

## MEDICINA: ENTRE EL ASTROLABIO Y LA COMPUTADORA

PEDRO GARCÍA BARRENO  
Real Academia de Ciencias

### INTRODUCCIÓN

Aunque la medicina no es una ciencia, se construye sobre una base eminentemente científica. Los médicos siempre han anhelado cuantificar su práctica. Ya en el siglo XII, la astrología fascinó a las mentes más abiertas por su visión global de la realidad y sirvió para reorientar la medicina desde las artes especulativas del *trivium* a las empíricas del *quadrivium*. Urso de Lodi remarcaba que un médico ilustrado debía conocer las artes liberales, en especial la astronomía y la astrología. Para hacer un diagnóstico y plantear un tratamiento correcto, un buen médico debía conocer con precisión el momento del nacimiento de su paciente y, si era un personaje importante, estaba obligado a disponer de un horóscopo exacto. Ello exigía complicados cálculos basados en tablas sobre la posición de los planetas e instrumentos de cálculo de los que el astrolabio era el más utilizado. Con tal bagaje, los médicos llegaron a ser hábiles ingenieros. Siglos después, en el XVIII, en otra aproximación matemática a la medicina, Laplace publicó un tratado sobre la teoría analítica de las posibilidades, sugiriendo que tal análisis podría ser una herramienta valiosa para resolver problemas médicos. El primer médico que utilizó métodos matemáticos en el análisis cuantitativo de pacientes y sus enfermedades fue Louis, a principios del siglo XIX; la publicación seminal de *la méthode numérique* influyó en toda una generación de estudiantes cuyos discípulos consolidaron la nueva ciencia de la epidemiología, sólidamente enraizada en el método estadístico. En la actualidad, ese anhelo de certeza en la práctica médica se concreta en la denominada «medicina basada en la evidencia»; metodología que apunta las sinergias de la medicina con la informática. Informática que impulsa su aplicación en forma de ayuda a la toma de decisiones, a la vez que proporciona una poderosa herramienta para resolver en tiempo real el complejo tratamiento matemático de la incorporación de las nuevas tecnologías de imagen a la práctica clínica, en especial la cirugía integrada por computadora. Por su parte, la teoría de dinámica de sistemas estudia los aspectos fractales de las estructuras anatómicas, y la complejidad y el caos

interpretan diversos aspectos de la fisiología como las actividades cardíaca y cerebral y aportan nuevas estrategias para la interpretación de la patología y su tratamiento. Por último, la modelización basada en ecuaciones diferenciales orienta el tratamiento de enfermedades virales sobre la base de la información aportada de los ciclos virales y su relación con el huésped.

### MÉDICOS ASTRÓLOGOS

En el siglo V, Martianus Mineo Felix Capella escribió (hacia 430) uno de los libros más influyentes en la historia de la educación occidental: *De nuptiis Mercurii et Philologiae*. Obra que en realidad corresponde a las dos primeras partes de un libro más extenso, el *Satyricon*, que consta de nueve capítulos; los siete restantes están dedicados, cada uno de ellos, a una de las siete artes liberales. En él, Martianus clasificó estas habilidades intelectuales en dos grupos: uno, el *trivium*, que operaba con símbolos verbales e incluía la gramática, la retórica y la lógica, se ocupaba de analizar el fenómeno humano. El otro, el *quadrivium*, que utilizaba símbolos y medidas numéricas y se dividía en aritmética, geometría, astronomía y música, se interesaba por los fenómenos naturales no humanos. El plan educativo de Martianus Capella sería ampliamente adoptado en las escuelas altomedievales, pero la indiferencia por la ciencia, tanto del paganismo romano como de la cristiandad, aupó las artes discursivas del *trivium* sobre los métodos numéricos del *quadrivium*.

Para Isidoro de Sevilla (hacia 565 - 636), el *medicus* debe conocer aritmética para comprender la periodicidad de las enfermedades, geometría para comprender las variadas influencias locales sobre la enfermedad, música por sus propiedades terapéuticas y astronomía por la influencia de las estrellas y de las estaciones sobre la enfermedad. Tras interminables discusiones entre los significados de *physica* (*ratio*) y *medica* (*experientia*) y su participación en la medicina, Hugo de St. Victor (hacia 1096 - 1141) desgajó la medicina de las artes liberales y la incluyó entre las siete artes mecánicas: *lanificum*, *armatura*, *navigatio*,



*agricultura, venatio, medicina y theatrica*. Nunca la medicina alcanzó menor estima.

### Del *trivium* al *quadrivium*

La pasión por la astrología en el siglo XII comenzó a revertir esta situación. La astrología médica representó un instrumento importante para desplazar la posición de la medicina en las artes liberales desde las humanidades hacia la ciencia. La astrología fascinó a muchas de las mentes más despiertas de la época porque proporcionaba una visión total de la realidad, imbricando al macrocosmos en el microcosmos humano. ¿Quién podía negar que el planeta Sol, en su orto y en su ocaso y en sus desplazamientos boreales y australes anuales, influía en todos los aspectos de la vida? Parecía también asumible que el planeta Luna originase las mareas; presumiblemente, los otros cinco planetas proyectaban su influjo sobre los asuntos terrenales incluidos los humanos y, en especial, sus enfermedades. En 1198, Urso de Lodi, un médico que enseñaba en Cremona, remarcaba que un buen médico ilustrado debía conocer las siete artes liberales, pero sobre todas ellas la astronomía. Por otro lado, a diferencia de los tecnólogos actuales, los ingenieros medievales no comprendían que los diferentes obstáculos y problemas pudieran superarse mediante las aplicaciones prácticas de la ciencia. La astrología, sin embargo, era muy «moderna» en espíritu: con elaborados métodos matemáticos que utilizaban las leyes de una ciencia pura —la astronomía— podrían encontrarse soluciones a los problemas terrenales. La astrología se comportaba como una ingeniería astronómica.

En orden a diagnosticar y a tratar la enfermedad, un médico de esa época necesitaba fijar con precisión el momento astronómico del nacimiento de su paciente. En los casos ordinarios aquello no suponía grandes dificultades, lográndose mediante el manejo de ciertas guías. Una aproximación del contexto astrológico, junto con la inspección de la orina, permitía al médico prescribir una dieta, baños, alguna droga y una sangría. La cosa se complicaba cuando el enfermo era alguien importante; en tal caso se exigía confeccionar un horóscopo exacto. Para ello existían dos posibilidades: arduos cálculos basados en tablas que recogían las posiciones de los planetas, o mediante instrumentos de computación de los que el astrolabio fue el más popular. Las mismas tablas, que tenían que ser rectificadas de acuerdo al meridiano geográfico del paciente, estaban confeccionadas sobre la base de la observación instrumental. En cualquier caso, el asunto era tan delicado que los propios médicos se involucraban directamente en sofisticados cálculos de los que dependía su reputación. Con ello, la medicina se transformó en una ciencia y los médicos en hábiles ingenieros. Ello porque aunque indudablemente interesados en la instrumentación, los astrónomos, hasta donde se sabe, no se involucraron en la medicina.

### Tecnología medieval

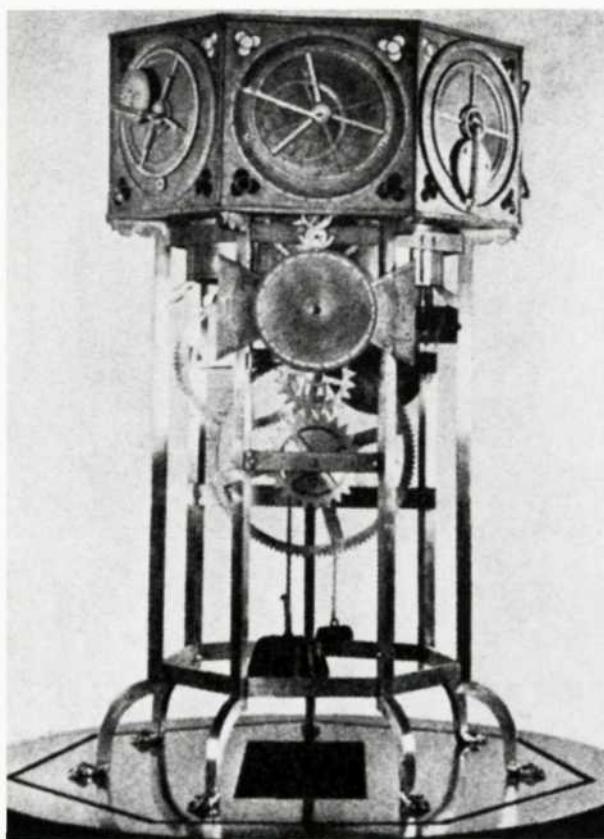
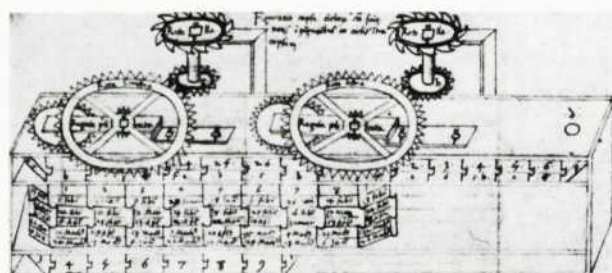
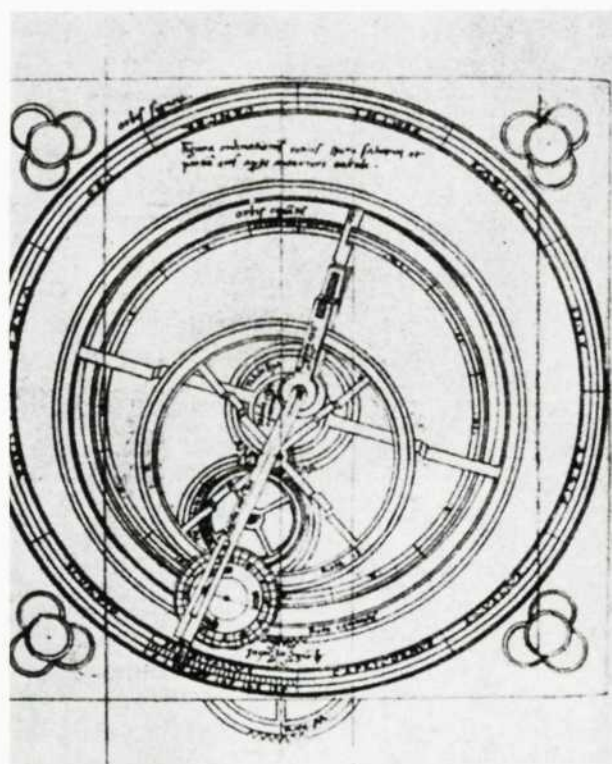
Entre 1261 y 1264, Campanus de Novara publicó la descripción de un sencillo planetario, pero sus editores dudaron que tal artificio se hubiera construido. De manera similar, en el segundo cuarto del siglo XIV, el astrónomo Juan de Lignères escribió dos tratados que mejoraban el diseño de Campanus y otro sobre un astrolabio sofisticado, el *saphea*. Por su parte, dos textos horológicos del siglo XIV son anónimos. Uno, *Ecuatorio planetario*, escrito en 1391, es tan detallado que el autor —astrólogo médico o astrónomo— debió de construir el aparato descrito. En el siglo XIV o principios del XV, el único caso claro de un astrónomo, que no practicaba la medicina, pero que construyó y escribió sobre instrumentos, es el de Ricardo de Wallingford, abad de Saint Albans. Hacia 1330 construyó un *geometricum instrumentum* que había inventado para mostrar los movimientos del Sol y de la Luna y el flujo de las mareas. Todos estos astrónomos fueron benedictinos.

Entre los hombres ilustrados fuera de los claustros sólo los astrólogos médicos describieron y construyeron máquinas. La referencia más antigua corresponde a Henry Bate de Malines, quien, en 1274, escribió un tratado de medicina astrológica, *De diebus criticis*, donde dice haber inventado una nueva clase de astrolabio y que *manu complevi propria*. Poco después de 1300, el astrólogo médico danés Petrus Philomena, que había enseñado matemáticas en Bolonia en 1291 y luego en París en 1293, inventó y construyó un instrumento para computar la longitud eclíptica de los siete planetas.

El caso más destacado es el de Giovanni de Dondi, hijo de un astrólogo médico que había escrito sobre las mareas y que al parecer había construido un reloj. Giovanni fue profesor de medicina y de astrología en las universidades de Padua y de Pavia y uno de los científicos más honrados de su tiempo. En los dieciséis años transcurridos entre 1348 y 1364 fabricó un intrincado reloj astronómico y planetario que señalaba las horas, mostraba los cursos de los siete planetas y proporcionaba un calendario perpetuo incluidas las fiestas móviles. Su texto proporciona tan exacta descripción y precisos diagramas que ha sido posible reproducirlo en nuestros días, exhibiéndose en la *Smithsonian Institution* una reproducción operativa (figuras 1, 2, 3).

El interés inicial de los astrólogos médicos por la mecánica se debió a su preocupación por mejorar la instrumentación; una preocupación que aumentó con el tiempo. Los mejores profesionales eran contratados por las cortes, lo que, en ocasiones, les obligaba a seguir a reyes y a príncipes a los campos de batalla; aquí tuvieron la oportunidad de observar los ingenios militares y acercarse a los ingenieros profesionales. Siéndoles familiares los instrumentos de observación y de cálculo, los astrólogos médicos comenzaron a interesarse por la mejora de los instrumentos de guerra.





**Figs. 1, 2 y 3.**—Reconstrucción del astrarium de Giovanni de Dondi en la Smithsonian Institution. El intrincado reloj astronómico y planetario marca las horas, los cursos de los siete planetas y proporciona un calendario perpetuo incluso para las fiestas móviles. La reproducción fue posible gracias a las detalladas descripciones proporcionadas en el *Tratatus astrarii* de Giovanni.

En 1335, un famoso escolar médico italiano, Guido da Vigevano, en su *Texaurus regis Francie* exhortó al rey Felipe VI a lanzar una nueva cruzada. Guido, seguramente graduado en medicina por Pavía, sirvió como médico al emperador germano Enrique VII y a dos reinas sucesivas de Francia, María de Luxemburgo y Jeanne de Burgundy. Escribió un tratado de anatomía sobre la base, en parte, de sus propias disecciones. Realizó experimentos farmacológicos, en especial encaminados a encontrar el antídoto del acónito, pócima entonces de moda para los envenenamientos entonces también de moda. Con estos antecedentes, Guido, que conocía que las enfermedades diezaban las tropas más que el enemigo, dedicó el primer volumen de su *Texaurus* a materias médicas. El segundo lo dedicó a la descripción, acompañada de ilustraciones, de una serie de máquinas de guerra inventadas por él: una torre de asalto movida por propulsión humana o por viento, y un submarino movido mediante paletas.

Otro tratado de ingeniería militar compuesto por un astrólogo médico es el famoso *Bellifortis* de Conrad Kyeser de Eichstätt. Aunque incompleto a su muerte en 1405,

llegó a ser el trabajo tecnológico más influyente elaborado en el norte europeo entre el *Texaurus* de Guido, de 1335, y el *De re metallica* de George Agrícola, de 1556. Kyeser se graduó en Padua y participó en la cruzada contra los turcos; colaboró estrechamente con el rey Wenceslao de Bohemia, aunque el *Bellifortis* está dedicado a Ruprecht del Palatinado. Entre sus «creaciones» se encuentra un instrumento para castrar con lentitud, y practicaba la magia, en cuyas prácticas empleaba velas hechas de grasa humana. Consideraba la magia como una rama de la tecnología, y colocaba las *artes theurgice* como parte de las artes mecánicas justo por encima de las *ars militaris*. Proyectó un mecanismo lanzamisiles, ofreció el primer dibujo de un cohete y su lanzadera y el primer esbozo de una ametralladora. Su aportación técnica más importante fue un diseño para tensar ballestas, artillugio que luego se aplicó en el mecanismo de cuerda de los relojes y en el diseño de llaves de tuerca.

Contemporáneo de Kyeser en Francia fue Jean Fusoris, quien exhibía la misma combinación de medicina, astrología y tecnología. Nació en 1365, siendo bachiller, as-



trólogo y doctor en medicina (1396) por la Universidad de París. Construyó y vendió dos relojes al duque de Orleans en 1398, y astrolabios a Juan I de Aragón y a Enrique V de Inglaterra. Construyó un reloj astronómico para el duque de Burgundy y, en 1410, presentó un astrolabio y esfera celestial al papa Juan XXII en Bolonia. Los años siguientes, Fusoris se dedicó a perfeccionar una nueva clase de ecuatorio. El ecuatorio era un instrumento, operado manualmente, que ayudaba a acortar los cálculos de los horóscopos basados en tablas astronómicas; ello mediante la imitación física de las combinaciones de los ciclos y epiciclos que se estimaban para las trayectorias planetarias en el sistema ptolomeico. El nuevo ecuatorio de Fusoris capacitaba a los astrólogos a operar simultáneamente con tablas y cálculos, una operación que puede llamarse una computadora mecánica pura. En 1423 construyó un gigantesco reloj astronómico para la catedral de Burdeos. Murió en 1436.

El modo complejo en que la astrología médica sirvió, desde el siglo XIII hasta finales del XV, para unir actividades intelectuales que hoy nos parecen incongruentes, se ilustra con bastante claridad en el trabajo y trayectoria de un discípulo de Jean Fusoris, el holandés Henry Arnault de Zwolle. Arnault fue doctor en medicina y, de 1432 a 1446, médico personal y astrólogo del duque Felipe el Bueno de Burgundy, para quien construyó relojes y un planetario muy complejo. Después, de 1454 a 1461, sirvió al rey Carlos VII de Francia en las mismas facetas. Un hecho distintivo del trabajo de Arnault fue su interés por la música, parte integral del *quadrivium* y por ello íntimamente relacionada con la medicina, como las matemáticas y la astronomía. Diseñó laudes y escribió el primer tratado conocido de los mecanismos de los instrumentos con teclado. Por otro lado, describió aparatos para pulir piedras preciosas sobre la base de que el polvo de las gemas era útil en farmacología. Por último, diseñó aparatos para el asalto de fortalezas. Con todo ello, Arnault fue el más ilustrado y conspicuo de los astrólogos médicos de su siglo, y es el más famoso referente del hecho de que los tratados más importantes de tecnología producidos en Europa durante el siglo XIV y la primera mitad del XV fueron hechos por astrólogos médicos.

#### LA CIENCIA DEL DIAGNÓSTICO

Los médicos han observado la orina durante siglos; de hecho, su examen fue el signo objetivo que dominó la práctica médica. Los artistas, desde finales del siglo XV, han pintado la práctica de la uroscopia —observación de la orina— una y otra vez. El urinalisis se menciona, al menos dos veces, en las obras de William Shakespeare; la orina de Falstaff es tema de debate en *Enrique IV*, y en la *Duodécima noche*, la orina se utiliza para diagnosticar la locura de Malvolia. Junto con su observación, otra prueba, quizá la más antigua que requirió la utilización de un aparato, fue medir su gravedad específica y, con ello, obtener

un número. La gravedad específica se definió como el peso de un fluido comparado con igual cantidad de agua. Ello se medía con un hidrómetro, o si el instrumento estaba diseñado específicamente para utilizar orina, un urinómetro. El valor obtenido proporciona un índice preciso, cuantificable, de salud o enfermedad; a mediados del siglo XIX se consideró tan importante que debía llevarse, junto al fonendoscopio, a las visitas domiciliarias. A finales del siglo XIX los doctores se mostraban exultantes de su poder y prestigio como descubridores y analistas de la evidencia física. El número y el gráfico representarían la quintaesencia de la medicina científica.

#### El número y el gráfico

El termómetro —inventado por Galileo hacia 1595— consolidó el diagnóstico instrumental y, como el estetoscopio, fue catapultado por un individuo y un libro que dieron a conocer las posibilidades de la tecnología. En 1868, el médico alemán Carl Wunderlich (1815 - 1877) publicó *La temperatura en la enfermedad: un manual de termometría clínica*, que recogía la experiencia de miles de observaciones termométricas (figura 4). Wunderlich estableció que en las personas sanas la temperatura es constante y que sus variaciones son un índice importante de enfermedad; comparó la evidencia termométrica con otros signos físicos de la enfermedad, como los recogidos por palpación, percusión o auscultación. Argumentó que frente a la subjetividad de la interpretación acústica de la fonendoscopia la termometría expresaba números, que proporcionaba un diagnóstico «incontestable e indudable, independiente de la opinión o de la experiencia y sagacidad del médico».

La distinción que Wunderlich hizo entre el carácter de la evidencia proporcionada por la termometría y el facilitado por otros exámenes físicos como la auscultación, fue elaborado por otros, como Edward Seguin (1843 - 1898), un médico estadounidense que también se ocupó de la termometría y que, hacia 1870, clasificó las técnicas diagnósticas en dos divisiones: una, de diagnóstico físico como el estetoscopio y el oftalmoscopio, que son accesorios y meras extensiones de los sentidos, y otra, de diagnóstico positivo, como el termómetro y el esfigmógrafo, que son «sustitutos de los sentidos proporcionando resultados automáticos, matemáticamente percibidos y por ello independientes de los sentidos e inmodificables por la mente». El esfigmógrafo había sido desarrollado por E. J. Marey (1830 - 1904) para monitorizar el movimiento del sistema circulatorio, siendo el precursor de los artilugios electrónicos del siglo XX como el electrocardiógrafo.

Marey, Seguin y Wunderlich estaban comprometidos en conseguir la mejor notación científica de los datos tecnológicos médicos. La proliferación instrumental produjo cantidades, cada vez mayores, de datos; el problema fue cómo manejarlos sin sacrificar fiabilidad y precisión diagnósticas. Wunderlich creyó que las diferentes medidas



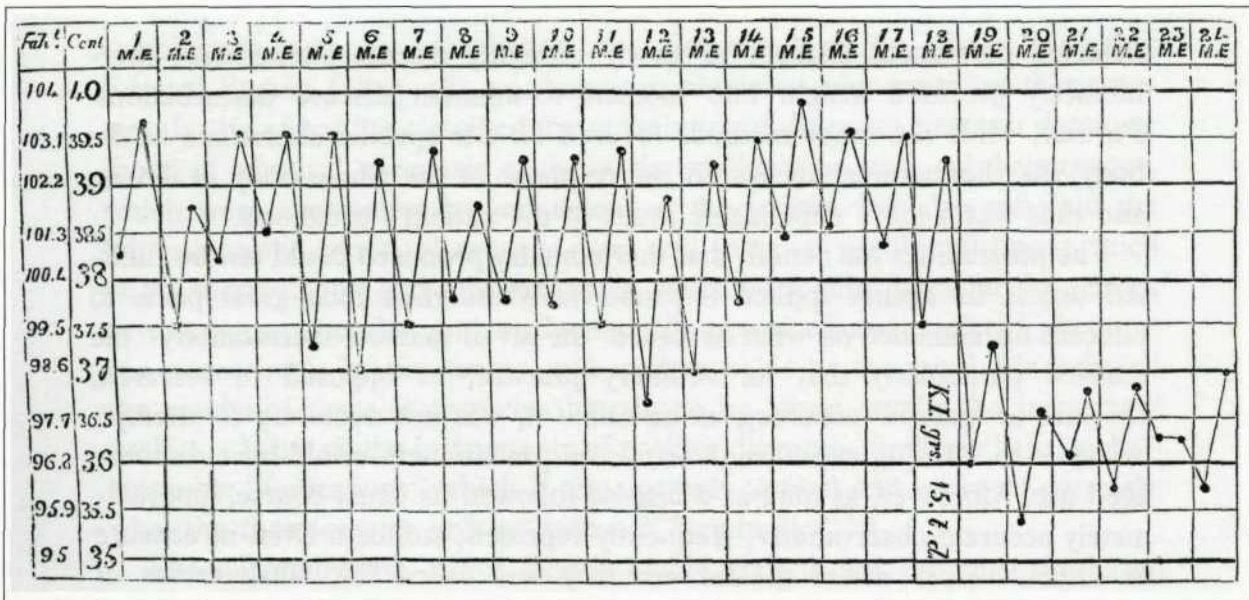


Fig. 4.— Un gráfico de Wunderlich que recoge el curso general de la temperatura en un paciente con sífilis. Tomado de C. A. Wunderlich, *On the Temperature in Diseases: A Manual of Medical Thermometry*. W. B. Woodman, Londres, New Sydenham Society, 1871 (traducción de la 2.ª ed. alemana).

debían recogerse de manera secuencial y como una línea continua que reflejaría las oscilaciones numéricas, dando más valor a la dinámica de la gráfica que a la cifra aislada. En esto, Wunderlich se aproximó al punto de vista de Marey, que vio en la gráfica una clave del diagnóstico médico; sin embargo, Seguin defendió que «cartas matemáticas» en que los números representaban las medidas exactas de los parámetros estudiados eran superiores a las gráficas. En cualquier caso, para Wunderlich, Marey y Seguin dar a los hallazgos médicos un formato objetivo era un medio de crear una medicina científica. Como un «médico científico», Wunderlich hablaba del descubrimiento de «leyes que regulaban la causa de la enfermedad». Seguin vio que tales datos hacían que el médico estuviera «más cerca de la física y más lejos de la metafísica» y reclamó para la medicina un lugar entre las ciencias naturales. Y Marey barajó la posibilidad de que la fisiología y la medicina se aproximaran a las ciencias exactas mediante la representación matematizada de los diferentes registros diagnósticos.

#### SALUD PÚBLICA Y EPIDEMIOLOGÍA

A finales del siglo XVIII surgieron una serie de acontecimientos que tuvieron una influencia radical en el estudio y en el concepto de las enfermedades de la población. Sobre todo, los matemáticos se dieron cuenta de las posibilidades inherentes del cálculo de probabilidades. En 1812, Pierre-Simon Laplace (1749 - 1827), astrónomo y matemático francés, publicó un tratado sobre la teoría analítica de las probabilidades, sugiriendo que tal análisis podría ser una herramienta valiosa para resolver problemas médicos. Durante las décadas siguientes, sus ideas se dis-

cutieron en las academias parisinas de medicina y de ciencias. Por su parte, las revoluciones democráticas americana y francesa asentaron nuevos principios respecto a la salud pública. La conexión entre medio ambiente y enfermedad requirió nuevos métodos de análisis. La combinación del progreso en metodología matemática con el desarrollo de la salud pública y la legislación sanitaria iniciadas durante la Revolución, dieron la ventaja a Francia sobre sus vecinos europeos.

#### El método estadístico

El primer médico que utilizó métodos matemáticos en el análisis cuantitativo de pacientes y sus enfermedades fue el francés Pierre Charles-Alexandre Louis (1787 - 1872). La aplicación seminal de *la méthode numérique* en su clásico estudio de la tuberculosis influyó en toda una generación de estudiantes, cuyos discípulos, a su vez, consolidaron la nueva ciencia de la epidemiología, sólidamente enraizada en el método estadístico. En las recomendaciones de Louis para evaluar diferentes métodos de tratamiento se encuentran las semillas de los ensayos clínicos que se desarrollaron un siglo después. En Francia, Louis René Villermé (1782 - 1863) y, en Inglaterra, William Farr (1807 - 1883) —quien había estudiado estadística médica con Louis— alzaron los primeros mapas epidemiológicos utilizando métodos cuantitativos y análisis epidemiológicos, y Francis Galton (1822 - 1911), de la mano del darwinismo social, fundaba la biometría estadística.

Los primeros intentos de hacer coincidir las matemáticas de la teoría estadística con los conceptos emergentes



de la infección bacteriana tuvieron lugar a comienzos del siglo XX. Tres diferentes problemas cuantitativos fueron estudiados por otros tantos autores. William Heaton Hamer (1862 - 1936) propuso un modelo temporal discreto en un intento de explicar la ocurrencia regular de las epidemias de sarampión; John Brownlee (1868 - 1927), primer director del *British Research Council*, luchó durante veinte años con problemas de cuantificación de la infectividad epidemiológica, y Ronald Ross (1857 - 1932) exploró la aplicación matemática de la teoría de las probabilidades con la finalidad de determinar la relación entre el número de mosquitos y la incidencia de malaria en situaciones endémicas y epidémicas. Pero el cambio más radical en la dirección de la epidemiología se debe a Austin Bradford Hill (1897 - 1991): el ensayo clínico aleatorizado y, en colaboración con Richard Doll (1912), el épico trabajo que correlacionó el tabaco y el cáncer de pulmón.

El cálculo de probabilidades y las técnicas estadísticas de inferencia constituyen la base del tratamiento estadístico y de la investigación operacional de cualquier problema que se halle sometido a contingencia. Convertir el azar en algo tratable científicamente constituye la grandeza del cálculo de probabilidades; su flaqueza se manifiesta, sin embargo, en la imposibilidad de hacerlo sin error. La investigación biomédica recurre en sus estudios a estas técnicas que, bien utilizadas, proporcionan valiosa información al investigador y le permiten, en unos casos, decidir, por ejemplo sobre un diagnóstico dudoso, y, en otros, ofrecer resultados sintéticos de un problema de gran amplitud, por ejemplo la posible eficacia de un tratamiento farmacológico.

En el ecuador del siglo XX dos hechos aparentemente independientes, cada uno de ellos con una gran carga significativa, hicieron del año 1950 un referente respecto al antes y el después. El primero fue la demostración de que dos fármacos —estreptomicina y ácido para-amino salicílico— administrados durante largos periodos conducían a la curación del 80% de los pacientes con tuberculosis; el segundo fue la prueba convincente de que el tabaco predisponía al cáncer de pulmón. Estos dos acontecimientos representan lo que los historiadores de la ciencia llaman un cambio de paradigma. La incriminación del tabaco en el cáncer de pulmón indicó que la causa de esta enfermedad podía ser tan específica como la de la tuberculosis. Si fumar causa cáncer de pulmón, quizá otros aspectos de la vida de la gente, como la dieta, podrían causar otras enfermedades. Las ramificaciones de este desplazamiento de paradigma fueron tan amplias que no hay razones para excluirlo del panteón de «momentos definitivos» de la historia de la medicina. Hasta 1950, la piedra angular del conocimiento médico fue su acumulación, un conocimiento retrospectivo; a partir de entonces, la aplicación masiva del método estadístico abrió la puerta de los estudios prospectivos. La puerta la abrió, casi enteramente, una sola persona: Austin Bradford Hill, profesor de medicina estadística en la Escuela londinense de Higiene y de Medicina tropical (figura 5).



Fig. 5.— Sir Austin y lady Bradford Hill.

#### EL ANHELO DE CERTEZA

La medicina actual está cambiando drásticamente en múltiples aspectos, y existen factores de muy diversa índole que están modificando la práctica médica y la harán aún más diferente en el siglo XXI; ello soportado por el anhelo de acercar la ciencia al arte de la práctica clínica. Anhelo que, hoy, se denomina «medicina basada en la evidencia». El término fue acuñado en la *McMaster Medical School*, Canadá, en la década de los años ochenta, para denominar una estrategia clínica basada en el proceso sistemático de búsqueda, evaluación y uso de los hallazgos de la investigación biomédica como base esencial para la toma de decisiones en la práctica clínica. Su origen va ligado a los profundos cambios que ha supuesto la introducción de nuevos métodos epidemiológicos y estadísticos en la investigación clínica, principalmente el ensayo clínico aleatorizado y, más recientemente, el meta-análisis —¿alquimia estadística del siglo XXI?—. En esa búsqueda casi desesperada, debida en parte a la crisis existente en la identidad de la medicina, surgen constantemente pseudoestrategias de evaluación de la eficacia y de la efectividad clínicas: *rationale for systematic reviews*, *best evidence synthesis*, *cross design synthesis*... Por todo ello, existen importantes sinergias científicas y pragmáticas entre la toma de decisiones en medicina y la informática médica. Informática médica que no pretende reemplazar la toma de decisiones médicas sino impulsar una confluencia de intereses entre esos campos. La informática médica es mucho más que la aplicación de computadoras en medicina;



entiende del estudio de datos —en especial del procesamiento de la imagen médica—, del conocimiento y de la información biomédicos, incluyendo su utilización la toma de decisiones clínicas ayudada por computadora o la cirugía integrada por computadora.

La medicina actual es científica, pero no es una ciencia. La práctica clínica, hecha por expertos cualificados, es variable; de ahí que la tasa, por ejemplo de hospitalización o de ciertas prácticas quirúrgicas, varíe de unas manos a otras. También el «error» médico es una constante de la práctica clínica. Las causas de la variabilidad en la práctica clínica son varias: estilos de práctica médica diferentes; ignorancia; diferencias en la prevalencia de las enfermedades, en la oferta de servicios o en la estructura organizativa; preferencias de los pacientes, etc. Todo ello hace que se reclame la introducción en la práctica médica de métodos «objetivos» de ayuda en la toma de decisiones.

### Sistemas de ayuda en la toma de decisiones clínicas

En los últimos años aumentó de modo notable la cantidad y calidad de información disponible en el área de la medicina; ello, gracias a la disponibilidad de potentes sistemas informáticos con gran capacidad de almacenamiento. Sin embargo, la evolución de las aplicaciones médicas basadas en tal información lleva un cierto retraso, no sólo por la forma tradicionalmente lenta de transmitirse o difundirse los nuevos hallazgos científicos, sino también por la manera imprecisa como piensan y se comunican los médicos. Esta falta de precisión está siendo contrarrestada en buena parte por algunos desarrollos alentadores y, en particular, por la creciente aplicación por parte de los médicos de principios de evaluación crítica y por la formulación de nuevos procedimientos para el Análisis de Decisiones (AD) médico. A pesar de estos notables avances, aún se considera que puede haber una comunicación deficiente en muchas situaciones; así, se ha señalado que los médicos tienen amplias diferencias en la interpretación del impacto de sus actuaciones. Existe, por ello, una demanda creciente de métodos cuantitativos.

Una ayuda que se ha mostrado importante, sobre todo en época reciente, es el AD; una técnica que constituye una valiosa herramienta de ayuda en la toma de decisiones. Los médicos utilizan el AD básicamente de dos maneras. La primera es esencialmente indirecta, en el sentido de que tienen confianza y utilizan productos del AD desarrollados por otros investigadores. Un caso típico es la utilización de directrices prácticas; por ejemplo, aquellas basadas en pequeños árboles de decisión, que pueden ser de gran ayuda en la toma de decisiones directas y rápidas que deben asumir los médicos en su práctica diaria. La segunda manera de utilizar el AD es más directa, pero está mucho menos extendida: la aplicación de herramientas del AD con el propósito de tomar mejores decisiones en relación con el cuidado y cura de los pacientes de mane-

ra individual. El número de médicos que las utilizan es aún bastante reducido; ello, seguramente, por el escaso tiempo de que disponen, pues su aplicación, empezando desde cero, suele requerir una cantidad importante de tiempo. Sin embargo, con el actual avance de la informática, en algunos casos se ha reducido ese tiempo a unos pocos minutos, lo que ha de convertir esta herramienta en algo bastante atractivo. No cabe duda de la gran ayuda que pueden representar los Sistemas de Ayuda a la Decisión (SAD). Tres son las aplicaciones más interesantes en medicina: la *modelización cualitativa* del ciclo del AD, basada esencialmente en la construcción de una representación gráfica del problema; la *modelización cuantitativa* relacionada con la cuantificación de la incertidumbre en términos de probabilidades y de las preferencias mediante utilidades, y el *análisis de sensibilidad*, un aspecto necesario en cualquier modelo cuantitativo para su refinamiento y estudio de la robustez.

Las dos herramientas de representación gráfica de problemas de decisión más elaboradas y utilizadas actualmente en aplicaciones del AD son los árboles de decisión y los diagramas de influencia. Los *árboles de decisión*, cuyos antecedentes se encuentran en la teoría de juegos introducida por Von Neumann y Morgenstern en los años cuarenta y popularizados más tarde dentro del AD por Raiffa en los años setenta, constituyen una herramienta flexible y expresiva de representación y evaluación de problemas de decisión. Su representación gráfica se obtiene dibujándolos de izquierda a derecha, con los sucesos en orden de observación relativos a las decisiones. Así, un suceso observado por un decisor antes de tomar una decisión se dibuja a la izquierda de la decisión, mientras que un suceso que se observa después se dibujará a la derecha. En un árbol de decisión se consideran tres tipos de nodos: 1) *de decisión*, representados mediante cuadrados, de los que emergen arcos que representan las posibles decisiones que pueden tomarse en ese instante; 2) *de azar*, representados con círculos, cuyos arcos representan los estados posibles que se pueden dar en ese instante, y 3) *de valor o terminales*, representados con rectángulos, que indican la utilidad de las consecuencias asociadas a las sucesiones de decisiones y estados desde la raíz hasta ese nodo terminal. La representación completa del árbol se tiene una vez incluida en él la información cuantitativa; es decir, las probabilidades y utilidades que modelizan las creencias sobre la incertidumbre y las preferencias, respectivamente.

La figura 6 es un ejemplo de árbol de decisión que se refiere a un problema genérico de tipo médico: caso de un paciente que puede presentar una enfermedad (variable discreta binaria que puede tomar los valores Enf-SI y Enf-NO, según la padezca o no, respectivamente), que puede influir en su calidad de vida. La enfermedad se puede detectar mediante un test (su aplicación la indicaremos con Test-SÍ y, en otro caso, con Test-NO) cuya respuesta no es completamente fiable. Además, existe la posibilidad de someter al paciente a un tratamiento (va-



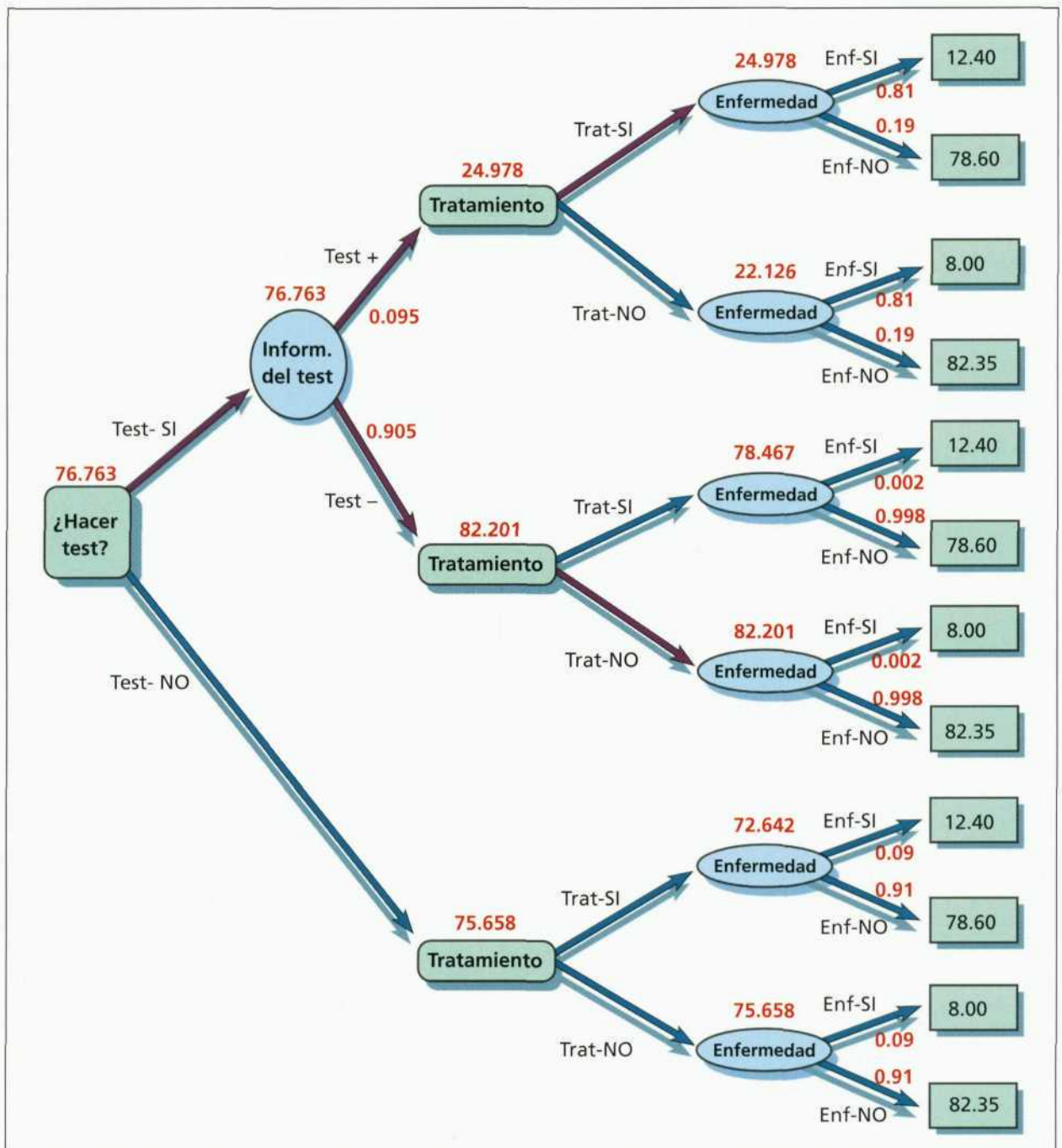


Fig. 6.— Árbol de decisión (tomado de: S. Ríos Insúa, *Análisis de decisión en medicina*; en: P. García Barreno, S. Ríos García y J. Girón González-Torre (eds.) *Toma de decisiones en ambientes profesionales*. Instituto de España, Madrid, 2000).

riable discreta binaria con valor Trat-SÍ cuando se aplica el tratamiento y Trat-NO, cuando no se aplica). Se presentan, por tanto, dos decisiones; la primera se refiere a si aplicar o no el test al paciente y la segunda a si tratarlo o no, una vez conocidos los resultados del test. El objetivo será aumentar el tiempo y la calidad de vida del paciente. El árbol se completa con las probabilidades sobre los arcos que emergen de los nodos de azar y las utilidades en los nodos terminales.

La evaluación de los árboles se lleva a cabo mediante el *método regresivo* de la programación dinámica, que consiste en partir de los nodos terminales y regresar obteniendo en cada paso la decisión que corresponde a la máxima utilidad esperada, para alcanzar, finalmente, la raíz del árbol con la solución deseada. En la figura 6 aparece sobre cada nodo la utilidad calculada en el proceso de evaluación del árbol, y la solución óptima viene marcada por las ramas del árbol en trazo más grueso. Tal solución corresponde-



ría a «realizar el test y, si da positivo, aplicar el tratamiento; pero si da negativo, no aplicarlo». El resultado: una esperanza de vida con calidad ajustada de 76,763 años.

A pesar de la capacidad descriptiva de los árboles de decisión, éstos se hacen demasiado complejos cuando aumenta el número de nodos de azar y/o de decisión. Cada nodo añadido al árbol expande su tamaño exponencialmente de manera que sólo pueden mostrarse al nivel de detalle problemas relativamente simples. Para superar esta objeción y otras, se desarrollaron los diagramas de influencia (DI, figura 7) en la mitad de la década de los años

setenta, como una representación formal de modelos matemáticos en un intento de superar los inconvenientes que presentaban los árboles de decisión. Formalmente, un DI es un grafo dirigido acíclico con tres tipos de nodos: 1) *de decisión*, representados mediante cuadrados y que proporcionan las alternativas de decisión bajo consideración; 2) *de azar*, dibujados mediante círculos que representan variables aleatorias o de azar, y 3) *de valor*, dibujados como un rombo que modelizan las utilidades esperadas. Los arcos representan relaciones entre pares de nodos y un arco entre dos nodos de azar indicará la existencia de una re-

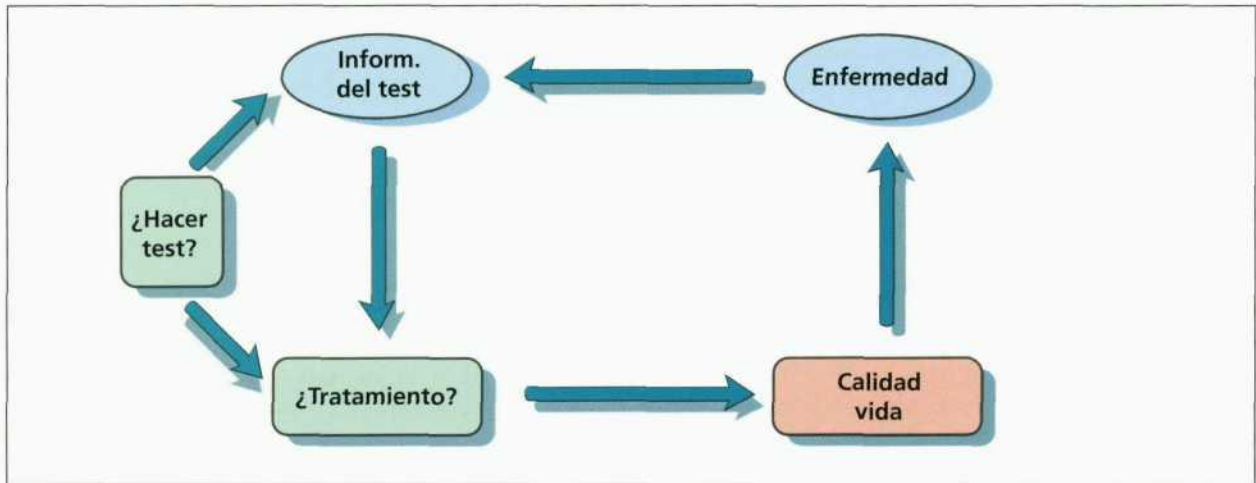


Fig. 7.— Diagrama de influencia (*idem*, fig. 2).

lación o dependencia probabilística entre los respectivos sucesos. Así, tendremos que el resultado del test (nodo de azar «inform. del test») dependerá de si el individuo padece la enfermedad (nodo de azar «enfermedad»). El sentido del arco, que puede invertirse en el proceso de evaluación y que, por tanto, no implica causalidad, determinará qué probabilidades serán asignadas como probabilidades condicionadas. La ausencia de un arco entre un par de nodos de azar indicará independencia, a veces denominada independencia condicional. Los arcos que apuntan a los nodos de azar o el arco de valor se denominan *arcos condicionales*.

En contraste con los árboles de decisión, en que la secuencia de los sucesos es obvia a partir de la estructura del árbol, un DI subyace sobre tipos específicos de arcos para representar la secuencia de sucesos. Así, un arco que incide en un nodo de decisión desde uno de azar indicará que el suceso se conocerá en el momento de tomar la decisión. En la figura 3, el arco desde el nodo de azar «inform. del test» al nodo de decisión «tratamiento?», indica que el decisor conoce el resultado del test en el momento de tomar la decisión relativa al tratamiento. Así, los arcos que apuntan a nodos de decisión se denominan *arcos de información*. Recíprocamente, la ausencia de un arco de un nodo de azar a uno de decisión indicará que el decisor no ha observado los resultados del nodo de azar cuan-

do toma la decisión. Por ejemplo, la no existencia de un arco desde el nodo de azar «enfermedad» al nodo de decisión «tratamiento?», indicará que el médico no conoce su estatus de enfermedad cuando decide sobre el posible tratamiento. También, un arco que va de un nodo de decisión a otro, como es el caso del existente entre el nodo «hacer test?» y el de «tratamiento?» indica que la decisión en el primero se toma previamente a la del segundo. Un arco de este tipo se denomina *de memoria*, para recordar que un decisor no olvidará las decisiones tomadas previamente. Con todo ello, el analista deberá especificar completamente el orden de las decisiones en el DI, y los arcos de memoria le permitirán indicar esta ordenación. En definitiva, la información asociada con un nodo quedará determinada por el tipo de nodo y por sus predecesores directos (figura 8).

Un caso particular de nodo de azar es el llamado *nodo determinista*, que es aquel que representa una variable cuyo valor es una función determinista de sus predecesores. Finalmente, está el nodo de valor que en la figura 3 es «calidad vida» y que contiene la información que se muestra en los nodos terminales del árbol de decisión. Los predecesores del nodo valor indicarán las decisiones y sucesos que afectan a la utilidad, que dependerán del modelo de utilidad considerado para el análisis. Los nodos de decisión y el nodo valor son los que distinguen un DI de una



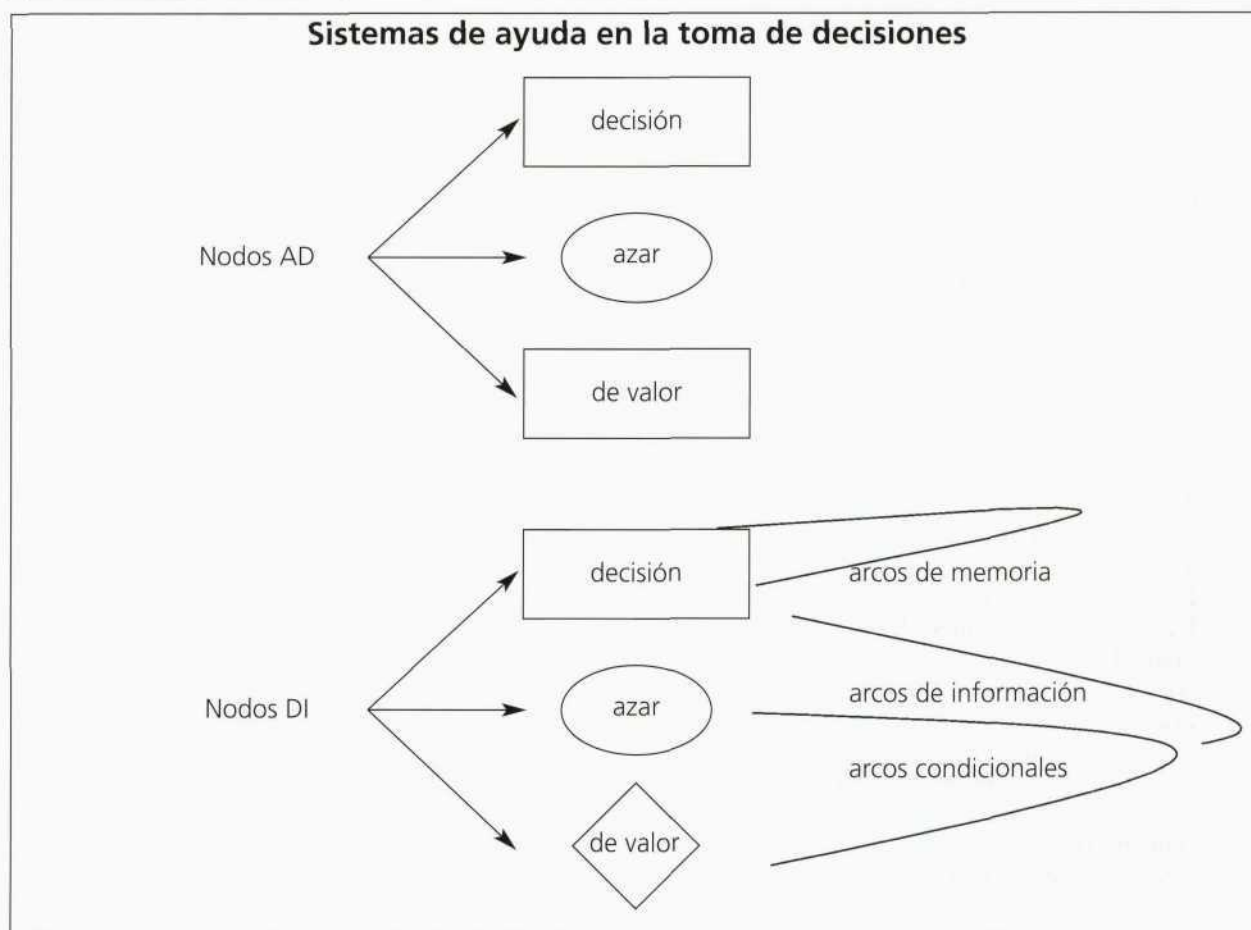


Fig. 8.— «Nodos» y «arcos» en los sistemas de ayuda a la decisión (*idem*, fig. 2).

*red de creencias* o *bayesiana* o *causal* que son DIs que sólo contienen nodos de azar y que se utilizan para llevar a cabo inferencias probabilísticas útiles en problemas tales como los de diagnóstico médica. La evaluación de los DIs se basa en la misma idea que los árboles de decisión, es decir, en operaciones de teorías de la probabilidad y de la utilidad esperada, pero aprovechando la estructura gráfica del diagrama para obtener ventajas computacionales.

La segunda aplicación de los Sistemas de Ayuda a la Decisión es la *modelización cuantitativa* de un problema de decisión, que se refiere a la cuantificación numérica de la incertidumbre inherente a los diferentes sucesos que aparecen en el modelo y a la asignación numérica de valores de los posibles resultados. Para la primera —cuantificación de la incertidumbre— se utilizan probabilidades que, se supone, son estimaciones cuantitativas de la verosimilitud de que ocurra un cierto resultado; para la segunda —asignación numérica de valores— se consideran utilidades que serán expresiones cuantitativas de la deseabilidad de tales resultados. La validez del AD dependerá en buena parte de la precisión de estas estimaciones numéricas. Para el caso de cuantificación de la incertidumbre se han desarrollado en época relativamente reciente enfoques alternativos a la probabilidad en un intento de

superar las posibles deficiencias de ésta, como la lógica difusa o la teoría de funciones de creencias de Dempster-Shafer.

El objetivo de la estimación de probabilidades en un árbol o en un DI es encontrar la estimación más precisa de la probabilidad de que ocurra cada suceso del modelo. Esto podría llevarse a cabo pidiendo al médico que expresara su grado de incertidumbre o certidumbre de un diagnóstico con palabras y, aunque puede resultarle más fácil que con números, tal planteamiento no está exento de notables dificultades. En todo caso, los modelos cuantitativos demandan números y, por ello, un enfoque alternativo a la utilización de palabras para expresar el grado de incertidumbre de un diagnóstico será utilizar números que representen la probabilidad de que el diagnóstico considerado sea el verdadero. Una probabilidad es un número entre 0 y 1 que expresa la verosimilitud de que ocurra un suceso. La utilización de probabilidades para expresar la incertidumbre de un diagnóstico tiene dos importantes ventajas: 1) facilita una comunicación mucho más precisa que con el intercambio de expresiones verbales, y 2) existen métodos para calcular los cambios que pudieran producirse en la verosimilitud de una enfermedad cuando se dispone de nueva información; por ejem-



plo, la proporcionada por el resultado de una prueba, como es la fórmula de Bayes, que debería considerarse como un principio fundamental subyacente a la práctica de la medicina.

Se plantea ahora cómo estimar la probabilidad de que esté presente una determinada enfermedad. Para estimar probabilidades, debe comenzarse por buscar la mejor información disponible mediante una investigación sistemática de la literatura existente en el tema de interés, evaluando la validez de sus resultados. En tal caso se sugieren tres enfoques básicos, que son:

1. *Estimación basada en la prevalencia de la enfermedad en otros pacientes con el mismo síndrome.* Para poder aplicar este enfoque será necesario disponer de estudios sobre prevalencia de enfermedades en pacientes con los mismos síndromes clínicos que el paciente en estudio.
2. *Aplicación de reglas de predicción clínicas.* Las reglas de predicción clínicas pueden ayudar a describir las deficiencias básicas que predicen una enfermedad y así ayudar a estimar la probabilidad de que el paciente la padezca. Tales reglas están basadas, típicamente, en el análisis estadístico de datos.
3. *Estimación subjetiva.* Se basa en el conocimiento y experiencia del médico o grupo de médicos con grupos similares de pacientes y se estima la probabilidad como una creencia personal de la verosimilitud de la enfermedad en consideración.

Las estimaciones vendrán dadas por un único número, en cuyo caso se hablará de estimación precisa de una probabilidad. Sin embargo, este planteamiento podría ser demasiado exigente, pues, de hecho, en muchas ocasiones existe incertidumbre sobre la mejor estimación (precisa) para algunas probabilidades, en cuyo caso la estimación vendría dada por un recorrido o intervalo, teniéndose así lo que se denomina una estimación imprecisa. Frente a los tradicionales modelos precisos, recientemente se han comenzado a considerar modelos imprecisos.

La asignación final en la construcción de un modelo de decisión se refiere a la asignación de valores cuantitativos a las consecuencias o resultados de los tratamientos —*estimación de utilidades*— y que aparecen al final de cada rama del árbol de decisión o en el nodo de valor del DI. Tales valores pueden expresarse en diferentes unidades como años de vida, calidad de vida ajustada en años o simplemente utilidades. La forma más simple de un modelo de decisión consistiría en que sólo tuviera dos resultados posibles (por ejemplo, vivir o morir, contraer una enfermedad o estar sano...) y en tales circunstancias se conviene en asignar la utilidad 1 (o bien 10 o 100) al mejor resultado y el 0 al peor. Sin embargo, las situaciones que se suelen presentar son más complicadas, ya que la mayoría de los problemas de decisión tienen más de dos resultados.

Una *utilidad* es una cuantificación de las preferencias relativas del decisor por un resultado que se suele medir me-

dianete la asignación de un único valor entre 0 y 1, y que puede incorporar actitudes frente al riesgo y duración de vida. Las utilidades de los distintos resultados se asignan relativas a dos resultados extremos que se denominan resultados de referencia y que corresponden al mejor, cuya utilidad será 1, y al peor, cuya asignación de utilidad será 0. Los procedimientos de asignación de utilidades son variados y entre ellos pueden considerarse:

1. Asignación arbitraria de valores basados en el juicio de un experto o de varios expertos que alcancen un consenso.
2. Búsqueda en la literatura relevante de utilidades asignadas en problemas similares.
3. Medida directa de valores sobre sujetos apropiados utilizando métodos válidos y fiables.

La teoría de la utilidad ofrece variadas técnicas o procedimientos para elicitar las preferencias individuales de resultados más o menos complejos bajo incertidumbre.

La medida de las consecuencias de un tratamiento como la reducción en la mortalidad puede ser importante a la hora de decidir si llevar a cabo una operación o comenzar un tratamiento. Sin embargo, no responde a una cuestión importante para muchos pacientes como es cuánto esperan vivir si se comienza el tratamiento. Una forma de responder a ello es en términos del promedio de esperanza de vida una vez comenzado el tratamiento, que tiene una relación sencilla con la mortalidad anual en los pacientes sometidos al tratamiento en consideración. Aunque la esperanza de vida es una medida útil del resultado del tratamiento, tiene el inconveniente de que asigna los mismos valores en años para un estado perfecto de salud que cuando ésta es deficiente. Parece claro que muchas personas dirían que un año bajo tratamiento parcial de una enfermedad no es equivalente a un año en perfecto estado. La solución a este problema es considerar el ajuste de la esperanza de vida con la calidad de vida que sufre durante un año con un estado pobre de salud (QALE = *quality-adjusted life expectancy*).

Una situación de mayor dificultad se presenta en problemas en que los resultados consisten en combinaciones de diferentes estados de salud. En ese caso, la asignación de utilidad a los resultados resulta muy difícil y hay que recurrir a la asignación de utilidades a cada estado o parte del resultado para posteriormente combinarlos en algún formato conveniente y tener así la utilidad global. Esto corresponde a la llamada utilidad multiatributo, en que hay que contrastar ciertas condiciones de independencia para determinar cuál será la forma de la utilidad global apropiada (aditiva, multiplicativa...) al problema en estudio. Sirvan de ejemplo dos SADs basados en el enfoque del Análisis de Decisiones que se están desarrollando conjuntamente entre el Grupo de Análisis de Decisiones de la UPM y el Hospital General Universitario Gregorio Marañón. El primero de ellos, denominado IctNeo, se refiere a un problema bastante frecuente, como es el de la



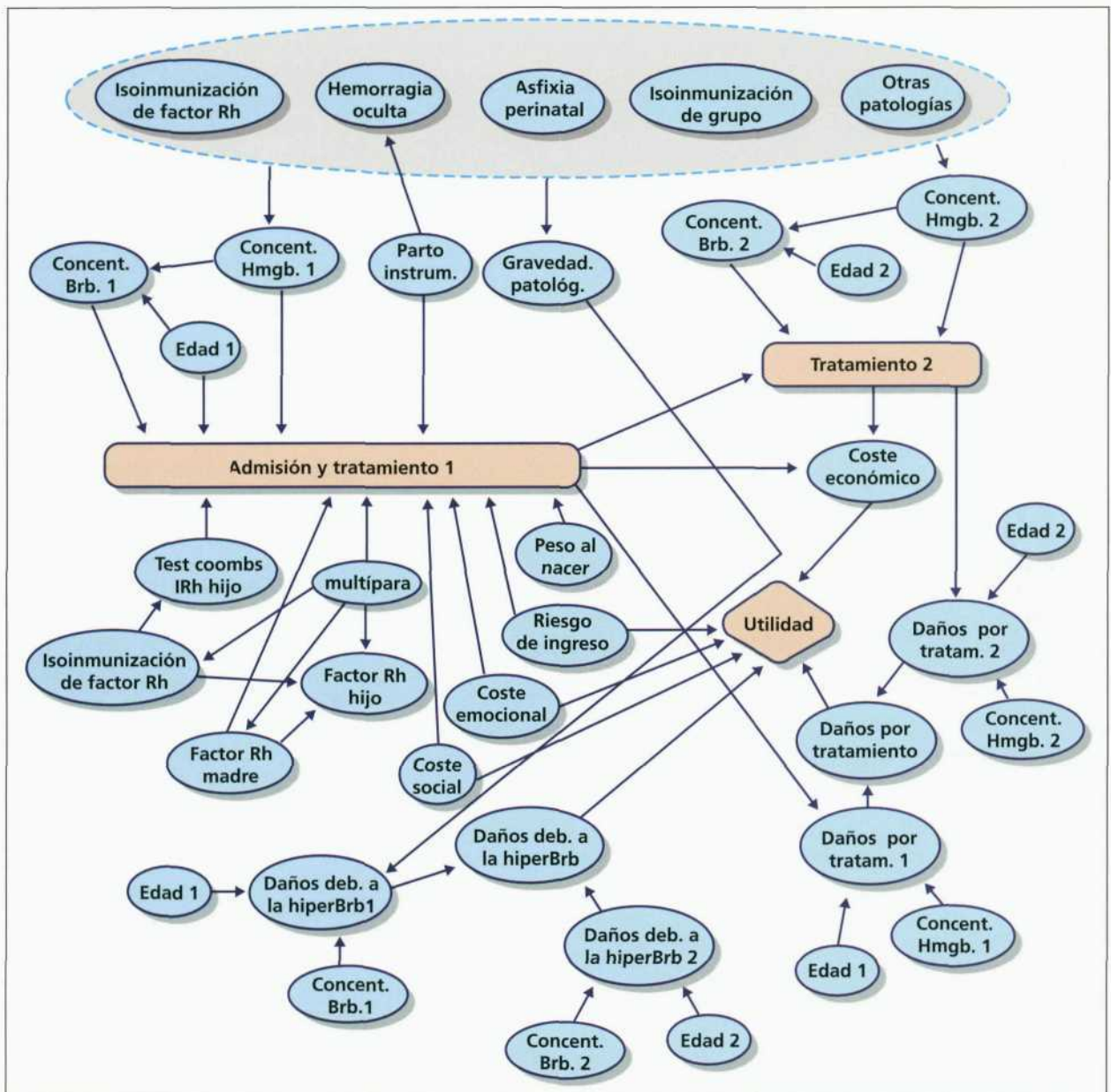


Fig. 9.— Diagrama de influencia para IctNeo: ictericia neonatal (*idem*, fig. 4).

gestión de la ictericia neonatal y está modelizado como un DI con una importante complejidad (figura 9). El segundo sistema, en la actualidad en fase de construcción, trata sobre el problema de decisión relativo a la aplicación de oxigenación extracorpórea por membrana a neonatos. La metodología básica es analítica e incluye diversos factores inciertos y decisiones para el control de su aplicación a partir de las utilidades esperadas de posibles tratamientos (figura 10).

#### Cirugía integrada por computadora

Un tema relevante es la sinergia que pueda lograrse entre los métodos computacionales para la planificación pre-

quirúrgica y la mejor capacitación para ejecutar los planes previstos. Para que los sistemas computacionales tengan valor es esencial que el cirujano sea capaz de llevar a cabo la estrategia planificada; esto es, deben ofrecer un programa de simulación cualitativa preoperatoria que posibilite al cirujano ensayar una y otra vez. Ello, a efectos de que lleve los resultados al quirófano o los almacene en su cabeza. La utilidad de tal simulación descansa en que el sistema permita el perfeccionamiento quirúrgico clínico, proporcionando al cirujano un dispositivo interactivo en tiempo real. Si el planteamiento exige información cuantitativa —forma y posición de un tumor o posiciones y orientaciones de los fragmentos óseos en una osteosíntesis—, el objetivo será conseguir la precisión geométrica intraoperatoria.



Como en cualquier campo técnico que todavía no está bien estructurado, a menudo existe cierta redundancia entre los conceptos que lo componen y las subdisciplinas que lo integran. No hay acuerdo sobre cómo debe denominarse: cirugía asistida por computadora, quírobótica dirigida por imagen, robótica médica, cibercirugía, medicina integrada por computadora, cirugía por informatización intensiva o cirugía integrada por computadora. La última denominación enfatiza la integración de planteamiento y análisis prequirúrgicos, de sistemas de ejecución quirúrgica basados en computadora y de seguimiento y control de calidad posquirúrgicos. Sin embargo, la denominación es menos importante que la realidad emergente de estos nuevos sistemas.

La estructura arquitectónica, compleja, de estos sistemas contempla:

1. Una base de datos unificada que contiene esencialmente toda la información disponible sobre el paciente, principalmente imágenes médicas.
2. Potentes sistemas de planificación prequirúrgica y análisis posquirúrgico en los que un elemento decisivo es la modelización tridimensional de la anatomía del paciente.
3. Sistemas robóticos intraoperatorios que asistan al equipo de cirujanos en la realización del procedi-

miento planificado y que ayuden al cirujano en la manipulación de los instrumentos.

4. Sistemas de integración de la realidad virtual de los modelos preoperatorios con la realidad actual del paciente en la mesa de operaciones.
5. Sistemas interfásicos que permitan la visualización en tiempo real de la integración virtual-actual indicada (figura 11).

Las bases de la imagen tridimensional las sentó Allan M. Cormack (figura 13), un físico que, casualmente, se topó con la imagen radiológica clínica. Cormack abordó un problema que creyó debería estar resuelto: la reconstrucción de la imagen interna de un cuerpo no homogéneo a partir de los coeficientes de atenuación de sus diferentes componentes, registrados en la superficie de ese cuerpo. El problema era matemático, de acuerdo con el esquema de la figura 12. Si un fino haz de radiación de intensidad  $I_0$  incide sobre un cuerpo y la intensidad emergente es  $I$ , es medible la cantidad  $g = \ln(I_0 / I) = \int_L f ds$ , donde  $f$  es el coeficiente de absorción variable a lo largo de la línea  $L$ . Si  $f$  es una función bidimensional y se conoce  $g$  para todas las líneas que interseccionen el cuerpo, la cuestión es: ¿puede determinarse  $f$  si se conoce  $g$ ? Comenta Cormack que tal problema es típico del siglo XIX, pero que no encontró publicada la solución; pasaron ca-

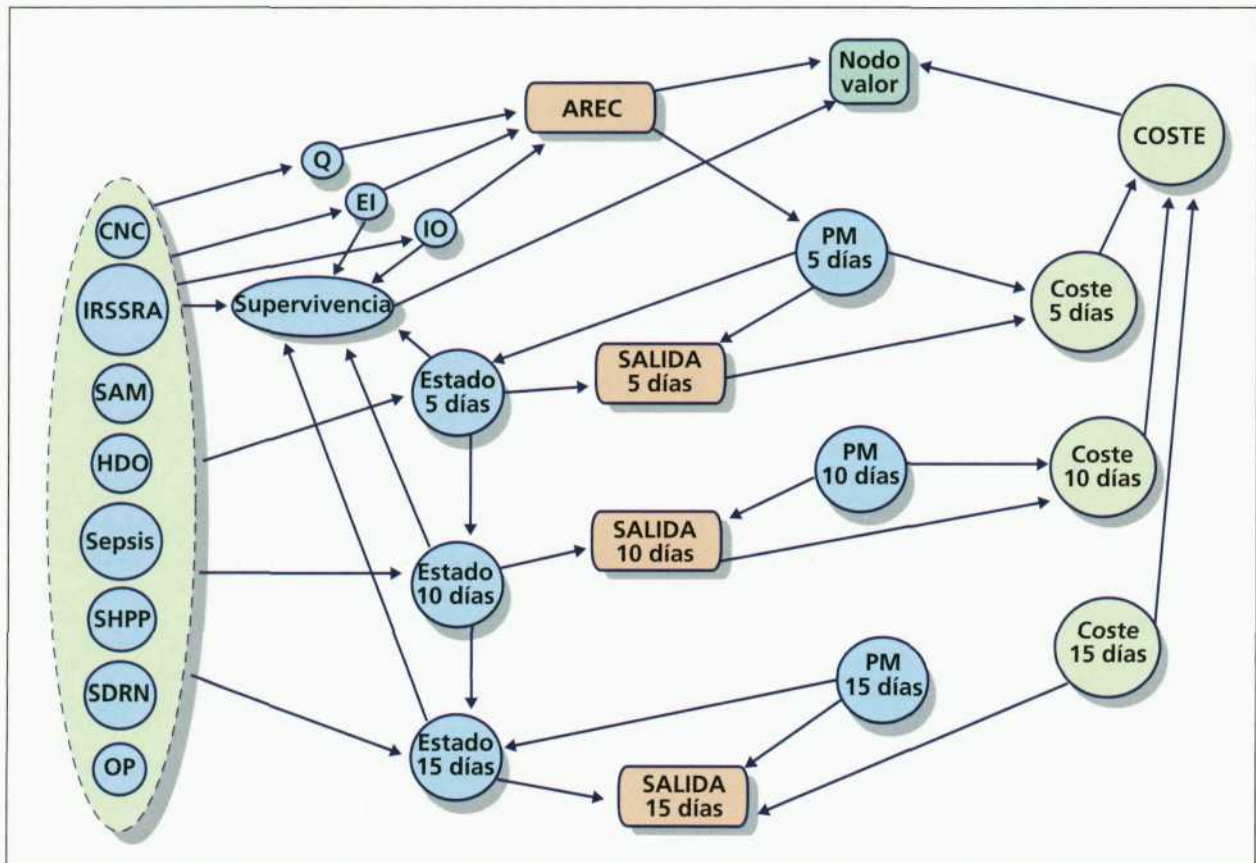


Fig. 10.— Diagrama de influencia para AREC: asistencia respiratoria extracorpórea (*idem*, fig. 4).



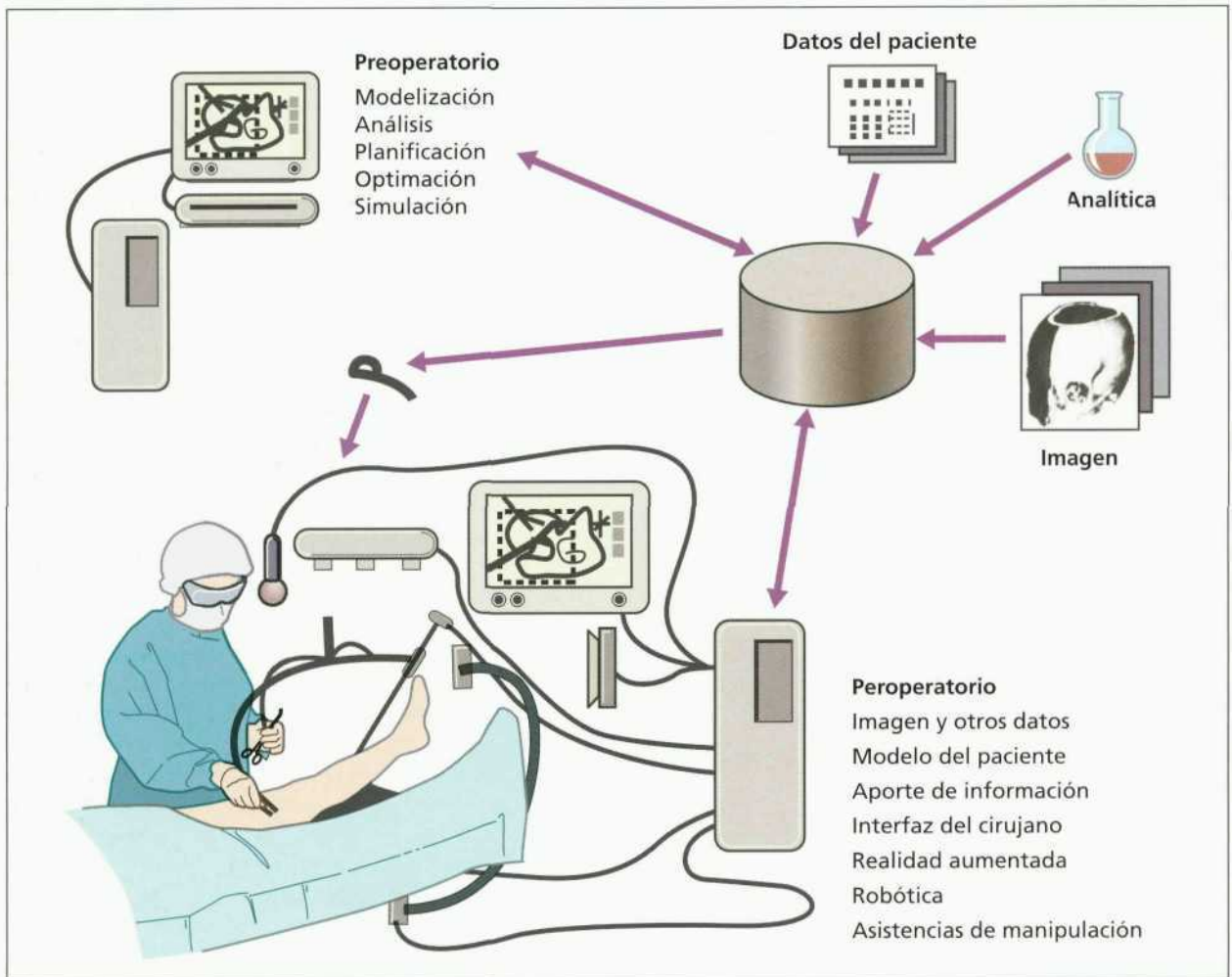


Fig. 11.- Arquitectura de un sistema de cirugía integrada por computadora (modificado de: R. H. Taylor, S. Lavallée, G. C. Burdea y R. Mösges (eds.) *Computer-Integrated Surgery (CIS). Technology and Clinical Application*. The MIT Press, Cambridge, Mass., 1996).

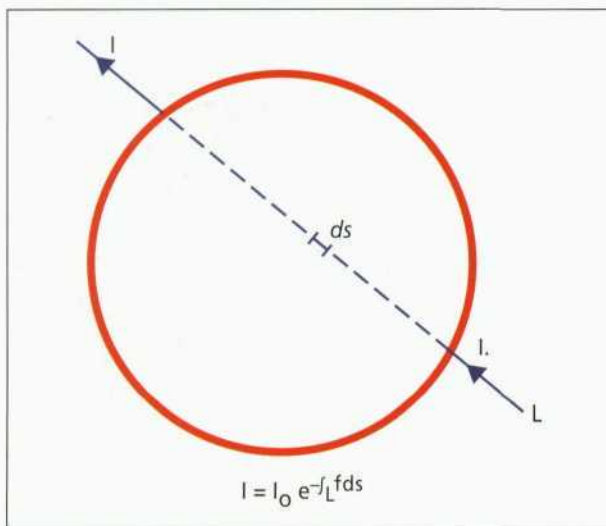


Fig. 12.- Dibujo sobre el cálculo del coeficiente de atenuación de un haz de rayos gamma al atravesar un cuerpo no homogéneo (tomado de: A. M. Cormack, *Early two-dimensional reconstruction and recent topics stemming from it* - Discurso de premio Nobel, 8 de diciembre de 1979).

torce años hasta que se dio cuenta de que Radon había resuelto el problema en 1917; utilizando sus herramientas —integrales lineales—, la solución apareció sin dificultad para objetos con simetría circular, en los que  $f=f(r)$ , siendo  $r$  el radio. La solución vino a través de la ecuación de Abel, conocida desde 1825:

$$f(r) = -\frac{d}{dr} \left[ \frac{r}{\pi} \int_r^\infty \frac{g(s) ds}{s \sqrt{s^2 - r^2}} \right] = -\frac{dl(r)}{dr}$$

Comenta Cormack que las herramientas habían sido utilizadas en estadística, radioastronomía, microscopía electrónica y óptica. Los tomogramas realizados mostraban que podía utilizarse un equipamiento simple, y que podían detectarse con facilidad diferencias de densidad del 0,5 %. A partir de entonces, el refinamiento matemático y los avances en computación han hecho posible una imagen médica cuasi en tiempo real que abre las puertas a posibilidades ilimitadas.





Fig. 13.— Allan M. Cormack (Johannesburgo, República Sudafricana, 1924).

La integración de información a partir de múltiples fuentes pre e intraoperatorias, especialmente de imagen, es crucial para que la información se utilice de manera adecuada en un sistema de cirugía integrada por computadora, pues la calidad de la información afecta la calidad quirúrgica. La imagen tridimensional en medicina involucra visualización —proceso mediante el cual se puede representar información estructural tridimensional sobre una pantalla de ordenador a un observador—; manipulación —cómo pueden modificarse tales estructuras—, y análisis —cómo pueden cuantificarse— de la información estructural capturada en imágenes digitales 3D. Las herramientas matemáticas que sustentan la imagen tridimensional (figura 15 y tabla I) se refieren a diferentes técnicas de transformaciones de imagen para visualización de volúmenes; técnicas de segmentación de objetos complejos tridimensionales; técnicas de registro de toda la información disponible y su modelación dimensional, y herramientas de representación en tiempo real (figura 14).

La medicina virtual es un aspecto fascinante de la realidad virtual. Un primer paso hacia las posibilidades venideras lo representa un atlas anatómico en CD-ROM; por su parte, un cuerpo humano digitalizado está a punto de ser vertido en la red de fibra óptica de las universidades americanas. Algo más futurista es un modelo 3D de cerebro, loncheable, que han desarrollado un hospital de Boston y General Electric; con la ayuda de unas gafas es-

tereoscópicas y la de un ratón puede diseccionarse tal cerebro como si se tratara de una preparación anatómica en la sala de disección. Se necesitan otros dos aditamentos para simular un verdadero cuerpo virtual: un dispositivo de inmersión en la realidad virtual (un casco especial, *Head-mounted Display*, HMD) y unos guantes activos, y un modelo quinemático de las partes corporales.

Un residente en cirugía que se ejercita en cadáveres reales no puede repetir un procedimiento quirúrgico si se equivoca; los órganos no pueden reconstruirse una vez dañados. Además, la curva de aprendizaje de un especialista continúa durante muchos años tras lograr su titulación; se necesitan varios cientos de intervenciones *in vivo* para lograr una eficacia comprobada. Una alternativa es que los futuros cirujanos se entrenen de manera similar a como lo hacen los pilotos de aeronaves. La investigación de simuladores corporales para cirugía —algo parecido a los simuladores virtuales de vuelo— ha dado sus pasos iniciales; existen en fase experimental una pierna virtual para entrenamiento en traumatología y un cuerpo virtual para cirugía abdominal. En el abdomen virtual se encuentran todas las vísceras y en el quirófano, también virtual, todo el instrumental necesario para la laparotomía y la intervención programada. El cirujano, enfundado en su casco de inmersión virtual y sus guantes activos, puede repetir tantas veces como desee la intervención elegida; sintiendo en sus manos la impresión que produce el bisturí cuando corta el tejido, y viendo imágenes compuestas que le permitan valorar lo que hay detrás de la sangre y de las superficies opacas. ¿Cuánto tiempo llevará que esa visión madure?

Por su parte, la telecirugía pretende conseguir clones virtuales de pacientes; el cirujano operaría en el replicante y sus delicados movimientos serían reproducidos, a distancia, por un robot que los repetiría, fielmente, en el cuerpo real del paciente. Desde luego que este sueño no es realidad. En particular, la integración de tales sistemas repre-

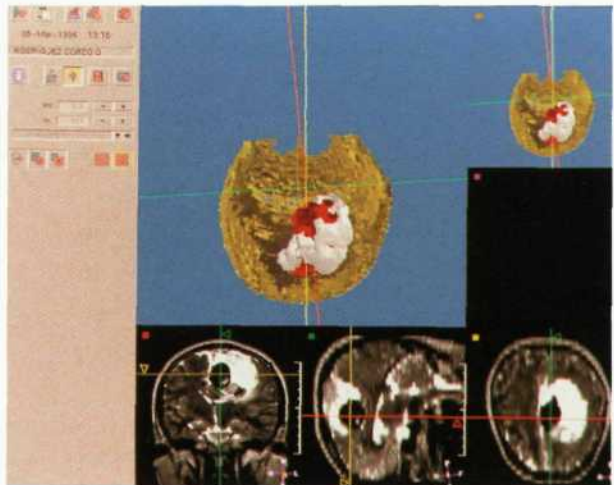
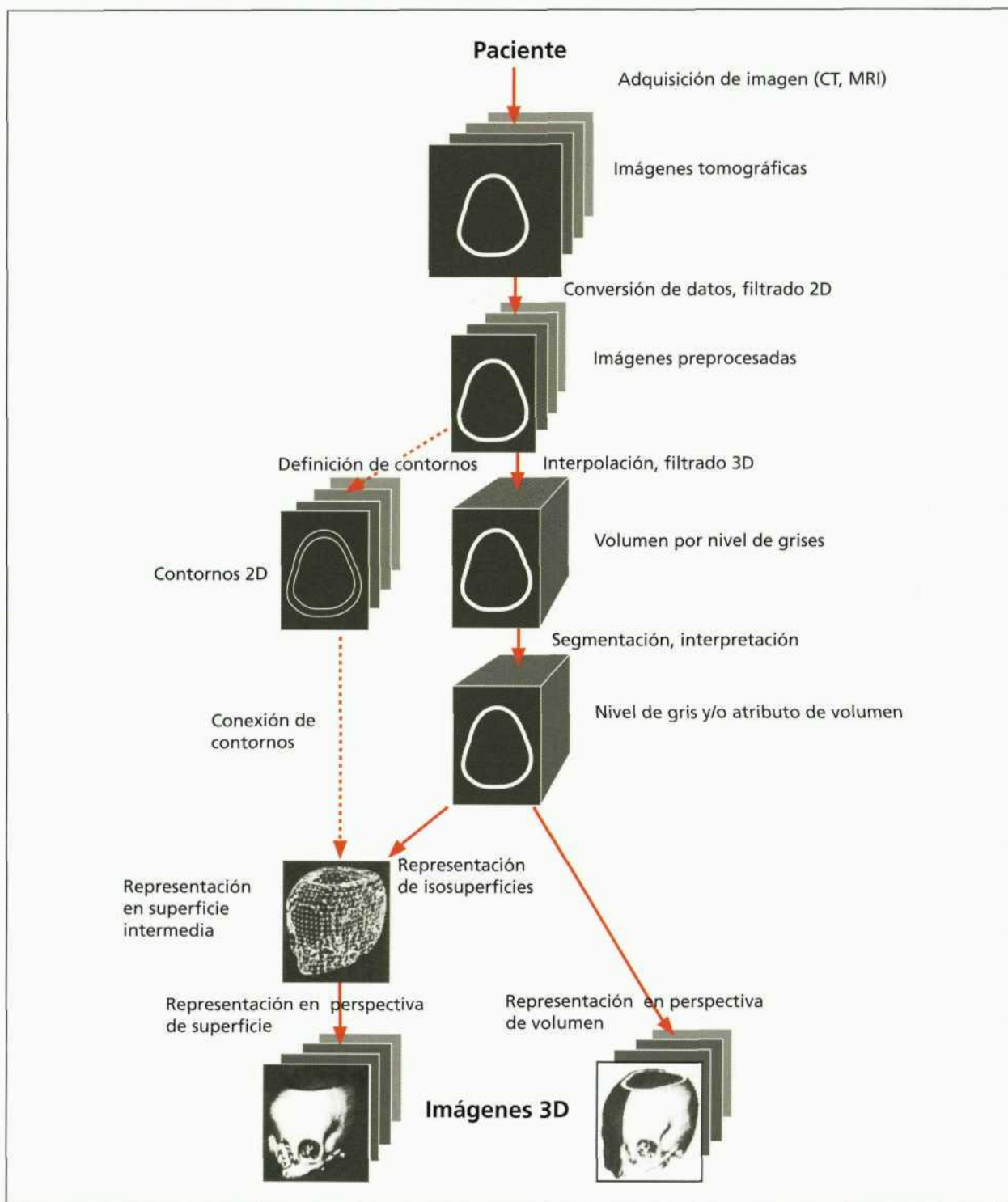


Fig. 14.— Imagen 3D (por M. Desco. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid).





**Fig. 15.**— Cadena de la imagen 3D (modificado de: R. H. Taylor, S. Lavallée, G. C. Burdea y R. Mösges (eds.) *Computer-Integrated Surgery (CIS). Technology and Clinical Application*. The MIT Press, Cambridge, Mass., 1996).

sentará un serio reto, incluso cuando cada uno de ellos esté plenamente desarrollado, y todo ello requiere una potencia de computación, hoy, lejana. Ayer, las computadoras más rápidas podían realizar cientos de operaciones por segundo; hoy, la velocidad de computación se mide en MIPS, mi-

llones de instrucciones por segundo; pero los sistemas de realidad virtual se desayunan con MIPS. El futuro exige, no ya los gigaflops (miles de millones de operaciones por segundo) ya al alcance de la mano, sino los teraflops del mañana. Un teraflop son  $10^{12}$  (un billón) operaciones por



**Tabla I. Aplicaciones matemáticas en procesamiento de imagen**

Adquisición
transformada de Fourier
transformada de Radon
Conversión de datos, filtrado
filtrado adaptativo
filtrado lineal (operaciones de convolución)
filtrado no lineal (difusión anisotrópica)
filtrado ondicular ( <i>wavelet</i> )
restauración bayesiana
Interpolación, filtrado 3D
lineal, trilineal, cúbica, en espacio de Fourier
funciones polinómicas ( <i>splines</i> )
Segmentación
clásica (umbralización, crecimiento de regiones)
estadística (algoritmo de similitud, campos de Markov)
multiespectral
clasificación bayesiana
morfología matemática
lógica difusa
redes neuronales
contornos activos y modelos deformables
Registro multimodalidad
ajuste por puntos ( <i>singular values decomposition</i> , SVD)
ajuste por superficies
volumétrico
Proyección ( <i>rendering</i> )
triangulación de Delauney
diagramas de Voronoi
algoritmos <i>Marching cubes</i>
modelos de iluminación

Herramientas matemáticas utilizadas o que se pueden utilizar, en la generación y en el tratamiento de la imagen médica. Los métodos utilizados corresponden, en términos generales, a: 1) Análisis funcional: análisis armónico, Fourier, ondículas (*wavelet*), etc. 2) Álgebra lineal: cálculo matricial, ecuaciones lineales y no lineales, espacios vectoriales, factorización, inversión de matrices, valores singulares, etc. 3) Análisis numérico: optimización lineal y no lineal (simplex, máxima pendiente, *quasi-Newton*). 4) Estadística: estimación bayesiana, estimación de máxima verosimilitud (*clustering*), multivariadas, modelos lineales generalizados, campos de Markov (*Markov-random fields*). 5) Geometría: B-splines, coordenadas homogéneas, curvas de Bézier, proyección.

segundo; sueño a punto de concretarse. En particular, la integración de tales sistemas representará un serio reto incluso cuando cada uno de ellos esté plenamente desarrollado. Tales retos no son sólo técnicos; los conceptuales y los relacionados con las competencias de las actuales especialidades serán más difíciles de derribar.

## DINÁMICA NO LINEAL EN MEDICINA

La teoría de dinámica de sistemas es una rama de las matemáticas que incorpora elementos de las teorías de ecuaciones diferenciales y del control no lineal y de la topología. Un elemento de la teoría es la utilización de las matemáticas para reconstruir el sistema que genera una señal observable, lo que contrasta con los procedimientos estándar de análisis de esas señales, que se ocupan, únicamente, de la propia señal. La caracterización dinámica

de la actividad eléctrica cerebral, el estudio de las arritmias cardíacas, el envejecimiento, las epidemias o el carácter caótico de la «normalidad» fisiológica, son algunos ejemplos de la aplicación médica del caos.

La molécula inmortal de nuestro organismo es el ADN, y como tal representa la contestación reduccionista a la vieja pregunta: ¿dónde estabas antes de que tu abuela naciera? La continuidad y capacidad de una secuencia del ADN para reciclarse a través de sucesivas generaciones y adaptarse y evolucionar en un sistema humano complejo que es capaz de construir rascacielos y navegar por el espacio, representa una proeza de gestión molecular. Sólo una mínima cantidad de ADN pone en marcha el proceso de autoorganización molecular que resulta en tal complejidad biológica. Muchas complejidades biológicas como la creatividad humana no parece que se hayan desarrollado durante la evolución de una manera continua o lineal, sino que exhiben un desarrollo restrictivo tipo *todo-o-nada* que puede ser mejor explicado por una rama de las matemáticas denominada dinámica no lineal, que incluye el estudio del caos. Los cambios abruptos que caracterizan los sistemas no lineales se denominan propiedades emergentes. Por ejemplo, el registro de la actividad eléctrica cerebral exhibe una dinámica no lineal: miles de millones de neuronas interaccionan mediante billones de comunicaciones célula-célula para formar un sistema colectivo que emerge como algo más que la suma de sus neuronas componentes. Esas interacciones neuronales autoorganizadas en el cerebro responden a su entorno y forman redes neurales dinámicas que, colectivamente, almacenan, procesan y recuperan vastas cantidades de información en un proceso que denominamos conciencia y creatividad. ¿Qué tipo de análisis se requiere para explicar el desarrollo de esa propiedad única como la creatividad? El conocimiento de la secuencia del genoma humano es sólo una parte para la comprensión de la naturaleza humana, que no será completa sin algún análisis adicional sobre el proceso de autoorganización. La dinámica no lineal, incluida la teoría del caos, emerge como una nueva forma de análisis para estudiar los sistemas biológicos complejos como el cerebro, el corazón, las epidemias o el cáncer.

La comprensión de esas propiedades biológicas emergentes la proporcionan descripciones matemáticas de cómo las unidades individuales, que son relativamente independientes, pueden conectar y modular su estado de interacción con otras unidades. Esas interacciones se autoorganizan en una red interactiva y con capacidad de adaptación al medio; una red que posee nuevas propiedades colectivas que no resultan de la suma de los componentes individuales. Si las interacciones entre las unidades individuales son demasiado fuertes, la red es ordenada y rígida y su capacidad para responder a cambios ambientales contiene poca diversidad de opciones. Si las interacciones entre los componentes de la red son muy débiles, el sistema tiende a dispersarse y presenta un comportamiento desorganizado a causa de la escasa retroalimentación entre las unidades. Las variaciones dinámicas en el grado de



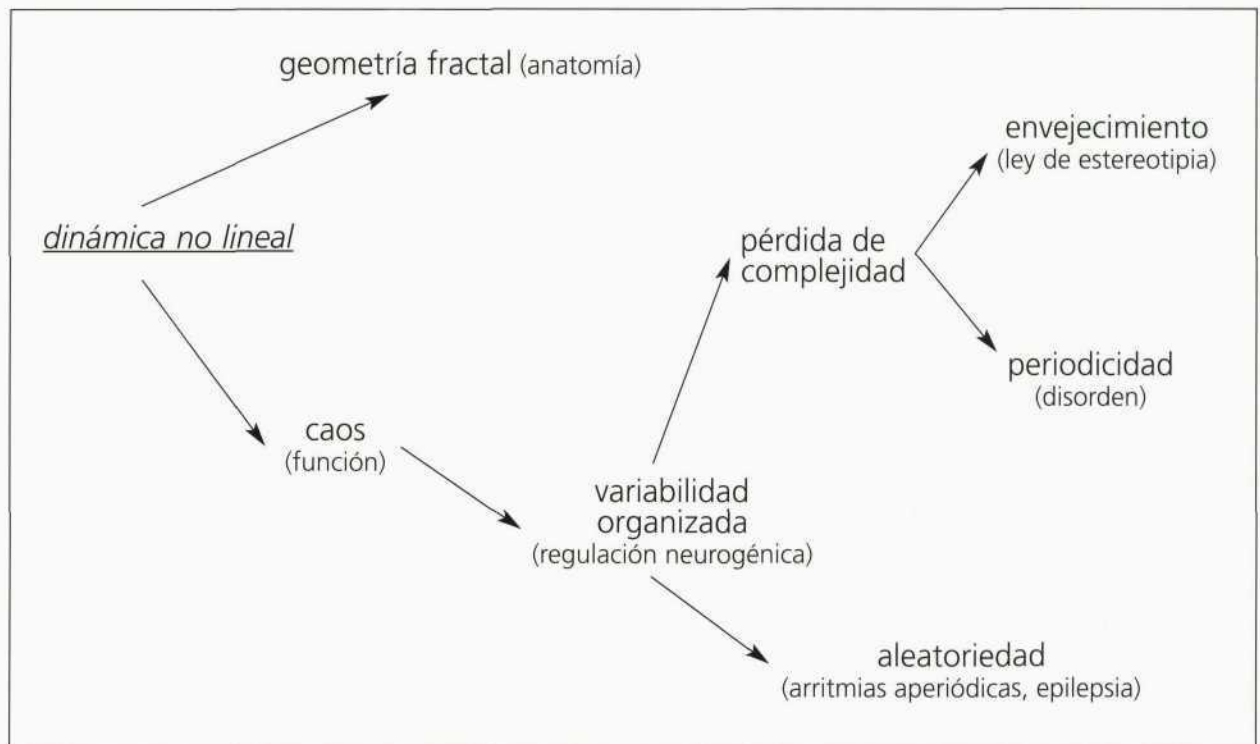


Fig. 16.— Aspectos de la dinámica no lineal en medicina.

interacción entre las unidades individuales dan diversidad a la red colectiva que, a su vez, proporcionan al sistema la plasticidad necesaria para adaptarse a las continuas situaciones cambiantes del medio.

### Por el filo del caos

Los sistemas vivos suelen evolucionar hacia un compromiso entre el orden y la aleatoriedad, por lo que suelen caminar por el filo del caos (figura 16). Se ha señalado al caos (una forma de orden disfrazado de desorden) como el responsable de la diversidad y de la plasticidad de las respuestas de las unidades autoorganizadas; plasticidad que proporciona a los sistemas adaptativos complejos una ventajosa eficacia. Caos es un nombre inexacto, porque un sistema caótico no está causado por acontecimientos desordenados completamente aleatorios, sino que presenta un orden oculto tras un desorden aparente. El caos exhibe determinismo porque el comportamiento del sistema está gobernado por simples reglas de interacción. Por su parte, los sistemas caóticos son extraordinariamente sensibles a las condiciones iniciales; en las ecuaciones matemáticas que exhiben caos, las diferencias más sutiles en los puntos de partida se magnifican con el ciclamiento o la iteración del sistema, dando lugar a soluciones finales muy diferentes. La marcada sensibilidad de los sistemas caóticos a las condiciones iniciales de partida pueden conducir a tal diversidad de soluciones finales que simulan la aleatoriedad de los mismos.

El análisis matemático de tales sistemas proporciona valores imprevisibles, aunque todos ellos, cuando se extrapolan, se confinan alrededor de una línea definida o atractor. Este atractor define los límites del valor de un sistema caótico, y aunque aparece en las series temporales como fluctuante, aleatorio e imprevisible, de hecho es un valor determinado. Los sistemas caóticos se caracterizan por dinámicas no lineales, produciendo su representación elaborados patrones fractales.

La alteración de la naturaleza caótica de un sistema biológico puede perturbar su eficacia biológica como se ha propuesto para el fracaso cardíaco crónico y durante las crisis epilépticas. Frente al comportamiento aceptado, las nuevas estrategias de aproximación a la fisiología cardíaca sugieren que los ritmos sinusales en el corazón adulto sano no son estrictamente regulares, sino que expresan una compleja variabilidad consistente con retroalimentación no lineal y, posiblemente, caos. Más aún, tal variabilidad parece que se reduce de manera significativa o incluso desaparece en determinadas cardiopatías y en la vejez, situaciones donde ritmos más simples y en ocasiones cíclicos tienden a predominar. Puede hipotetizarse que en el adulto sano, la dinámica de tipo caótico emerge de la retroalimentación no lineal creada por la interacción de las señales simpática y parasimpática —sistema nervioso autónomo— sobre el nodo sinusal. De acuerdo con esta hipótesis, determinadas cardiopatías podrían asociarse con una pérdida de adaptabilidad y del control por retroalimentación (figura 17).



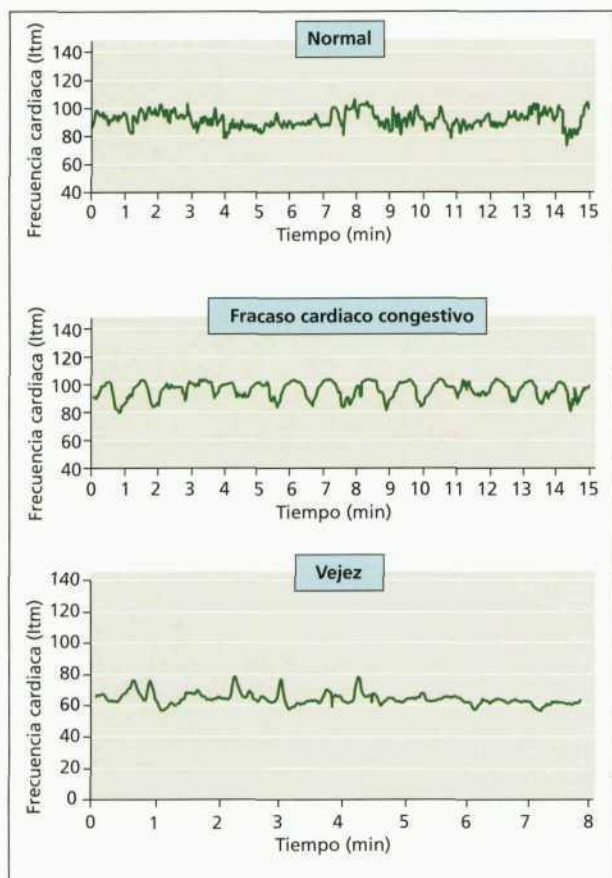


Fig. 17.—Dinámica de la frecuencia cardíaca (ltm: latidos/min). «Aleatoriedad» y complejidad normales versus periodicidad (patología: cardiopatía) y pérdida de complejidad (envejecimiento).

Estudios recientes sobre la variabilidad espectral del ritmo sinusal cardíaco señalan que el control por retroalimentación no está completamente desarrollado en los recién nacidos; ello es debido a un retardo de la maduración de la influencia parasimpática. Otros trabajos indican que la variabilidad del ritmo cardíaco se incrementa durante los tres primeros días de vida en recién nacidos prematuros (entre 27 y 32 semanas de gestación) con respiración espontánea. Dado que el control por retroalimentación no debe manifestarse plenamente hasta el final de la gestación, pudiera proponerse que estudios secuenciales de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en el periodo neonatal podría revelar el desarrollo del control mediante retroalimentación y la dinámica de tipo caótico. Estudios en situación de muerte cerebral, prematuridad y tratamiento con fármacos que actúan sobre el sistema nervioso autónomo (atropina, un parasimpaticolítico), sugieren que los prematuros humanos no presentan cardiarritmicidad no lineal y que la transición hacia la caoticidad rítmica ocurre durante el tiempo de rápida maduración del sistema nervioso autónomo (figura 18): «regulación neurógena del caos».

Los casos descritos de la prematuridad e inmadurez fisiológica y el envejecimiento son ejemplos en los que el «filo del caos» se desplaza hacia la pérdida de complejidad, ha-

cia la ritmicidad o la periodicidad; el otro lado de la frontera mira hacia los comportamientos aleatorios y, en este lado, se sitúan determinados tipos de arritmias (figura 19). Esto es importante porque la identificación de un fenómeno como caótico puede sugerir nuevas estrategias terapéuticas. La postura clásica para tratar con un sistema caótico fue el desarrollo de modelos del sistema lo suficientemente detallados para identificar los parámetros claves y, luego, cambiar tales parámetros para sacar al sistema del régimen caótico. Sin embargo, esta estrategia se limita a sistemas para los que se conoce el modelo y que no muestran cambios paramétricos irreversibles.

Otra estrategia no intenta sacar el sistema del régimen caótico, sino que utiliza el caos para controlar el sistema. La clave de esta aproximación estriba en el hecho de que el movimiento caótico incluye un número infinito de mo-

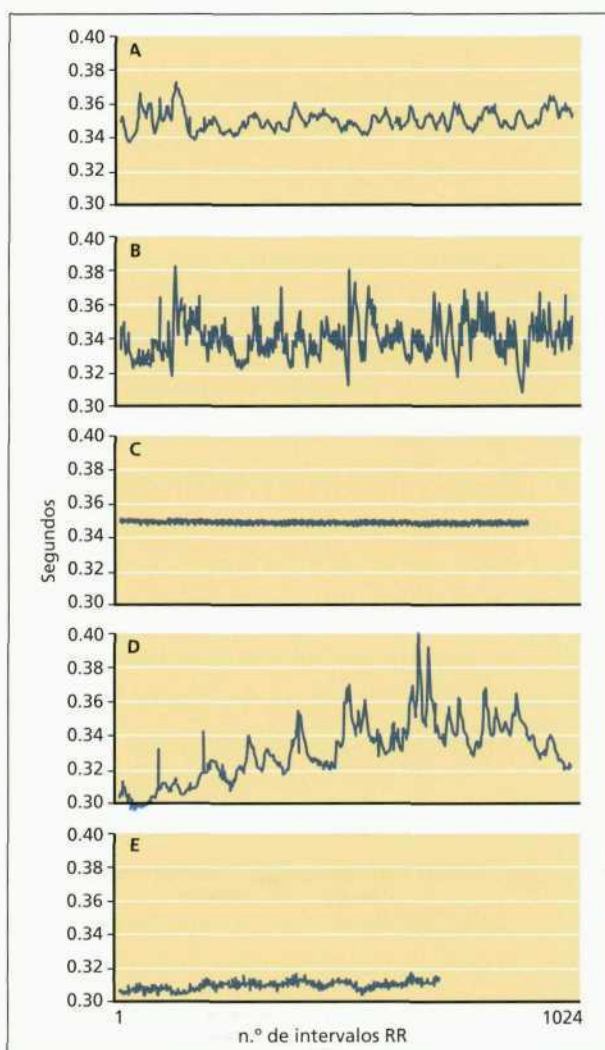
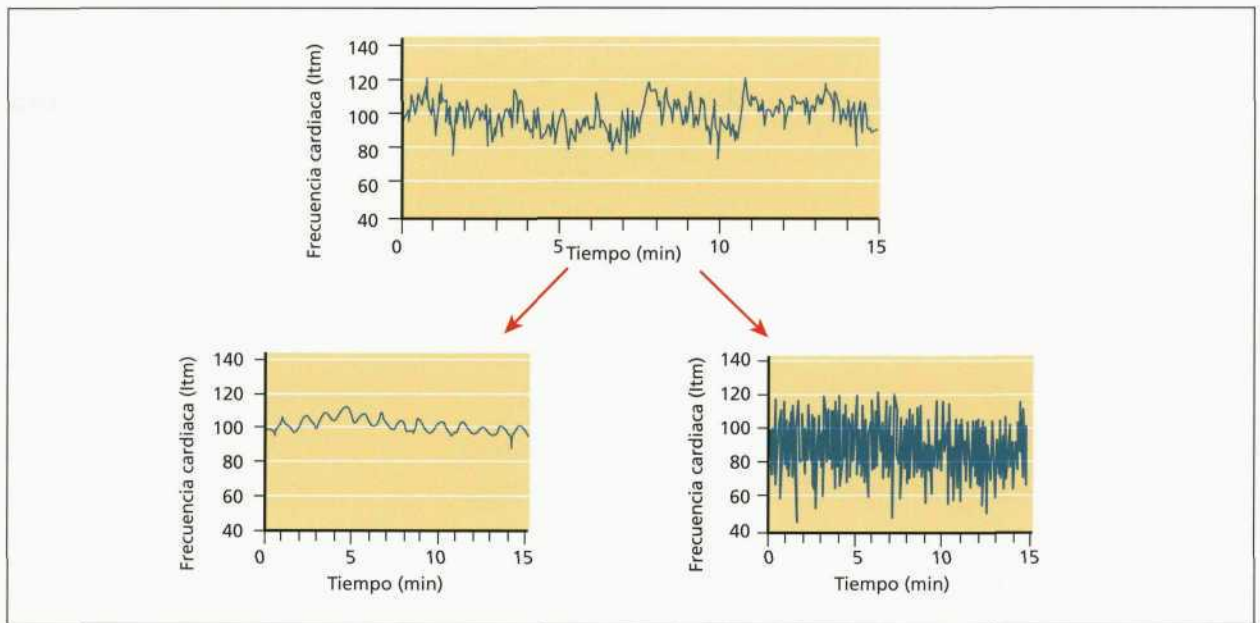


Fig. 18.—Control neurogénico del patrón caótico de la frecuencia cardíaca. A) Paciente de 25 semanas de gestación. B) El mismo paciente a las 36 semanas de maduración. C) Prematuro en muerte cerebral. D) Prematuro bradicárdico. E) Prematuro (D) después de la administración de atropina. (RR: Intervalo entre dos ondas R consecutivas del electrocardiograma).





**Fig. 19.**— Rupturas patológicas de la dinámica cardíaca fisiológica (superior), por fracaso cardíaco congestivo (inferior izquierda), por pérdida de complejidad y periodicidad, y por fibrilación auricular (inferior derecha): aleatoriedad.

vimientos periódicos inestables. Un sistema caótico nunca permanece mucho tiempo en alguno de esos movimientos inestables, sino que salta continuamente de un movimiento periódico a otro, dando la sensación de aleatoriedad. E. Ott, C. Grebogi y J. A. Yorke (OGY) postularon, en 1990, que debería ser posible estabilizar un sistema alrededor de uno de esos movimientos periódicos (múltiple estable) utilizando el hecho que define el caos: la extrema sensibilidad de los sistemas caóticos a perturbaciones en las condiciones iniciales. La teoría OGY fue aplicada para controlar las vibraciones caóticas de una goma magnetoelástica. Se ha detectado que es posible controlar una arritmia cardíaca caótica (inducida en una preparación experimental mediante ouabaina-epinefrina) utilizando idénticas propiedades básicas de los sistemas caóticos explorados por OGY. Un programa de arritmia experimental detecta cuándo el ritmo cardíaco funcionalmente eficaz, que tiene un comportamiento caótico, se hace caóticamente afuncional; momento en que se activa el programa de control de caos. Un programa denominado «retroalimentación mediante perturbación proporcional» que consiste en provocar, sincrónicamente con el punto fijo deseado, un estímulo eléctrico de frecuencia idéntica a la del punto fijo, seleccionado por el programa, que obligue al sistema a volver y a centrarse en el múltiple estable del punto fijo deseado. La efectividad del control hace que el patrón caótico de la arritmia revierta a un patrón de baja frecuencia (figura 20).

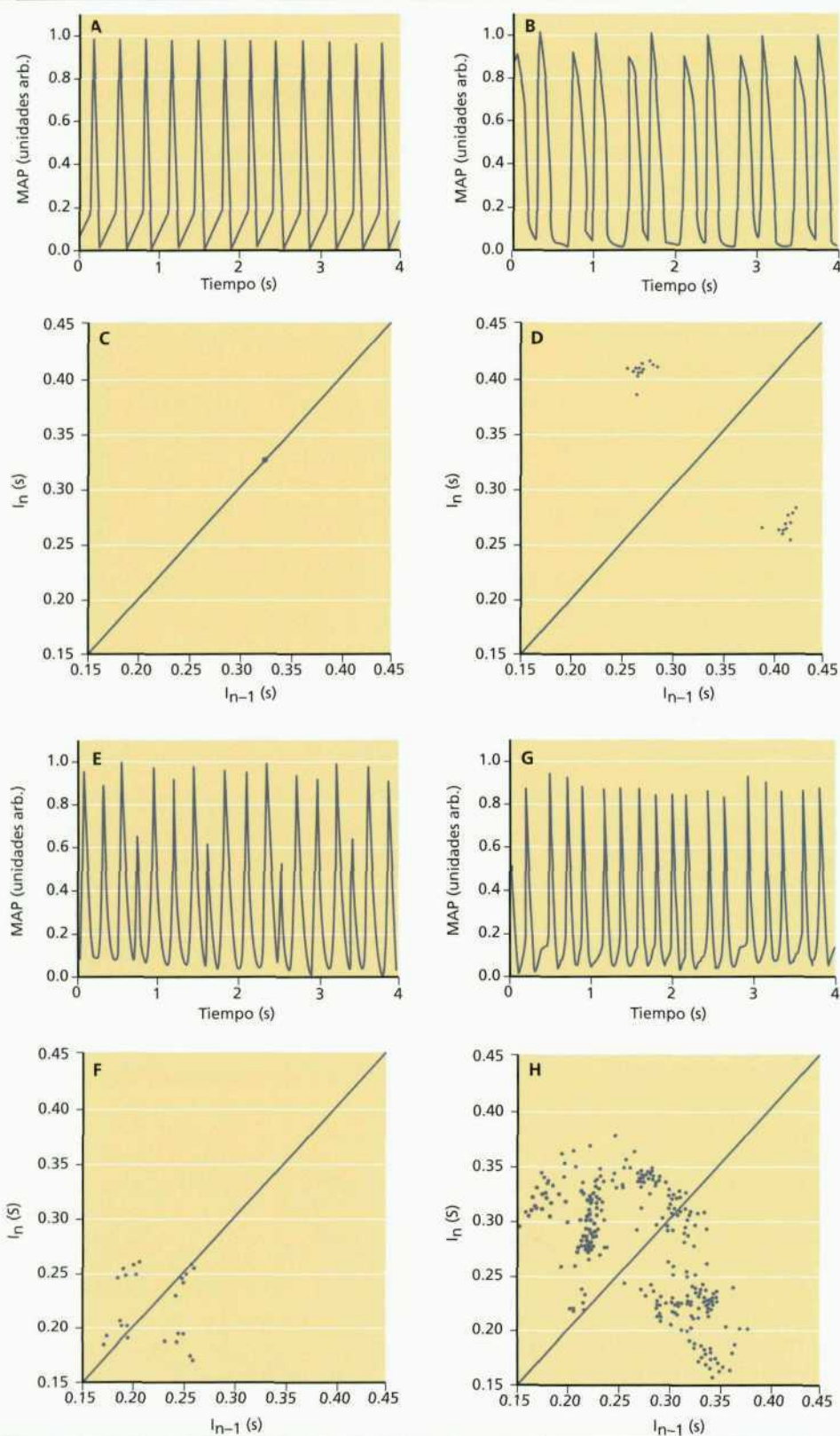
Determinadas arritmias cardíacas son de tipo aperiódico de muy alta frecuencia y, por tanto, afuncionales; tal es el caso de la fibrilación ventricular, la taquicardia ventricular polimórfica o la taquicardia atrial multifocal. En los casos en que las arritmias aperiódicas sean ejemplo de caos determi-

nístico es donde puede utilizarse una estrategia de control del caos mediante la implementación de un marcapasos, para restaurar la normalidad del ritmo cardíaco. Un caso similar se ha señalado en las crisis epilépticas, donde se ha ensayado un sistema de control similar. En resumen, la presencia de caos es aparentemente ventajosa para el corazón y el cerebro, y cuando se pierde, por pérdida de complejidad o por aleatoriedad, aparece un estado patológico.

En otro campo, distante, de la patología se conoce desde antiguo la naturaleza cíclica, pero imprevisible, de las epidemias; ello involucra complejas interacciones entre patógenos, reservorios, organismos infectados y ambiente. Los estudios epidemiológicos sugieren a menudo patrones caóticos. Modelos matemáticos, que estudian las características biológicas desde la respuesta inmunológica del huésped a los antígenos de los agentes infecciosos, describen caos, persistencia y variabilidad evolutiva de la estructura antigénica del microbio; esto sobre la base de la presión de selección del sistema inmunológico del huésped. Modelos que tienen una implicación importante en los estudios y vigilancia epidemiológicos y en la estrategia de las campañas de vacunación.

La diversidad biológica y la plasticidad subsiguiente producidas por el caos mejoran la eficacia biológica de las propiedades colectivas del corazón y del cerebro sanos. Pero este tipo de eficacia y adaptatividad mejoradas juegan en detrimento del huésped si aparecen en gérmenes o en células cancerosas. Muchos tejidos, como los epitelios secretorios, funcionan de manera ordenada y uniforme y tienen pocas opciones para variar y cada célula se comporta de manera previsible. Pero la aparición de inestabilidad genética entre tales células produce una tremenda diversidad —heterogeneidad—, que puede conducir hacia la canceri-





**Fig. 20.**— Registros de potenciales (electrocardiográficos) monofásicos (A, B, E, G) y sus representaciones de Poincaré (C, D, F, H) correspondientes a diferentes estadios de un episodio de arritmia que evoluciona desde un latido «periódico» inicial normal (A, C), al que sigue un patrón bigeminal o de periodo-2 (B, D); luego otro de mayor periodicidad con un periodo-4 (E, F), y, finalmente, un patrón cuasi-aperiódico (G, H). Los mapas de Poincaré muestran una distribución no puntual (no periódica) pero que no ocupa todo el espacio (no aleatoria).



zación. Los tumores están típicamente compuestos de células con una amplia variedad de fenotipos, mientras que los tejidos normales presentan un fenotipo definido y ordenado. La diversidad biológica resultante de la inestabilidad génica incrementa la eficacia biológica de los virus y de las células tumorales, a los que proporciona una ventaja para sobrevivir en el huésped. La heterogeneidad de las células cancerosas es la causa principal de resistencia a los fármacos que limita las posibilidades terapéuticas; ello porque la quimioterapia representa una fuerza selectiva de primer orden en la selección de células resistentes que proliferan. En este caso y en el de los virus, el incremento del orden y la disminución del desorden son beneficiosos para el progreso del tumor o de la infección.

### Variabilidad fractal *vs* periodicidad patológica

Existe un mecanismo subyacente a la paradoja clínica de que individuos con amplio rango de diferentes enfermedades se caracterizan, a menudo, por presentar dinámicas periódicas y predecibles (ordenadas); ello a pesar de que los médicos se refieren a tales procesos patológicos como «desórdenes». Pacientes con ciertas enfermedades pueden perder ciertos aspectos de su variabilidad individual, apareciendo bastante similares con respecto a sus dinámicas, apariencias o comportamientos patológicos. Unos pocos ejemplos sirven para ilustrar este punto: niños autistas muestran comportamientos repetitivos, individuos obsesivo-compulsivos perseveran con monotonía, pacientes parkinsonianos exhiben temblores indistinguibles, y oscilaciones cíclicas del recuento de neutrófilos suelen ocurrir en la leucemia mieloide crónica.

Tal estereotipia contrasta con la variabilidad e impredecibilidad que caracteriza la estructura y función sanas. Es más, los clínicos descansan sobre esta pérdida patológica de variabilidad para diagnosticar. Para comprender las bases de la periodicidad y, con ello, reconocer los patrones de la enfermedad, primero es necesario comprender la dinámica fisiológica. Para ello es útil aproximarse a la matemática fractal. Los fractales son una faceta de la dinámica no lineal, una rama de la ciencia popularmente referida como teoría del caos. Un fractal es un objeto compuesto de subunidades y éstas de otras, y así sucesivamente, que remedan la estructura de escala superior, una propiedad denominada autosimilitud o invarianza escalar. Una amplia variedad de contornos naturales comparte esta propiedad, incluidas las ramificaciones arbóreas o coralinas, las costas abruptas o los perfiles de las cordilleras montañosas. Un número de estructuras cardiopulmonares tienen también una apariencia fractal.

Ejemplos de anatomías con invarianza escalar incluyen los árboles arterial, venoso y bronquial o la red de conducción intracardiaca de His-Purkinge. Desde un punto de vista mecanicista, tales estructuras cardiopulmonares sirven a una función fisiológica común: el transporte rápido y efectivo en un sistema complejo espacialmente distribuido. En el caso del sistema de conducción eléctrico mio-

cárdico (His-Purkinge), que distribuye la señal eléctrica generada en el marcapaso sinusal y que gobierna el latido cardíaco. Para el árbol vascular, la ramificación fractal proporciona una rica red redundante de distribución y recogida. El árbol fractal traqueobronquial amplifica la superficie de intercambio de gases en la interfaz alveolo-capilar, acoplando las funciones cardíaca y pulmonar (figura 21).

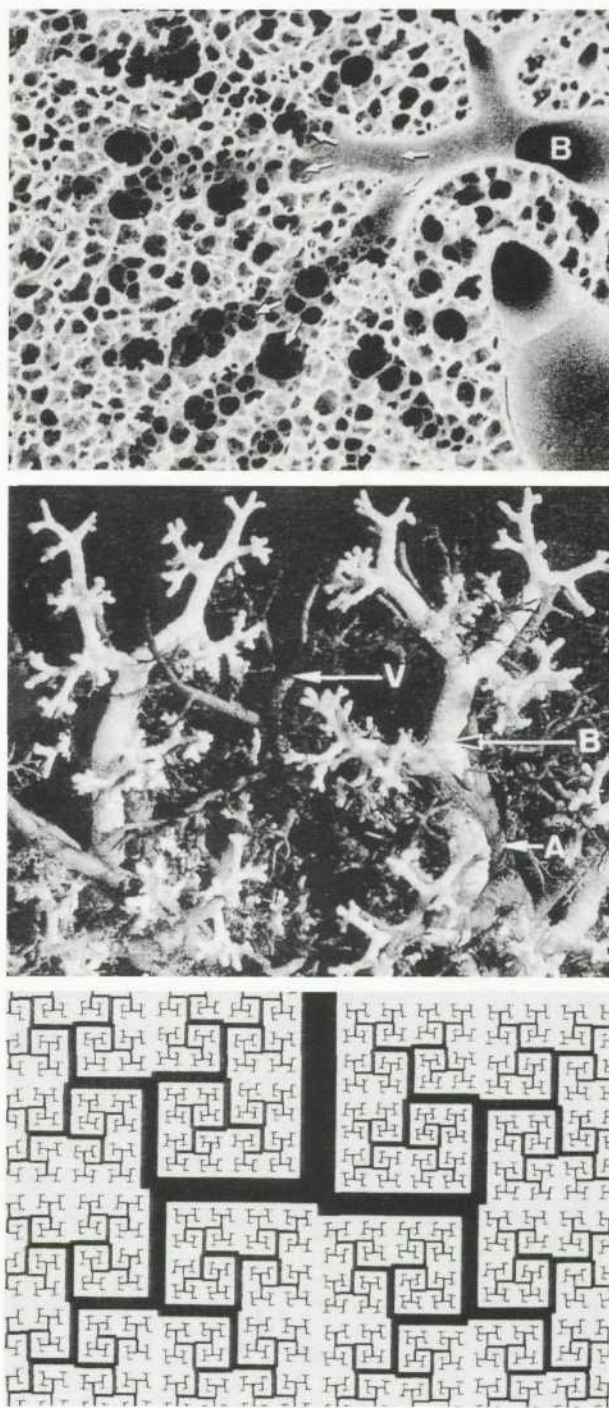
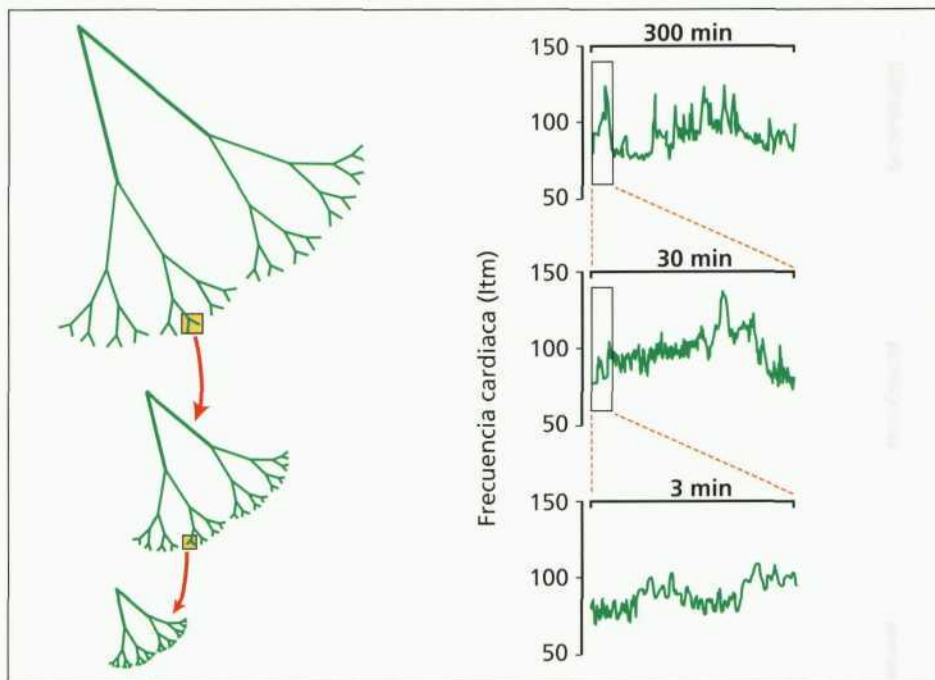


Fig. 21.— Micrografías mediante escáner electrónico (superior), molde de los árboles bronquial y vascular (centro), y modelo de árbol fractal de Mandelbrot (inferior).



**Fig. 22.**— Representación esquemática de una estructura (izquierda) y de un proceso dinámico (derecha), fractales.



La geometría fractal también subyace en otros aspectos de la función cardiaca; por ejemplo, la organización fractal de las valvas de las válvulas cardiacas asegura la distribución eficiente de las fuerzas mecánicas. Otros sistemas orgánicos contienen estructuras fractales que sirven a funciones de distribución de información (sistema nervioso), absorción de nutrientes (intestino) o de transporte (sistema biliar). La geometría fractal pudiera ser un principio de diseño biológico heurísticamente más eficaz para llevar a cabo el programa genético de la forma biológica.

El concepto fractal no sólo se aplica a formas anatómicas irregulares, sino también a procesos complejos que carecen de una única escala temporal. Los procesos fractales generan fluctuaciones irregulares en multitud de escalas temporales, análogas a las que los objetos fractales de perfil abrupto generan en diferentes escalas espaciales. La apreciación cualitativa de esas series de escala invariante o procesos fractales puede conseguirse mediante la extrapolación de las series temporales a diferentes resoluciones temporales (figura 22).

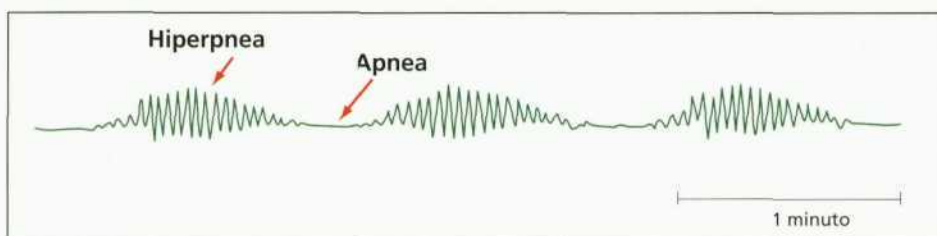
La idea de periodicidades patológicas en medicina no es nueva. En 1816, el doctor John Cheyne describió un tipo de respiración que etiquetó de «irregular», típica de los enfermos con fracaso cardiaco congestivo grave. Las características de este tipo de respiración son las descritas

por el doctor Cheyne y, también, por su coetáneo William Stokes; respiración de Cheyne-Stokes es su denominación actual y hace referencia a un ciclo repetitivo en el que la respiración incrementa en profundidad y en frecuencia (taquipnea) para luego amortiguar paulatinamente ambos parámetros, concluyendo en un cese transitorio de la respiración (apnea); tras unos cuantos segundos se reinicia el ciclo, cuya duración es, aproximadamente, de un minuto (figura 23).

La única observación a la descripción de Cheyne es la utilización de la palabra «irregular» para caracterizar un patrón respiratorio periódico. Este ejemplo supone una advertencia en la descripción de dinámicas clínicas: acontecimientos que parecen irregulares, como la respiración en el fracaso cardiaco o el pulso en las arritmias, pueden tener una estructura estrictamente periódica. Por el contrario, otros fenómenos como la cadencia pulsátil cardiaca normal, que tradicionalmente se ha considerado uno de los acontecimientos fisiológicos metronómicamente regulares, presentan una sorprendente y compleja variabilidad.

Probablemente, la primera descripción explícita del concepto de enfermedades periódicas la publicó Hobart Reimann en 1948, y fue recogida en forma ampliada como monografía en 1963. El trabajo de Reimann no incluye

**Fig. 23.**— Respiración de Cheyne-Stokes.





la respiración de Cheyne-Stokes. Sin embargo, su atención se dirigió a situaciones patológicas en las que existe un patrón de recurrencias cíclicas con frecuencias de días o de meses; entre ellas, ciertas formas de artritis, algunas enfermedades neuropsiquiátricas y otras tantas enfermedades hereditarias como la fiebre familiar mediterránea. La contribución de Reimann fue doble: por una parte, llamó la atención sobre un grupo dispar de enfermedades caracterizadas por patrones evolutivos cíclicos; por otra, incitó al estudio de los mecanismos que gobiernan tales episodios periódicos. No obstante, el interés por las enfermedades periódicas no se retomó hasta finales de la década de los setenta, cuando Michael Mackey y Leon Glass introdujeron el término de enfermedades dinámicas para referirse al tipo de periodicidades catalogadas por Reimann e intuyeron que tales dinámicas irregulares podrían representar caos determinístico.

Mackey y Glass enfocaron su análisis inicial sobre dos síndromes en particular: los cambios cíclicos en los recuentos celulares sanguíneos señalados en ciertas leucemias y la respiración tipo Cheyne-Stokes precipitada. Los modelos matemáticos desarrollados se basaron en la noción general de que un sistema con retroalimentación no lineal perturbada conduce, de forma inexorable, a oscilaciones mantenidas. Los dos desarrollos contemplados en el análisis de enfermedades periódicas fueron: la aplicación de herramientas matemáticas de dinámica no lineal para modelizar los cambios dinámicos abruptos asociados con una variedad de estados patológicos, y la extensión del concepto de enfermedad periódica para incluir no sólo enfermedades caracterizadas por recurrencias repetitivas en escalas macrotemporales de días o de meses, sino también aquellas enfermedades agudas o crónicas, caracterizadas por oscilaciones periódicas de una o más variables fisiológicas en escalas de tiempo tan cortas como un minuto o menos. Desde la perspectiva más general, la práctica de la medicina clínica sería imposible sin la pérdida de complejidad y la emergencia de periodicidades durante las situaciones de enfermedad; tales periodicidades y patrones muy estructurados —la pérdida de complejidad fractal multiescalar en condiciones patológicas— permiten a los clínicos identificar y clasificar muchas características de sus pacientes.

La enfermedad de Parkinson proporciona un ejemplo ilustrativo, aunque no único, de este concepto de cómo el diagnóstico médico puede basarse sobre la percepción, mediante la observación clínica, de pérdida de complejidad y de periodicidad. En 1817, James Parkinson describió la «parálisis agitante», una condición caracterizada por «tremor» involuntario con pérdida de fuerza muscular en zonas en reposo incluso si tienen apoyo; inclinación ventral del tronco; marcha rápida con pasos cortos, y sensibilidad e intelecto normales». A pesar de este cuadro dinámico, el paciente parkinsoniano presenta una pérdida marcada de variabilidad y complejidad. Incluso un lego puede, en pocos segundos, hacer un diagnóstico del paciente mediante una combinación de hallaz-

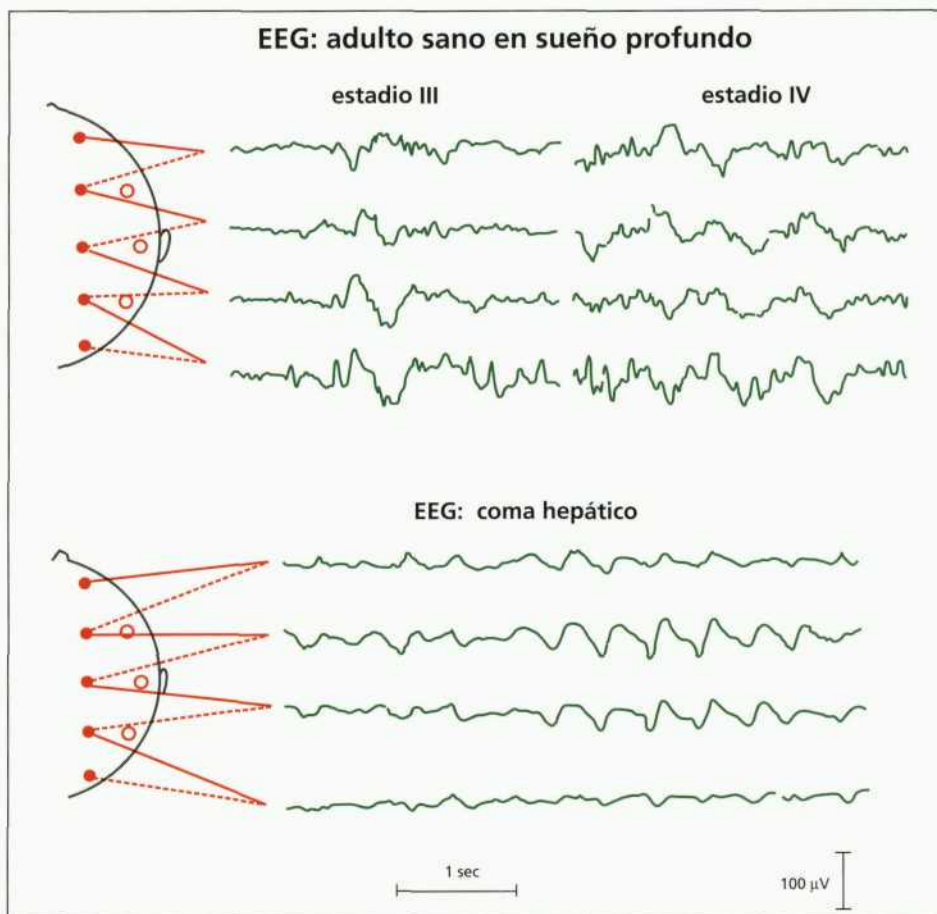
gos: oscilaciones periódicas digitales de, aproximadamente, 5 Hz (temblor rodadero), pérdida de expresión facial (facies de máscara), movimientos lentos (bradiquinesia) y marcha con pequeños pasos (*marche à petit pas*). Los términos entre paréntesis han sido utilizados por los médicos desde hace décadas y se relacionan con el mismo tema dinámico general: la pérdida de variabilidad (pérdida de expresión facial) y periodicidad acusada (tremor).

Otra observación clínica que relaciona la pérdida de complejidad o tendencia a la simplicidad con numerosas enfermedades como el Parkinson, es que los pacientes más afectados acaban confluyendo en unos patrones similares de comportamiento y apariencia. En general, las dinámicas más repetitivas, monótonas y predecibles se observan en las condiciones patológicas más severas (ley de estereotipia). La repetición del mismo valor de salida es la manifestación más característica del comportamiento periódico o repetitivo. Por ejemplo, la disminución en la variabilidad del electroencefalograma (EEG) en una amplia variedad de patologías cerebrales (figura 24). De manera similar, el electrocardiograma (ECG) del corazón moribundo suele mostrar oscilaciones periódicas que preceden a la asístole, siendo interesante señalar que la muerte cerebral se asocia con una virtual pérdida de la variabilidad del latido cardíaco (ver *Regulación neurogénica del caos* en pág. 191). Marcadas oscilaciones periódicas en el recuento leucocitario son frecuentes en la leucemia mieloi- de crónica, con pérdida del complejo patrón de variabilidad en situaciones control (figura 25). Por su parte, el fracaso renal se caracteriza por la incapacidad de regular la excreción de agua, lo que conduce a la producción de una orina con una gravedad específica fija.

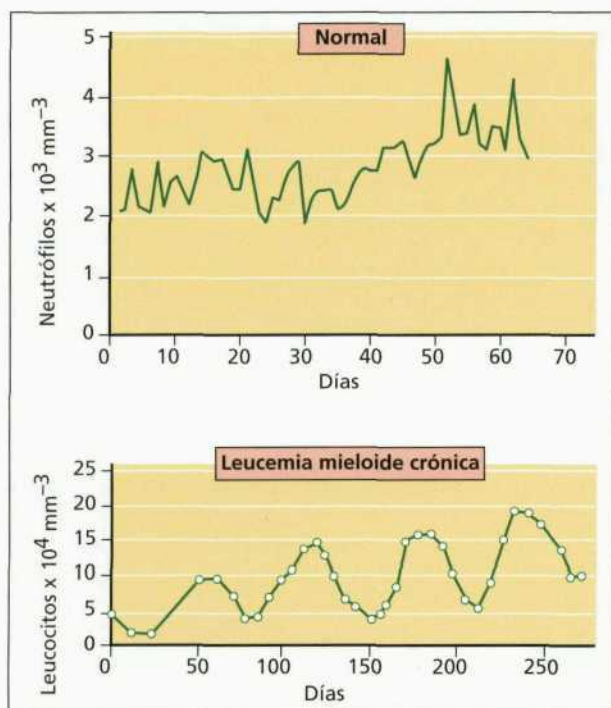
En resumen, los sistemas fisiológicos se organizan de tal manera que muestran invarianza de escala y orden a largo plazo. Los estados patológicos se definen por una ruptura de esos dos atributos fractales. En situaciones graves, la pérdida de fractalidad multiescalar puede manifestarse por la emergencia de una única (característica) escala. Los sistemas que siguen esta ruta patodinámica incrementan el desarrollo de periodicidades que se expresan en comportamientos cíclicos como en la enfermedad de Parkinson o en la respiración de Cheyne-Stokes. El incremento de periodicidad (que indica una escala característica) se asocia con un incremento de la regularidad y de la predicibilidad. Tal orden patológico puede llegar a reconocerse como un síndrome distintivo (patrón) basado en:

1. Oscilaciones de baja frecuencia de ciertas variables fisiológicas; por ejemplo, oscilaciones de 0,02 Hz de la tasa y amplitud respiratorias en la respiración de Cheyne o el tremor de 5 Hz en el parkinsonismo.
2. Ciclos a largo plazo; por ejemplo, oscilaciones de 90 días en el recuento leucocitario en ciertas leucemias.
3. Emergencia de orden estructural y pérdida de variabilidad (estereotipia) morfológica al nivel tisular





**Fig. 24.**— Electroencefalogramas (EEG) de un individuo normal (superior) durante el sueño profundo, y de un paciente (inferior) en coma hepático.



**Fig. 25.**— Dinámicas de los leucocitos neutrófilos en sangre periférica de un individuo normal (superior), y de los leucocitos totales en sangre periférica de un paciente con leucemia mieloide crónica (inferior).

(por ejemplo, la formación de un granuloma) o al del organismo (por ejemplo, la morfología del síndrome de Down o del de Turner), o funcional (por ejemplo, en ciertas enfermedades neuropsiquiátricas o en la epilepsia).

Por tanto, muchas enfermedades y síndromes se conceptualizan mejor sobre la base de un reordenamiento dinámico que como la manifestación de un proceso de «desorden». Consecuencia de tal reorganización es, a menudo, una pérdida de complejidad fractal multiescalar y la emergencia de un comportamiento altamente periódico (monoescalar). Tal «orden patológico» (*disorden*) puede servir de base para numerosos diagnósticos clínicos y tiene importantes implicaciones para nuevas estrategias de diagnóstico, pronóstico y prevención.

#### LA ENFERMEDAD Y SUS MODELOS

Varios fármacos antivirales, clínicamente eficaces en el tratamiento del sida, actúan inhibiendo enzimas virales específicas. Los inhibidores de la transcriptasa inversa previenen la infección de nuevas células, y los inhibidores de proteasas detienen la producción de nuevas partículas virales infectivas por células infectadas. El tratamiento de pa-



cientes infectados con virus de la inmunodeficiencia adquirida humana (VIH) induce una rápida disminución de la concentración de virus en el plasma (carga viral) y un incremento de células CD4, objetivo prioritario del virus. La disminución de la carga viral es aproximadamente exponencial y sucede con una vida media de dos días. Por desgracia, el efecto del tratamiento con un solo fármaco es efímero, especialmente porque el virus desarrolla muy deprisa resistencia al fármaco. Ello motiva que la carga viral se incremente y que el recuento celular CD4 disminuya. La polifarmacia es más eficaz. Una combinación de dos medicamentos (AZT: ziduvirina; 3TC: taciitidina) suele conseguir una reducción de la carga viral en un factor de diez y durante un año. Y la combinación de tres fármacos –AZT y 3TC más un inhibidor de proteasas– logra una disminución de la carga viral en un factor de diez mil y, en muchos pacientes, puede mantener una concentración de partículas virales en plasma por debajo del límite de detección –de acuerdo con la sensibilidad de los métodos de detección actuales– durante toda la duración del tratamiento.

En los transportadores del virus de la hepatitis crónica tipo B (VHB), el tratamiento con un solo fármaco –lamivudina, un inhibidor de la transcriptasa inversa– consigue una caída exponencial de la carga viral, con una vida media de cerca de un día. Los virus plasmáticos están bajo el límite de detección durante la duración del tratamiento –aproximadamente seis meses–. Pero cuando el tratamiento se retira, la carga viral recupera con rapidez los niveles preterapéuticos.

El análisis de la dinámica del desvanecimiento de la carga viral durante el tratamiento y/o de la tasa de emergencia de virus resistentes puede proporcionar estimaciones cuantitativas de los valores de las constantes de la tasa de reproducción del virus *in vivo*. Por ejemplo, para el VIH-1 la caída en la concentración plasmática del virus sugiere que las células productoras de nuevas partículas virales infectivas tienen una vida media de dos días, mientras que para el VHB se ha calculado que la vida media de las partículas virales libres es de veinticuatro horas. Tales análisis sugieren explicaciones para los complejos datos clínicos observados, como la pequeña variación en la tasa de recambio de las células infectadas productoras de virus en los pacientes infectados por VIH-1 o la gran variación de la tasa de recambio de tales células en transportadores del VHB.

## Sida y hepatitis

Los modelos de dinámica viral se basan en ecuaciones diferenciales ordinarias que describen cambios en el tiempo en la abundancia de partículas virales libres, y células sanas e infectadas. El modelo más simple (figura 26) incorpora algunos de los datos más esenciales. El modelo básico de las dinámicas virales asume tres variables: células sanas,  $x$ ; células infectadas,  $y$ ; y partícu-

las virales libres,  $v$ . Las células sanas se producen a una tasa constante,  $\lambda$ , y mueren a la velocidad  $dx$ . Las partículas virales libres infectan células sanas para producir células infectadas a la tasa  $\beta xv$ . Las células infectadas mueren a la velocidad  $ay$ . Las células infectadas producen virus a la tasa  $ky$ , virus que mueren a la velocidad  $uv$ . La vida media de las células sanas, de las células infectadas y de los virus libres viene dada por  $1/d$ ,  $1/a$  y  $1/u$ , respectivamente. Tales presunciones conducen a las ecuaciones diferenciales:

$$\begin{aligned}x' &= \lambda - dx - \beta xv \\y' &= \beta xv - ay \\v' &= ky - uv\end{aligned}$$

El número promedio de partículas virales producidas por una célula infectada a lo largo de su vida viene dado por la relación  $k/a$ . Antes de la infección ( $y = 0$ ,  $v = 0$ ), las células sanas están en equilibrio  $x_0 = \lambda/d$ . Una pequeña cantidad inicial de virus,  $v_0$ , puede crecer si su tasa reproductora básica,  $R_0$ , definida como la cuantía media de células infectadas *de novo* a partir de una célula infectada y cuando la casi totalidad de células están sanas, es mayor que uno. Aquí,  $R_0 = \beta \lambda k / (ad u)$ .

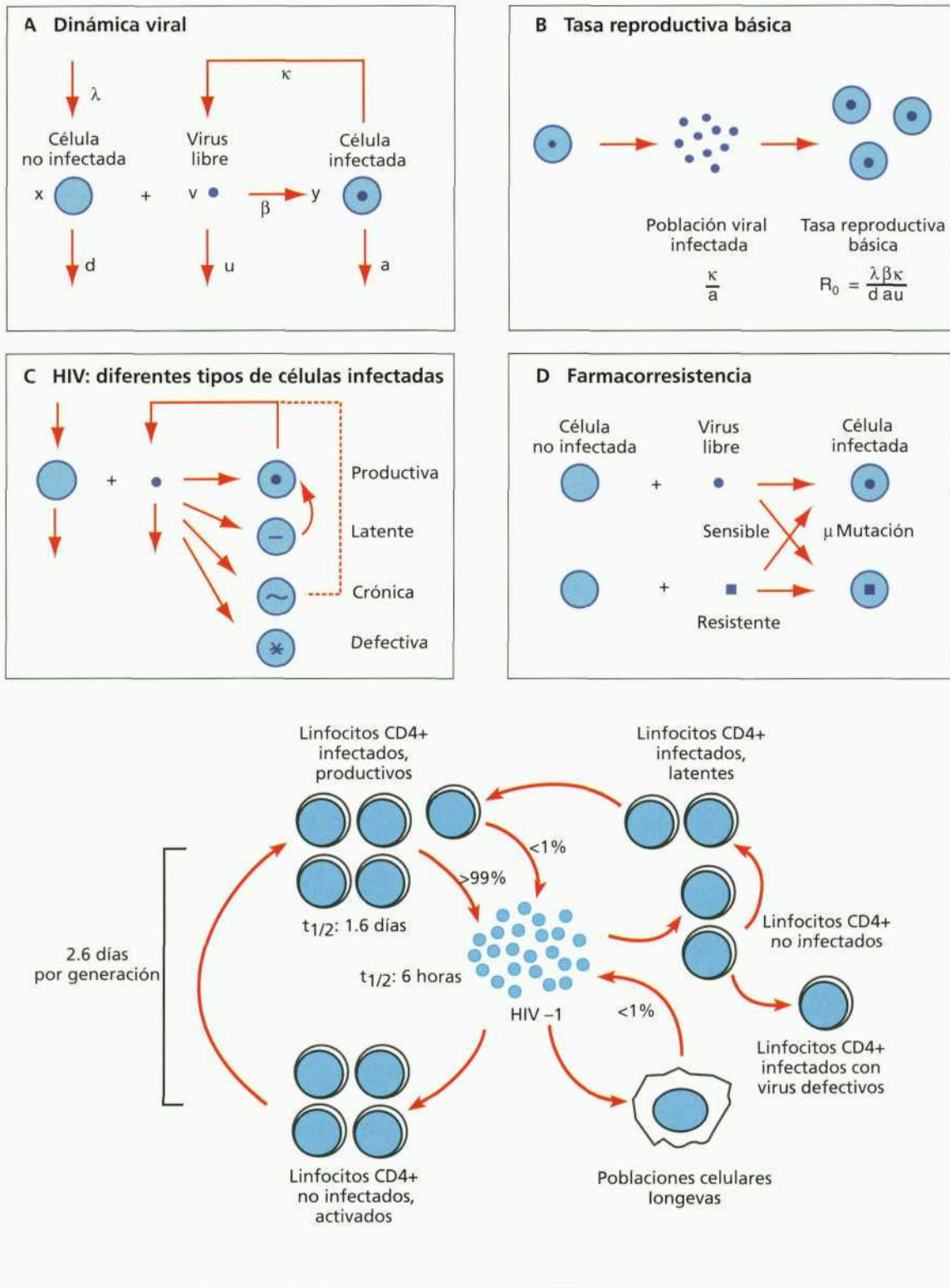
En la infección por VIH-1 hay diferentes tipos de células infectadas. Las células infectadas productoras de partículas virales tienen una vida media de dos días y producen la mayoría (> 90%) de los virus que circulan libremente en el plasma. Células infectadas latentes pueden reactivarse como células productoras de virus y su cuantía y tasa de reciclamiento varían en los diferentes pacientes dependiendo de la fortaleza de la reacción inmunológica de las células CD4. Estudios piloto sugieren una vida media de 10-20 días. Por su parte, macrófagos pueden ser productores crónicos de partículas virales. Por último, más del 90% de los leucocitos mononucleares circulantes, que tienen una vida media de 80 días, contienen provirus defectivos. El crecimiento inicial de las partículas virales libres es exponencial:  $v(t) = v_0 \exp[a(R_0 - 1)t]$ , si  $u > a$ . Subsecuentemente, el sistema progresa en ondas amortiguadas hasta que alcanza el equilibrio:

$$\begin{aligned}x &= (au) / (\beta k) \\y &= (R_0 - 1) (du) / (\beta k) \\v &= (R_0 - 1) (d / \beta)\end{aligned}$$

En equilibrio, cualquier célula infectada originará, por término medio, una nueva célula infectada. La fracción disponible de partículas virales que infectan nuevas células sanas es  $a/k$ . La probabilidad de que una nueva célula permanezca sana, sin infectarse, durante toda su vida es  $1/R_0$ . Por ello, la tasa de equilibrio de las células sanas antes y después de la infección es  $x_0/x^* = R_0$ .

Por último, el principal problema de la terapia antiviral es la emergencia de virus resistentes al fármaco utilizado. El modelo igualmente más simple de resistencia a los fármacos incluye virus silvestres y una mutante resistente,





**Fig. 26.**— Esquema A) - D): Modelo de la dinámica viral basado en ecuaciones diferenciales ordinarias que contemplan la carga viral y las poblaciones de células sanas e infectadas (modificado de: *PNAS* 94: 6972, 1997); ver texto para explicación. La parte inferior corresponde a un esquema de la dinámica *in vivo* de la infección por VIH-1 (modificado de: *Science* 271: 1585, 1996).



siendo  $\mu$  la tasa de mutación entre el virus silvestre y el mutado.

$$\begin{aligned}x' &= \lambda - dx - \beta_1 x v_1 - \beta_2 x v_2 \\y_1' &= \beta_1 (1 - \mu) x v_1 + \beta_2 \mu x v_2 - a y_1 \\y_2' &= \beta_1 \mu x v_1 + \beta_2 (1 - \mu) x v_2 - a y_2 \\v_1' &= k_1 y_1 - u v_1 \\v_2' &= k_2 y_2 - u v_2\end{aligned}$$

Aquí,  $y_1$ ,  $y_2$ ,  $v_1$  y  $v_2$  se refieren, respectivamente, a células infectadas por virus silvestre, células infectadas por virus mutado, virus silvestre libre y virus mutado libre. Para pequeñas  $\mu$ , las tasas productivas medias de virus silvestre y mutado son  $R_1 = \beta_1 \lambda k_1 / (adu)$ , y  $R_2 = \beta_2 \lambda k_2 / (adu)$ . Si se acepta  $R_1 > R_2$ , la cuantía equilibrada de células infectadas por virus silvestre,  $y_1$ , es aproximadamente similar a  $y = \beta x v - a y$ , mientras que el valor correspondiente de  $y_2$  es inferior en un factor de orden  $\mu$ :

$$y_2 / y_1 = \mu / [1 - R_2 / R_1]$$

Un hecho importante es la existencia de virus resistentes antes de iniciar el tratamiento, que depende, fundamentalmente, del tamaño de la población de células infectadas. El modelo admite la consecuencia de la utilización de fármacos en situaciones en las que existen virus resistentes de partida y puede considerar la exigencia de las mutaciones necesarias para que el virus escape al tratamiento.

La combinación de técnicas experimentales y de modelos matemáticos ha facilitado nuevas perspectivas de las dinámicas de diferentes poblaciones virales *in vivo*. El efecto de los tratamientos antivirales en la disminución de los virus circulantes y de las células infectadas y en la emergencia de virus farmacoresistentes, puede estudiarse en términos cuantitativos, lo que tiene implicaciones en la interpretación del éxito o fracaso de los regímenes terapéuticos a largo plazo y en el diseño de los esquemas terapéuticos óptimos. Los diferentes modelos sugieren que en los casos de infección por VIH-1 el proceso activo de destrucción y reemplazamiento de células infectadas por el virus continúa aun en los periodos de quiescencia clínica de la enfermedad. Los modelos matemáticos han cambiado el modo de manejar el problema y encarar el esquema terapéutico; así, los modelos indican que el tratamiento debe iniciarse lo antes y lo más agresivamente posible.

La cuantificación de los cambios en la concentración viral en plasma debería ser complementada con la cuantificación de las células infectadas en aquellos tejidos que contienen la mayoría de la población viral: el sistema linfático para el VIH-1 y el hígado para el VHB. La cuantificación de las células infectadas en aquellos tejidos, antes y durante el tratamiento, permitirá un mejor control de sus tasas de reciclamiento. También puede proporcionar estimaciones de otros parámetros de la dinámica viral, como la tasa de infección de nuevas células,  $\beta$ , y la

tasa de producción viral por las células infectadas,  $k$ . También será importante para conocer la dinámica espacial de la infección viral. Otra posibilidad relevante será monitorizar los cambios en las poblaciones inmunocompetentes (células T citotóxicas y células B) durante el tratamiento, conocer las tasas de reciclamiento de varios tipos celulares inmunocompetentes y sus tasas de proliferación en respuesta a la estimulación antigénica *in vivo*. Además, sería conveniente disponer de técnicas experimentales que determinen la fracción de células infectadas eliminada por la respuesta inmunespecífica en un tiempo determinado. Tal información es esencial para la comprensión cuantitativa de la dinámica de la respuesta inmune *in vivo*, máxime cuando el objetivo último es controlar la dinámica de la interacción entre poblaciones virales (o de otros agentes infecciosos) y poblaciones celulares inmunocompetentes.

La dinámica de la farmacoresistencia proporciona también información asumible por las teorías de genética de poblaciones virales y de variación antigénica. La principal diferencia entre el escape del tratamiento farmacológico y el escape de la respuesta inmunológica es que los fármacos ejercen una constante presión de selección, mientras que la respuesta inmunológica es sensible a cambios en la estructura antigénica de la población viral y puede desplazarse entre diferentes epitopos virales. En cualquier caso, el caso presentado no se limita a la infección por el VIH-1 o por el VHB, sino que puede adaptarse a otras infecciones persistentes por otros virus o por bacterias y parásitos, y también a diferentes clases de fármacos como interferones, quimioquinas o antibióticos.

Por ejemplo, desde su identificación a finales de la década de los ochenta del siglo XX, el virus de la hepatitis C (VHC) ha emergido como la causa líder de hepatopatía crónica en el mundo. El VHC se adquiere por contacto sexual o por exposición parenteral (como el VIH). Aunque algunas infecciones se resuelven espontáneamente, la mayoría evoluciona hacia la cronicidad, de tal manera que entre el 1 y el 2% de la población general está infectada de manera crónica. Muchos de tales pacientes son transportadores asintomáticos del virus, pero un porcentaje significativo (10-20%) de ellos evoluciona hacia la cirrosis en un plazo de veinte años. El VHC ofrece una extraordinaria dificultad para su cultivo, no infecta animales de laboratorio convencionales, se conoce muy poco de los mecanismos moleculares de replicación viral y menos aún de la dinámica de la población viral en el huésped infectado. Todo ello hace que los tratamientos fracasen con frecuencia. El fármaco más utilizado es el interferón- $\alpha$  (INF). Sólo el 15-20% de los pacientes tratados experimentan una remisión clara de la viremia y una mejoría en los marcadores hepáticos; además, los costes y la toxicidad del fármaco son importantes. Aunque la eficacia terapéutica ha mejorado con la coadministración de ribavirina, un antiviral, el problema dista mucho de estar resuelto.

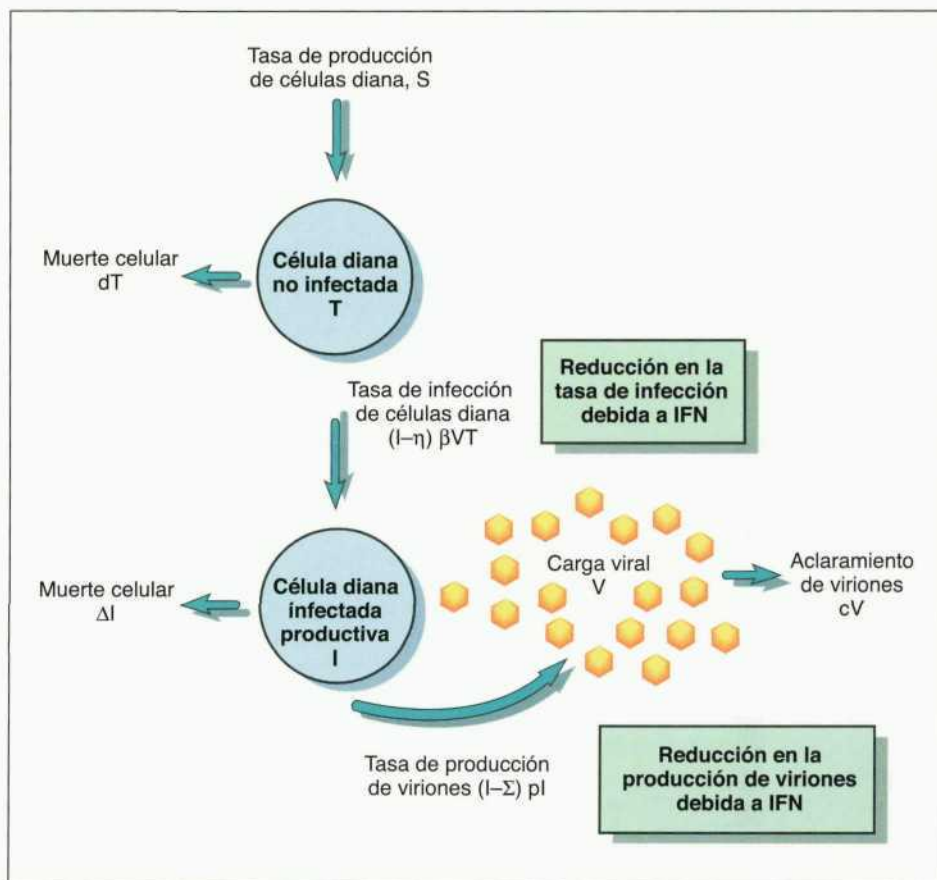


Con la misma intención que en los casos de las infecciones por VIH-1 y por VHB, se han desarrollado modelos que reflejan la dinámica del VHC en el paciente infectado (figura 27). El modelo consta de tres ecuaciones diferenciales ordinarias; cada una de ellas se utiliza para definir el tamaño poblacional de las células diana sanas (T), las células infectadas productivas (I) y los VHCs (V). Las células diana (T e I) parecen ser hepatocitos. El tamaño poblacional de T incrementa por la producción de nuevas células (a una tasa S), y disminuye con la muerte celular (a una tasa  $d$ ) o por su infección por V (a una tasa  $\beta VT$ ). El tamaño de la población I incrementa como resultado de la tasa de infección ( $\beta VT$ ), y sólo disminuye con la muerte celular (a una tasa  $\delta$ ). La población viral (la carga viral) incrementa a causa de la producción de viriones, que se calcula multiplicando el número de células infectadas y productivas presentes en el tiempo  $t$  ( $I(t)$ ) por la tasa de producción del virión por célula ( $p$ ), y que disminuye por la tasa de aclaramiento viral ( $c$ ). El modelo también incluye dos posibles mecanismos por los que el INF puede modificar la dinámica viral: disminuyendo la tasa de infección de células diana sanas por un factor  $(1-\eta)$ , o disminuyendo la tasa de producción de viriones por un factor  $(1-\epsilon)$ .

Ajustando el modelo a los datos de carga viral en pacientes en tratamiento puede deducirse el mecanismo de acción del INF y calcular la eficacia del fármaco para dis-

minuir la carga viral. Así, el principal efecto del INF es el bloqueo de la producción o de la liberación de viriones; además, la eficacia del INF, en términos de bloqueo de la producción viral, oscila entre el 80 y el 95% de acuerdo con la dosis de INF. Si el bloqueo viral no es perfecto ( $< 1$ ), el modelo puede explicar el perfil bifásico observado en la disminución de la carga viral y que las dos fases están gobernadas por procesos diferentes. El primer valle, abrupto, se debe a la acción directa del INF; el segundo, menos pronunciado, es consecuencia de la muerte de las células infectadas productoras de virus. El modelo también permite calcular la vida media del virión (2,7 horas) y la cuantía de aclaramiento del virus ( $10^{12}$  viriones/día); la vida media de las células infectadas es muy variable (vida media = 1,7 – 70 días).

El modelo indica que la infección por VHC es muy dinámica, a la vez que sus resultados tienen implicaciones importantes para diseñar tratamientos eficaces. Sin embargo, conocemos menos de la infección por VHC que por VIH, tanto en términos de virología fundamental como de los mecanismos moleculares de la acción farmacológica. Se tienen pocos datos sobre el número de células hepáticas infectadas por VHC, de los tipos celulares afectados o del sitio de acción del INF en el ciclo vital viral. Por ello es más difícil deducir sin ambigüedades qué proceso celular causa los cambios observados en la carga viral durante el tratamiento. El modelo sugiere dos tipos



**Fig. 27.** Diagrama de flujo de un modelo matemático que representa la dinámica de la infección por virus de la hepatitis C en el hospedador, en presencia o en ausencia de interferón, desarrollado por A. U. Neumann y cols. (modificado de: *Nature Med* 4: 1233, 1998).



celulares involucrados, uno de células muy productivas, responsables casi completamente de la carga viral, muy sensibles al INF, y otras células menos rentables para el virión pero más resistentes al fármaco. El modelo, a diferencia del correspondiente para el VIH, no sugiere resistencias virales al tratamiento, aunque haya pacientes que, de entrada, no responden al INF y en los que no es aplicable el modelo propuesto. Los matemáticos han hecho su trabajo, ahora la pelota está en el lado de los virólogos y clínicos.

#### BIBLIOGRAFÍA SELECCIONADA

##### Médicos astrólogos

1. Pecker, J.-C. (1983) La astrología y la ciencia. *Mundo Científico* 23, 328-338.
2. Placidus, S. (1983) *Tables des Maisons. Latitudes 0° a 66° 30'*. Ed.: Éditions Traditionnelles, Paris.
3. Scipperges, H. (1989) *La Medicina Árabe en el Medievo Latino*. Real Academia de Bellas Artes y Ciencias Históricas de Toledo, Toledo.
4. Thorndike, L. (1955) The true place of astrology in the history of science. *ISIS* 46, 273-278.
5. Vernet, J. (2000) *Astrología y Astronomía en el Renacimiento*. Ed.: Quaderns Crema S. A., Barcelona.
6. White, L. (1975) Medical astrologers and late medieval technology. *Viator* 6, 295-308.

##### La ciencia del diagnóstico

7. Howell, J. D. (1995) *Technology in the Hospital. Transforming patient care in the early twentieth century*. Ed.: The Johns Hopkins University Press, Baltimore.
8. Reiser, S. J. (1993) The science of diagnosis: diagnostic technology. En: WF Bynum, R Porter (eds.) *Companion Encyclopedia of the History of Medicine*. Ed.: Routledge, Londres. Vol. 2, cap. 36, pp. 826-851.

##### Salud pública y epidemiología

9. Le Fanu, J. (2000) 1950: Streptomycin, smoking and Sir Austin Bradford Hill. En: *The Rise and Fall of Modern Medicine*. Ed.: Carroll & Graf Pub Inc, Nueva York, pp. 26-51.
10. Murray, C. J. L., Lopez, A. D. (1996) Evidence-based Health policy. Lessons from the global burden of disease study. *Science* 274, 740-743.
11. Sonderegger-Iseli, K., Burger, S., Muntwyler, J., Salomón, F. (2000) Diagnostic errors in three medical eras: a necropsy study. *Lancet* 355, 2027-2031.
12. Wilkinson, L. (1993) Epidemiology. En: W. F. Bynum, R Porter (eds.) *Companion Encyclopedia of the History of Medicine*. Ed.: Routledge, Londres. Vol. 2, cap. 52, pp. 1262-1282.

##### El anhelo de certeza

13. Evidence-Based Medicine Working Group (1992) Evidence-Based Medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 268, 2420-2425.
14. Feinstein, A. R. (1995) Meta-Analysis: Statistical alchemy for the 21<sup>st</sup> century. *J Clin Epidemiol* 48, 71-79.
15. Guerra Romero, L. (1996) La medicina basada en la evidencia: un intento de acercar la ciencia al arte de la práctica clínica. *Med Clin (Barc)* 107, 377-382.
16. Ríos Insua, S., Sánchez Luna, M., García Barreno, P. (2000) Análisis de decisiones en medicina. En: P. García Barreno, S. Ríos García, J. Girón (eds.) *Toma de Decisiones en Ambientes Profesionales*. Ed.: Instituto de España, Madrid.
17. Rosemberg, W., Donald, A. (1995) Evidence based medicine: an approach to clinical problem-solving. *Br Med J* 310, 1122-1126.
18. Satava, R. M. (ed.) (1998) *Cybersurgery. Advance technologies for surgical practice* [Protocols in General Surgery]. Ed.: Wiley-Liss, New York.
19. Shortliffe, E. H. (1991) Medical informatics and clinical decision making: the science and the pragmatics. *Med Decis Making* 11 (suppl.), S2-S14.
20. Swets, J. A., Dawes, R. M., Monahan, J. (2000) Psychological science can improve diagnostic decisions. *Am Psychol Soc J* 1, 1-26.
21. Swets, J. A., Dawes, R. M., Monahan, J. (2000) Better decisions through science. *Scientific American* 70-75.
22. Taylor, R. H., Lavallée, S., Burdea, G. C., Mösges, R. (1996) *Computer-Integrated Surgery. Technology and clinical applications*. Ed.: The MIT Press, Cambridge, Mass.

##### Dinámica no lineal en medicina

23. Coffey, D. S. (1998) Self-organization, complexity and chaos: the new biology for medicine. *Nature Med* 4: 882-885.
24. Denton, T. A., Diamond, G. A., Helfant, R. H., Khan, S., Karagueuzian, H. (1990) Fascinating rhythm: a primer on chaos theory and its application to cardiology. *Am Heart J* 120, 1419-1440.
25. Garfinkel, A., Spano, M. L., Ditto, W. L., Weiss, J. N. (1992) Controlling cardiac chaos. *Science* 257, 1230-1235.
26. Goldberger, A. L. (1996) Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. *Lancet* 347: 1312-1314.
27. Goldberger, A. L. (1997) Fractal variability versus pathologic periodicity: complexity loss and stereotypy in disease. *Perspect Biol Med* 40, 543-561.
28. Lipsitz, L. A., Goldberger, A. L. (1992) Loss of 'complexity'? And aging. Potential applications of fractals and chaos theory to senescence. *JAMA* 267, 1806-1809.



29. Schiff, S. J., Jerger, K., Duong, D. H., Chang, T., Spano, M. L., Ditto, W. L. (1994) Controlling chaos in the brain. *Nature* **370**, 615-620.
30. Weibel, E. R. (1991) Fractal geometry: a design principle for living organisms. *Am J Physiol* **261** (Lung Cell Mol Physiol 5): L361-369.
32. Bonhoeffer, S., May, R. M., Shaw, G. M., Nowak, M. A. (1997) Virus dynamics and drug therapy. *Proc Natl Acad Sci USA* **94**, 6971-6876.
33. Perelson, A. S., Essunger, P., Cao, Y., Vesanen, M., Hurlley, A., Saksela, K., Markowitz, M., Ho, D. D. (1997) Decay characteristics of HIV1-infected compartments during combination therapy. *Nature* **387**, 188-191.

#### La enfermedad y sus modelos

31. Blower, S., Ganem, D. (1998) Mathematicians turn their attention to hepatitis C. *Nature Med* **4**, 1233-1234.
34. Perelson, A. S., Neumann, A. U., Markowitz, M., Leonard, J. M., Ho, D. D. (1996) HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science* **271**, 1582-1586.