resultado del producto de las probabilidades simples. ¿Por qué?

Por la sencilla razón de que cuando existe independencia P (D/A) = P (D). En efecto, P (D/A) = 35/117 = 0,2991...≈ 0,3 = P (D) = 90/300 = 0,3. Compruébelo con los datos nuevos.

En cambio, con los datos originales, donde existe dependencia entre las variables, esta igualdad no ocurre: P (D/A) ≠ P (D) = 54/117 = 0,461538...≈ 0,46 ≠ 90/300 = 0,3

En resumen, una regla práctica para mostrar si existe independencia o dependencia entre las dos variables es: 1) Verificar si el producto de las probabilidades simples es igual o diferente de su probabilidad conjunta. En el ejemplo = P(D) x P(A) ≈ ó ≠ P (D∩A). 2) Verificar si la probabilidad condicional es igual o diferente a la probabilidad simple. En el ejemplo= P(D/A) ≈ ó ≠ P(D).

II-INTERPRETACIÓN DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Las probabilidades tienen dos grandes aplicaciones en medicina: interpretación de pruebas diagnósticas e interpretación de pruebas estadísticas (1,3,4). Aquí nos vamos a referir a las primeras.

2.1. Probabilidad pretest

Cuando el médico está ante un paciente que lo consulta, lo primero que hace es preguntarle por el motivo de consulta, es decir, cuáles son sus quejas. De un buen interrogatorio depende en gran parte un diagnóstico acertado. En tercer año, en el hospital, los estudiantes comienzan a entrenarse para interrogar a un paciente con eficacia.

Además del interrogatorio el médico examina clínicamente al paciente, de acuerdo a las quejas: ausculta si hay problemas respiratorios, palpa el abdomen si refiere dolor abdominal, toma la tensión arterial, verifica la temperatura tomada por la enfermera, etc.

A medida que el médico interroga y examina al paciente, va comparando los signos observados y los síntomas referidos por el paciente, con los signos y síntomas que por su experiencia se presentan asociados y que coinciden con los diagnósticos de las posibles enfermedades que sospecha pueda tener el paciente. Por supuesto, que es a través de mucho estudio y práctica que el médico podrá asociar acertadamente los signos y síntomas del paciente con el diagnóstico más probable.

El médico debe aprender a expresar este grado de asociación con una probabilidad. Como toda probabilidad varía entre 0 y 1. Cuanto más cerca de 1 más seguro estará del posible diagnóstico.

Esta probabilidad se conoce como probabilidad pretest o preprueba. Es decir, la que construye el médico con el interrogatorio y examen clínico, antes de conocer los resultados de las pruebas diagnósticas o exámenes complementarios, que de acuerdo a la sospecha, considera debe indicar para verificar el diagnóstico.

Esta probabilidad es subjetiva, es decir, propia de cada médico, pero estará basada en los conocimientos que tenga de las enfermedades que trata y de los estudios que haya leído sobre la asociación entre datos obtenidos por interrogatorio o por maniobras clínicas y los diagnósticos con los cuales se corresponden con mayor probabilidad. Cuanto más preparado sea el médico, más confianza tendrá en las probabilidades que le asigne a sus pacientes.

La elaboración de la probabilidad pretest es indispensable para poder interpretar las pruebas diagnósticas que indique.

Como se comprenderá, cuanto mayor sea el dominio de la clínica, la cirugía, la gineco-obstetricia y la pediatría, más capacidad tendrá el médico general para expresar sus sospechas diagnósticas en probabilidades. Por supuesto, además de la práctica clínica, es mucho lo que contribuye el estudio de los resultados de las investigaciones que se hacen para verificar la frecuencia de las asociaciones entre síntomas, signos y la presencia o no de las enfermedades que se sospechan en los pacientes (4,5).

2. 2. Probabilidades de las pruebas diagnósticas

Después de asignar la probabilidad pretest al paciente, el médico indica la prueba o pruebas, que considere debe realizarse al paciente para verificar la sospecha.

En general existen dos tipos de pruebas. Unas que se interpretan directamente, tales como un recuento globular rojo o blanco, nivel de hemoglobina o de glucosa en sangre, presencia de glóbulos rojos o albúmina en la orina, presencia de parásitos o sus huevos en las heces, etc.

Las otras tienen pruebas sustitutas. Es decir, hay más de una prueba para tratar de confirmar el mismo diagnóstico. Una de ellas se considera la definitiva y por eso se llama prueba de referencia o patrón oro (*gold standard*) (3-5).

Por lo regular, la prueba patrón es más cara o más difícil de hacer que la sustituta. Por eso el médico indica preferiblemente la sustituta, pues es más barata para el paciente, el resultado se obtiene más rápidamente y el paciente la acepta con más facilidad.

Para entender mejor la diferencia entre prueba sustituta y la prueba patrón, utilizaremos el ejemplo del examen directo de esputo y el cultivo, para diagnosticar tuberculosis.

Cuando se sospecha tuberculosis, se indica un examen directo de esputos, cuyo patrón oro es el cultivo. Mientras el resultado del examen directo de esputos es más rápido, más económico y lo hacen casi todos los laboratorios, el resultado del cultivo requiere más tiempo, es más caro y no lo hacen sino algunos laboratorios.

Ahora bien, para poder interpretar el examen directo, debemos conocer sus propiedades o probabilidades relacionadas con el patrón oro.

Estas probabilidades son la sensibilidad y la especificidad, que como veremos son probabilidades condicionales.

Estas propiedades se calculan en experiencias cuyos valores se publican en revistas médicas especializadas, libros de consulta o manuales de medicina, donde el médico toma nota de ellos para utilizarlos cuando tenga que interpretar los resultados de las pruebas diagnósticas que indique a sus pacientes (5).

2.3 ¿Cómo se determinan las propiedades de las pruebas diagnósticas?

La experiencia consiste en evaluar un grupo de pacientes en quienes se sospecha la enfermedad a diagnosticar, que comprenda en lo posible pacientes con enfermedad leve, pacientes con enfermedad moderada y pacientes graves. El tamaño del grupo debe estimarse estadísticamente. Cuanto mejor represente la muestra, en la que se estudian las propiedades de la prueba, a la población de pacientes en la que se piensan aplicar los resultados, habrá mayor confiabilidad en los diagnósticos.

Los pacientes se someten a dos pruebas, la de referencia o patrón oro y la prueba cuyas propiedades se tratan de conocer. Los resultados se presentan en un cuadro de doble entrada con cuatro celdas (cuadro tetracórico).

Así, por ejemplo, para determinar las propiedades del examen directo de esputo, con el fin de diagnosticar tuberculosis, se someten los esputos de cada paciente sospechoso, simultáneamente a la prueba del examen directo y al cultivo. Estas pruebas deben realizarse de forma independiente, es decir, quienes conocen los resultados del examen directo no deben conocer los resultados del cultivo y viceversa.

Es solo al finalizar el doble examen de los pacientes sospechosos que se pueden compartir los resultados para su análisis.

Los posibles resultados se podrían presentar en un cuadro de cuatro casillas, como el que mostramos a continuación:

		CULTIVO	
		E	$\bar{E}$
Examen directo	(+)	$E \cap +$	$\bar{E} \cap +$
	(-)	$E \cap -$	$\bar{E} \cap -$

Como los resultados del cultivo se consideran definitivos, los positivos tienen la enfermedad (E) y los negativos no la tienen (Ē). Los resultados del examen directo son positivos (+) o negativos (-). Recordar que el cultivo es la "prueba de referencia" o "patrón oro" y el examen directo de esputo es la "prueba sustituta".

Al combinar los resultados, los eventos conjuntos serían: en la primera hilera, de izquierda a derecha: "enfermo y positivo" y "no enfermo y positivo".

En la segunda hilera, de izquierda a derecha: "enfermo y negativo" y "no enfermo y negativo".

(Recordar que la U invertida (∩) significa "y").

Los significados de los cuatro eventos son los siguientes:

E∩+ = "verdadero positivo". El paciente, además de tener la enfermedad, resulta
positivo a la prueba sustituta.

Ē∩+ = "falso positivo". El paciente no tiene la enfermedad, pero resulta positivo
a la prueba sustituta.

E∩- = "falso negativo". El paciente tiene la enfermedad, pero resulta negativo a
la prueba sustituta.

Ē∩- = "verdadero negativo". El paciente no tiene la enfermedad y resulta negativo
a la prueba sustituta.

Entendido lo anterior, daremos un ejemplo de un estudio de 50 pacientes sospechosos de tuberculosis, quienes sometidos a las dos pruebas (cultivo y examen directo de esputo), sus resultados se clasificaron de la siguiente manera:

	E	Ē	
(+)	16	3	19
(-)	4	27	31
	20	30	50

Observamos que 16 de los pacientes son "verdaderos positivos" y 3 "falsos positivos", para un total del 19 positivos a la prueba sustituta.

De los 31 negativos a la prueba sustituta, 4 son "falsos negativos" y 27 "verdaderos negativos".

2.4 Propiedades de la prueba diagnóstica sustituta.

Con estos datos podemos calcular las propiedades del examen directo de esputo, como prueba sustituta del cultivo. Las propiedades resumen las relaciones que existen entre la prueba sustituta y la prueba de referencia o patrón oro.

La razón que resulta de dividir los verdaderos positivos entre los enfermos, es decir, 16/20=0,8, es la propiedad de la prueba llamada sensibilidad.

Como puede observarse es una probabilidad condicional, cuya condición es que el paciente tenga la enfermedad, en este caso, la tuberculosis.

Algunos la expresan en porcentaje. En este caso podríamos decir que la sensibilidad del examen directo de esputo es del 80 %. Es preferible expresarla como una proporción para facilitar los cálculos.

La razón que resulta de dividir los verdaderos negativos entre los no enfermos, es decir, 27/30=0,9, es la propiedad de la prueba llamada especificidad.

Como puede observarse es también una probabilidad condicional, cuya condición es que el paciente no tenga la enfermedad, en este caso, no tiene la tuberculosis.

Podríamos decir también, que de acuerdo a estos resultados, la especificidad del examen directo de esputos es del 90 %.

Es importante señalar que algunos (4,5) denominan estas propiedades como sensibilidad y especificidad diagnósticas, para distinguirlas apropiadamente de otros significados que pueden atribuirse a los mismos términos.

De una manera general la sensibilidad es P(+/E) y la especificidad es P(-/Ē).

(La diagonal / significa "dado que")

Pregunta 1. Demuestre que la sensibilidad es complementaria de la probabilidad de los falsos negativos y que la especificidad es complementaria de la probabilidad de los falsos positivos.

2.5 ¿Cómo se utilizan las propiedades de las pruebas diagnósticas para interpretar un resultado?

Se requieren 3 probabilidades previas, una del paciente y dos de las pruebas diagnósticas.

La del paciente es la probabilidad pretest o preprueba.

Las de la prueba, cuyo resultado se va a interpretar, son la sensibilidad y la especificidad.

Estas 3 son las probabilidades conocidas con las cuales estimaremos la probabilidad desconocida que nos interese.

2.5.1. Si la prueba resulta positiva, debemos calcular la probabilidad postest positiva, también conocida como “valor predictivo positivo”.

¿Cuál es su utilidad? Conocer cual es la probabilidad de que sea un “verdadero positivo”. Es decir, con qué probabilidad podemos saber que nuestro paciente padece la enfermedad que sospechamos.

Como toda probabilidad, cuanto más cercana a 1, más seguros estaremos que el paciente padece la enfermedad que estamos sospechando.

2.5.2 Si la prueba resulta negativa, debemos calcular la probabilidad postest negativa, también conocida como “valor predictivo negativo”.

Pregunta 2 ¿Cuál es su utilidad?

EJEMPLO

Para ilustrar estos cálculos, resolveremos un ejemplo.

Supongamos un paciente con fiebre nocturna, pérdida de peso y expectoración, durante varios meses. El médico sospecha tuberculosis y según su experiencia, le asigna una probabilidad pretest de 0,6.

Indica examen directo de esputos, con sensibilidad y especificidad conocidas de 0,8 y 0,9, respectivamente.

Hay dos posibilidades: el examen directo resulta positivo o negativo.

1. Resultado positivo. El médico debe calcular la P(E/+).

Pregunta 3. ¿Por qué?

Para explicar la forma más sencilla de cálculo, observemos la siguiente tabla:

	E	Ē	
(+)	a	b	a+ b
(-)	c	d	c+d
	0,6	0,4	1,0

Sabemos que la suma de a+c =0,6 y la de b+d =0,4

Pregunta 4. ¿Por qué?

Para responder la pregunta propuesta, es decir, P(E/+), debemos calcular a/a+b

Con los datos de las propiedades de la prueba diagnóstica (sensibilidad y especificidad), procedemos así:

a = (0,8) (0,6) = 0,48 b = (1-0,9) (0,4) = (0,1) (0,4) = 0,04 a + b = 0,52

Por tanto, P(E/+) = 0,48/0,52 = 0,92

Este resultado quiere decir, que aceptando un error del 0,08, el paciente es un verdadero positivo. Es decir, es un tuberculoso.

2. Resultado negativo. El médico debe calcular P(Ē/-).

Pregunta 5. ¿Por qué?

El cálculo es d/c+d, para lo cual procede así:

d = (0,9) (0,4) = 0,36 c = (1-0,8) (0,6) = 0,12 c+d = 0,48

Luego, P(Ē/-) = 0,36/0,48 = 0,75

Este resultado quiere decir que el paciente es un verdadero negativo con un 75 %. Sin embargo, para lo que significa a fines de la conducta a seguir, véase más adelante.

2.6 ¿Cómo se interpreta un resultado postest?

Existe consenso que la probabilidad postest positiva requerida para decidir si un paciente está enfermo, debe ser al menos 0,8.

En el ejemplo hemos visto que el paciente tiene una P(E/+) = 0,92, es decir, mucho mayor a 0,8, por lo cual hemos afirmado que es un tuberculoso, aceptando equivocarnos solo en un 0,08.

2.6.1 Hay consenso en una probabilidad postest del 0,8 para catalogar un paciente como enfermo, porque la P(Ē/+) no debe ser mayor a 0,2. (Es fácil demostrar que P(E/+) + P(Ē/+) = 1).

De la misma manera, existe consenso que la probabilidad postest negativa no debe ser menor de 0,8 para decidir si un paciente no está enfermo.

Luego, cuando el resultado del examen directo de esputo fue negativo, la P(Ē/-) = 0,75, es decir, menor que 0,8. No podemos descartar que el paciente sea un tuberculoso.

La probabilidad de ser un falso negativo es muy alta. P(E/-) = 1-0,75 = 0,25.

La conducta a seguir en este caso sería repetir el examen de esputo, en un paciente de quien conocemos que su probabilidad postest negativa, fue de 0,75,

Esta probabilidad pasa ahora a considerarse como pretest, para interpretar el resultado de la siguiente prueba.

Supongamos que el resultado del segundo examen de esputos es también negativo.

La P(Ē/-) sería:

d = (0,9) (0,75) = 0,675 c = (1-0,8) (0,25) = 0,05 c + d = 0,725

Luego P(Ē/-) = 0,675/0,725 = 0,93

Aceptando un error del 0,07, el paciente es un verdadero negativo, no es un tuberculoso.

2.6.2 Con el fin de facilitar la interpretación de los resultados de las pruebas diagnósticas sugerimos la siguiente propuesta. Cuanto menor sea la probabilidad postest, positiva o negativa, más razones tendremos para descartar el resultado de la prueba. Proponemos que la probabilidad postest, positiva o negativa, debe ser menor de 0,1 para descartar o no el resultado de la prueba diagnóstica.

Por el contrario, cuanto mayor sea la probabilidad postest, negativa o positiva, más razones tendremos para aceptar el resultado de la prueba. Proponemos que la probabilidad postest, positiva o negativa, debe ser al menos 0,8 para aceptar el resultado de la prueba.

En consecuencia, si la probabilidad postest está comprendida entre 0,1 y 0,79, la probabilidad estimada no nos permitiría ni aceptar ni descartar el diagnóstico en cuestión. Tendríamos que repetir la prueba como se hizo en el caso del ejemplo, cuando el resultado fue negativo. Sí la prueba cambia de signo, es decir si era positiva y luego pasa a ser negativa, o viceversa, debería utilizarse otra prueba diagnóstica (3,5,6).

En el caso del paciente sospechoso de tuberculosis, del que venimos hablando, si esto hubiera ocurrido, estaría indicado utilizar la prueba de referencia, o sea el cultivo.

Obsérvese que en el ejemplo, con el segundo resultado negativo de esputos, la P (E/-) = 0,07.

Hemos tratado de resumir lo antes expuesto en el siguiente diagrama.

SE REPITE LA PRUEBA
O SE INDICA OTRA

	Diagnóstico sospechado	Diagnóstico sospechado
	0,1---------------0,8	
P(E/+)=	**Descartar**	**Aceptar**
P(E/-)=	**Aceptar**	**Descartar**

La explicación es la siguiente:

P(E/+) El paciente es un verdadero positivo si la P(E/+) es al menos 0,8. Se puede aceptar el diagnóstico sospechado.

Si la P(E/+) es menor de 0,1, la probabilidad de ser un verdadero positivo es muy baja y la de ser un falso positivo muy alta. Se puede descartar el diagnóstico sospechado.

P($\bar{E}$/-) El paciente es un verdadero negativo si la P($\bar{E}$/-) es al menos 0,8. Se puede descartar el diagnóstico sospechado.

Si la P ($\bar{E}$/-) es menor de 0,1, la probabilidad de ser un verdadero negativo es muy baja y la de ser un falso negativo muy alta. Se podría aceptar el diagnóstico sospechado. No podría descartarse, pues puede ser un enfermo con un resultado negativo a la prueba.

Sin embargo, estos límites no son rígidos. En la práctica pueden variar según las circunstancias. Si el tratamiento a indicar cuando el resultado de la prueba es positivo, tiene alto riesgo, debemos estar muy seguros del diagnóstico, por lo cual el límite superior podría ser mucho mayor de 0,8. Por el contrario, si el riesgo está en dejar un paciente sin tratamiento, el límite inferior para descartar el diagnóstico podría ser mucho menor a 0,1 (7).

2.7 Razones de verosimilitud

Cuando los resultados de una prueba diagnóstica son más de dos, las probabilidades postest no se pueden calcular utilizando la sensibilidad y la especificidad. Se utilizan las razones de verosimilitud (*likelihood ratios*, en inglés) (3-5).

El procedimiento consiste en trabajar con razones en lugar de probabilidades. Las razones pueden interpretarse directamente o bien, se pueden convertir en probabilidades.

Se requiere, como siempre, la probabilidad pretest, que para el cálculo de la probabilidad postest, se transforma en razón pretest.

En esencia, el cálculo sería el siguiente:

RAZÓN PRETEST x RAZÓN DE VEROSIMILITUD=RAZÓN POSTEST

La razón postest se puede interpretar directamente o bien, se transforma en probabilidad postest.

Los pasos a seguir, son los siguientes:

1) La probabilidad pretest se transforma en razón pretest, con la siguiente fórmula:

$$R=P/1-P$$

Si la probabilidad pretest es 0,6, la correspondiente razón es 0,6/1-0,6=0,6/0,4=1,5

2) Cada resultado de la prueba tiene su correspondiente razón de verosimilitud

3) La razón postest, como ya señalamos arriba, se obtiene multiplicando la razón pretest por la razón de verosimilitud.

Para convertir la razón postest en probabilidad postest, se utiliza la siguiente fórmula:

$$P=R/1+R$$

Si la razón postest fue 5,3, la correspondiente probabilidad postest es 5,3/1+5,3=0,84

Pregunta 6. Intente por álgebra elemental deducir la fórmula de razón (R) a partir de la probabilidad (P) o viceversa.

2.8 ¿Qué son las razones de verosimilitud?

Son razones por cociente, para cada uno de los resultados de la prueba diagnóstica. Se obtienen al dividir la probabilidad de los pacientes con la enfermedad y con un determinado resultado ($E \cap r_i$) entre la probabilidad de los pacientes sin la enfermedad y el mismo resultado ($\bar{E} \cap r_i$). Las probabilidades en referencia se calculan con los datos obtenidos al comparar el número de pacientes sospechosos, clasificados de acuerdo a la prueba de referencia (o patrón oro) y de acuerdo a la prueba sustituta (5,8).

Con el fin de explicar estos cálculos, supongamos que queremos utilizar el procedimiento de las razones de verosimilitud, con una prueba diagnóstica que tiene solo dos resultados: positivo y negativo. Para más de dos resultados el procedimiento es el mismo. Para ejemplificar el procedimiento utilizaremos el siguiente cuadro:

	E	Ē	
(+)	16	3	19
(-)	4	27	31
	20	30	50

Como se trata de dos resultados, positivo y negativo, se pueden calcular dos razones de verosimilitud, una positiva y otra negativa.

La razón de verosimilitud positiva es: $(E \cap r_+)/(\bar{E} \cap r_+)=(16/20)/(3/30)=(0{,}8)/(0{,}1)=8$

Quiere decir, que hay 8 resultados verdaderos positivos por 1 resultado falso positivo.

La razón de verosimilitud negativa es: $(E \cap r_-)/(\bar{E} \cap r_-)=(4/20)/(27/30)=(0{,}2)/(0{,}9)=0{,}22$

Quiere decir, que hay 0,22 resultados falsos negativos por 1 resultado verdadero negativo.

Algunos lo explican también calculando el inverso de los resultados: 1/0,22=4.5

Quiere decir, que hay 1 resultado falso negativo por 4,5 verdaderos negativos.

Resolvamos el mismo ejemplo utilizado en el punto 2.5.2.

1. Resultado positivo.
Razón pretest: 0,6/1-0,6=0,6/0,4=1,5
Razón postest: 1,5x8=12
Quiere decir que hay 12 verdaderos positivos por 1 falso positivo.
Probabilidad postest: 12/1+12=0,92
2. Resultado negativo.
Razón pretest: 1,5
Razón postest: 1,5x 0,22=0,33

Pregunta 7 ¿Cómo se interpreta?
Probabilidad postest: 0,33/1+0,33=0,25
Esta es la P(E/-). Si queremos la P(Ē/-)= 1-P(E/)=1-0,25=0,75

Pregunta 8. Comparar con los resultados obtenidos en el punto 2.5.2. Calcule con razones de verosimilitud la continuación del ejemplo de la misma página.

2.9. Razones de verosimilitud de pruebas con más de dos resultados.

Ilustraremos el procedimiento con los resultados de la "Investigación prospectiva del diagnóstico del embolismo pulmonar" (muy conocida por sus siglas en inglés: PIOPED) (7,8).

Como es conocido la prueba de referencia o patrón oro para el diagnóstico del embolismo pulmonar es la angiografía. En la investigación en referencia se cruzaron los resultados de 881 pacientes con sospecha de embolia pulmonar evaluados con angiografía y gammagrama pulmonar (ventilación/perfusión (V/Q) *scanning*).

De acuerdo a la angiografía los pacientes se clasificaron en dos grupos: embolismo pulmonar presente o ausente y de acuerdo al resultado del gammagrama en cuatro categorías: alta probabilidad, probabilidad intermedia, baja probabilidad y normal/casi normal.

Los resultados fueron los siguientes:

	Embolismo pulmonar				
	Presente		Ausente		
Resultado V/Q	Nº	Proporción	Nº	Proporción	RV
Alta probabilidad	102	102/251 = 0,406	14	14/630 = 0,022	18,5
Prob. intermedia	105	105/251 = 0.,418	217	217/630 = 0,344	1,2
Prob. baja	39	39/251 = 0,155	273	273/630 = 0,433	0,36
Normal/casi normal	5	5/251 = 0,020	126	126/630 = 0,200	0,10
Total	251		630		

Las razones de verosimilitud (RV) se obtienen dividiendo la proporción de los pacientes con embolismo presente entre la proporción de los pacientes con embolismo ausente, en cada categoría. Así, para "alta probabilidad" sería: 0,406/0,022=18,5 y así sucesivamente.

¿Cómo se utilizan? Supongamos que en una paciente de 78 años de edad, después de una cirugía abdominal se presenta disnea de comienzo súbito. El médico tratante sospecha embolismo pulmonar y le atribuye una probabilidad pretest de 70 %.

Supongamos que el resultado del V/Q fue de "alta probabilidad".

Aplicando el cálculo ya descrito en la página 13, tenemos: 0,7/1-0,7 x 18,5=43,2

Es decir, la paciente tiene 43,2 veces contra 1 de padecer de embolia pulmonar.

La probabilidad postest correspondiente sería: 43,2/1+43,2=0,98.

La probabilidad pretest de 0,7 de acuerdo al resultado del V/Q ascendió a 0,98.

Pregunta 9. En una paciente de 45 años, en quien se sospecha estrechez de las coronarias en un 40 %, se le indica un electrocardiograma después de someterlo a ejercicio, observándose un segmento ST de 1,70 mm. ¿Cuál sería la probabilidad que la paciente padezca de la lesión sospechada?

Nota: de acuerdo a su magnitud, las razones de verosimilitud (RV) de la longitud del segmento ST, expresada en mm., son:

Longitud del segmento ST	RV
≥ 2,5	39
2-2,49	11
1,5-1,99	4,2
1,-1,49	2,1
0,05-0,99	0,92
<0,05	0,23

2.10 Nomograma de Fagan

Se dispone de un procedimiento gráfico conocido como nomograma, ideado por TJ Fagan (7,9), que consiste en un diagrama de 3 escalas: la primera de la izquierda corresponde a la probabilidad pretest (%); la segunda en el centro corresponde a las razones de verosimilitud y la tercera, a la derecha a la probabilidad postest (%).

Para utilizarlo, con una regla transparente se ubica su línea central en la probabilidad pretest y en la razón de verosimilitud. Siguiendo la dirección de la línea central, se ubicará en el extremo derecho, la probabilidad postest sobre la tercera escala. Ver Figura anexa.

RESPUESTAS

1. a) La sensibilidad y los falsos negativos son probabilidades complementarias.

P (+/E) + P (-/E) = P (E∩+)/ P(E) + P (E∩-)/ P(E) = 1

Puesto que P (E∩+) + P (E∩-) = P (E)

En números: si la sensibilidad es 0,8 los falsos negativos son 0,2

b) La especificidad y los falsos positivos son probabilidades complementarias

P(-/Ē) + P(+/Ē) = P(Ē∩-)/P(Ē) + P(Ē∩+)/ P(Ē) = 1

Puesto que P (Ē∩-) + P (Ē∩+) = P (Ē)

En números: si la especificidad es 0,9 los falsos positivos son 0,1

2. Conocer cuál es la probabilidad que sea un "verdadero negativo". Es decir, con qué probabilidad podemos saber que nuestro paciente no padece la enfermedad que sospechamos

3. Porque el médico quiere conocer cuál es la probabilidad que el paciente sea un verdadero positivo

4. a= P (E∩+) c= P (E∩-) Luego P (E∩+) + P (E∩-)= P (E).

b= P (Ē∩+) d= P (Ē∩-) Luego P(Ē∩+) + P(Ē∩-)= P (Ē)

5. Porque el médico quiere conocer cuál es la probabilidad que el paciente sea un verdadero negativo.

6. a) R= P/1-P
R (1-P) = P
R- RP = P
R = P+RP
R= P (1 + R)
R/ (1+R) = P

b) Para deducir R= P/1-P a partir de R/ (1+R) = P basta leer la deducción a) de abajo hacia arriba.

7. 1/0, 33= 3, 03. Hay 3 resultados verdaderos negativos por un falso negativo.

8. Razón pretest negativa= 0,25/1-0,25= 0,3333
Razón de verosimilitud negativa= 0,2/0,9= 0,2222
Razón postest negativa= 0,3333 x 0,2222 =0,07406
P(E/-)= 0,07406/1+0,07406= 0,06895
P(Ē/-) = 1- = 0,06895= 0,93105 ≈ 0,93

9. Razón pretest= 0,4/1-0,4=0,6667 RV para 1,70 mm=4,2

Razón postest= 0,6667 x 4,2=2,8 Probabilidad postest= 2,8/1+2,8=0,74

La prueba debe repetirse pues el resultado no es concluyente.

REFERENCIAS

1. Murphy E A. Probability in medicine. Baltimore: The Johns Hopkins University Press; 1970.
2. Meyer PL. Probabilidad y aplicaciones estadísticas. Bogotá: Fondo Educativo Interamericano, S.A., 1973.
3. Jaeschke R, Guyatt G, Sackett D. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid? JAMA. 1994;271:389-391.
4. Jaescheke R, Guyatt G, Sackett D. Users' guides to the medical literature. III How to use an article about a diagnostic test. What are the results and will they help me in caring for my patients? JAMA. 1994;271: 703-707.
5. Haynes RB, Sackett DL, Guyatt GH, Tugwell P, Clinical Epidemiology. How to do clinical practice research. 3ª edición. Filadelfia: Lippincott Wiliams & Wilkins; 2006.
6. Users' guides to the medical literature. A manual for evidence-based clinical practice. The evidence-based medicine working group. En: Guyatt G, Rennie D, editores. Chicago IL: AMA Press; 2005.
7. Straus SE, Richardson WS, Glasziou P, Haynes RB. Evidence-based medicine. How to practice and teach EBM. 3ª edición. Edinburgo: Elsevier Churchill Livingstone; 2005.
8. Black ER, Bordley DR, Tape TG, Panzer RJ. Diagnostic Strategies for common medical problems. 2ª edición. Filadelfia, Pensilvania: American College of Physicians; 1999.
9. Fagan TJ. Nomogram for Bayes theorem [letter]. N Engl J Med. 1975;293:257.