

# Original

## Sistemas expertos en anatomía patológica: un futuro común para la Medicina

R. Aporta<sup>1</sup>, M.A. Molina<sup>2</sup>, J.R. García<sup>3</sup>, I. Moreno<sup>4</sup>, C. Chamorro<sup>4</sup> y J.J. Esquivias<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Centro Regional de Transfusión Sanguínea de Cádiz, Jerez de la Frontera, Cádiz;

<sup>2</sup>Unidad de Hematología y Hemoterapia, Área de Biotecnología, Hospital Poniente, El Ejido, Almería;

<sup>3</sup>Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Comarcal de Baza, Granada;

<sup>4</sup>Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

### SUMMARY

*Objective: To create an open expert system which is based on the use of images and can be employed as a means of acquiring necessary information. Materials and methods: One of the authors performed the task of information engineer. A 133 MHz Pentium computer was used to create the Open System of Artificial Reasoning (SARA). A preparation process referred to as the Expert System for Assistance in the Diagnosis of non-Hodgkin's Lymphomas (SEADLINH) was designed for its creation. Results: SARA provides images of microscopic architectural and cytological characteristics with which to compare suspected cases. Different images (patterns) can be selected and lead the user to a diagnosis with a certain degree of probability. The system allows access to the database to make any modifications. It also allows for the addition of complementary information, whether in images or text. Conclusions: An open expert system (SARA) allowing information to be added to its database has been created. The subsequent quality of the system will depend on the resources employed during its development and will also depend on the dedication of the pathologists using it. Rev Esp Patol 2001; 34(3): 233-241.*

**Key words:** Expert system - Artificial intelligence - Pathology - Lymphomas

### RESUMEN

*Objetivos: Crear un sistema experto que sea abierto y cuya base de conocimiento esté representada por imágenes y pueda ser utilizada como vehículo de información relevante. Material y métodos: Uno de los autores actuó como ingeniero del conocimiento. Con un ordenador Pentium 133 MHz y en Visual Basic se ha creado SARA (Sistema Abierto de Razonamiento Artificial). Para su elaboración se ha construido la aplicación SEADLINH (Sistema Experto de Ayuda al Diagnóstico de Linfomas No Hodgkin). Resultados: El sistema ofrece imágenes con las que comparar la arquitectura microscópica y el aspecto citológico del caso problema. La selección de distintas imágenes (patrones) lleva a un diagnóstico indicando la probabilidad de certeza. El sistema permite acceder a su base de conocimiento y modificarla. Admite información complementaria en forma de imágenes o texto. Conclusiones: Se ha creado un sistema experto (SARA) de tipo abierto, que está disponible para llenar de contenidos su base de datos y su base de conocimientos. Su calidad ulterior dependerá de los recursos que se empleen en su confección, abriendo el campo de acción de los patólogos. Rev Esp Patol 2001; 34(3): 233-241.*

**Palabras clave:** Sistema Experto - Inteligencia artificial - Patología - Linfomas

## INTRODUCCIÓN

Las aplicaciones informáticas en el área de la medicina se dirigen a integrar tecnologías diversas, entre las que se encuentran los sistemas expertos de ayuda al diagnóstico. El nacimiento y la difusión de los sistemas expertos tuvo lugar para apoyar la resolución de problemas con sistemas informáticos que reprodujeran la manera de proceder de los eruditos (1).

Los sistemas expertos (SE) son una rama de la inteligencia artificial. Se han formulado diversas definiciones de "sistema experto" (2-9), de las cuales podríamos adoptar, por ejemplo, la que los describe como "la incorporación en un ordenador de un componente basado en el conocimiento que se obtiene a partir de la habilidad de un experto, de forma tal que el sistema pueda dar consejos inteligentes o tomar decisiones inteligentes. Una característica adicional deseable, y que para muchos es fundamental, es que el sistema sea capaz, bajo demanda, de justificar su propia línea de razonamiento de una forma inmediatamente inteligible para el que lo usa" (9).

Para desarrollar un SE hay que seguir varias fases:

1. Adquisición del conocimiento.
2. Estructura y representación del conocimiento y por último.
3. Desarrollo del mismo.

La *adquisición del conocimiento* es la transferencia de conocimiento desde las fuentes a la base de conoci-

miento. Se necesita alguien que traduzca el conocimiento y lo haga ejecutable en el sistema. Para este cometido nace la figura del *ingeniero del conocimiento*, quien conoce el lenguaje del ordenador y colabora con el experto humano para extraerle su conocimiento de la forma más exacta y fiel posible (10, 11). El gran reto de la inteligencia artificial es el problema de la congruencia diagnóstica. Es preciso hacer un esfuerzo para llegar a un buen entendimiento con los expertos informáticos, puesto que ellos siguen metodologías lógicas, mientras que los médicos caminamos por entornos intuitivos.

El tipo de conocimiento, descriptivo o procedimental, determina la elección de la técnica para representarlo y condiciona todo el diseño del SE (12, 13). Para la representación de la incertidumbre, que acompaña en mayor o menor grado a todo diagnóstico médico, también se cuenta con distintos métodos (14, 15).

Llamamos desarrollo de un SE a la secuencia de ideas, actividades y problemas que suceden desde que se concibe la posibilidad de la construcción de un SE en una determinada área de conocimiento hasta que se integra en las estructuras industriales y sociales y, eventualmente, contribuye a la transformación de éstas (Fig. 1).

Hay varios SE aplicados al campo de la medicina (16-18), como MYCIN (14), INTERNIST (19), PIP, EXPERT, CADIAG, SPHINX (20), específicos para diversos aspectos —enfermedades infecciosas, medicina interna, medicina general, reumatología, etc.—. En España, programas como CAROUSEL(6), para el diagnóstico

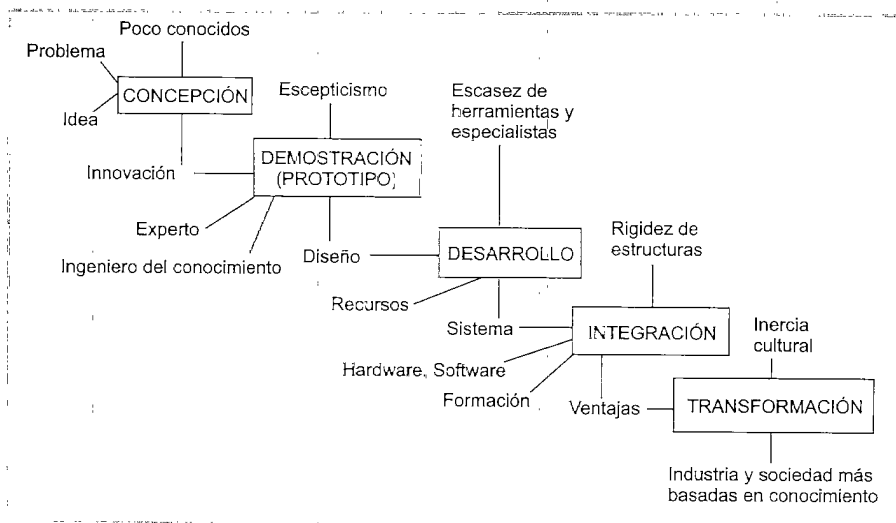


Figura 1. Fases en el desarrollo de un sistema experto hasta su integración social.

de los vértigos, aplicaciones como PNEUMONIA (20) y entornos como MILORD (6), representan avances importantes.

En Anatomía Patológica se han desarrollado algunos sistemas orientados a distintas aplicaciones. Así, el CAS 200 System se dedica a evaluar los tipos de células linfoides según la morfología nuclear y otros rasgos en fluidos orgánicos ricos en linfocitos (21). El sistema Fel-Expert 2.9 es un SE para el diagnóstico de linfomas (22). También se ha ideado un sistema tridimensional de reconocimiento morfológico de imágenes histológicas para linfomas foliculares que establece sus distintos subtipos (23). Pathfinder-Intellipath es un sistema que, mediante diálogos interactivos, va avanzando en la identificación diagnóstica de un caso problema y que se comercializa como sistema diagnóstico y docente (24, 25). Como sistemas estrictamente docentes, existen algunas experiencias en Estados Unidos (26), a través de Internet, y en el Reino Unido, en CD-ROM interactivo de patología (27). En España, el sistema Texcan, aplicable a citología tiroidea, cáncer de mama y linfomas (28, 29) y el programa Interpat, suponen los esfuerzos más relevantes (30).

El estado actual de los conocimientos médicos obliga a que, para la práctica diaria, el médico disponga de información fácilmente accesible y de calidad. La información ideal ha de ser relevante, válida, y el acceso a la misma debe llevarse a cabo con el mínimo esfuerzo, con arreglo a la fórmula descrita por Shaughnessy (31):

$$\text{Utilidad de la información médica} = \frac{\text{relevancia} \times \text{validez}}{\text{dificultad de acceso}}$$

El desarrollo de la formación médica continuada y la práctica clínica basada en la evidencia son dos objetivos prioritarios del *Royal College of Pathologists* del Reino Unido para el desarrollo profesional continuado en Patología (32). En opinión de Bosman, "la formación médica continuada en Patología carece del suficiente dinamismo, por lo que es necesario desarrollar nuevas aproximaciones educativas, basadas en las herramientas informáticas" (26).

Las perspectivas de la aplicación de la informática en el campo del diagnóstico médico se dirigen a crear sistemas de consulta que ayuden y simplifiquen el trabajo. Con esa idea, y teniendo en cuenta además la posibilidad de manejar información, nos planteamos confeccionar una herramienta informática que fuera capaz de actuar como un sistema experto y que fuese a la vez suscepti-

ble de proporcionar información que pudiera ser utilizada como elemento docente.

## OBJETIVOS

Pretendemos construir un sistema que reúna dos requisitos:

1. Que sea abierto, es decir, que su estructura de razonamiento pueda aplicarse a cualquier área de la medicina, simplemente con que el usuario "rellene" adecuadamente en cada caso la base de datos y las reglas de producción.
2. Que la selección de los parámetros de interés se haga mediante representación gráfica en lugar de texto.

Este sistema lo hemos denominado SARA, siglas de Sistema Abierto de Razonamiento Artificial. Para elaborarlo hemos recurrido, a modo de prueba, a la construcción de una aplicación, designada como SEADLINH o Sistema Experto de Ayuda al Diagnóstico de Linfomas No Hodgkin.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El proyecto se ha desarrollado principalmente en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Virgen de las Nieves, aunque gran parte del trabajo se ha llevado a cabo en el Hospital Poniente y en el propio domicilio de los autores, contactando vía Internet. Se ha empleado un ordenador Pentium 133 MHz, 16 Mb de RAM y el sistema operativo Windows 95. Para su desarrollo como lenguaje de implementación, se ha utilizado Visual Basic 4.0. Con este programa se ha creado el motor de inferencia y la interfaz. La base de datos está diseñada y configurada con el administrador de datos de Visual Basic 4.0 basado en el Motor Jet 2.0 de Access 2.0.

Las imágenes empleadas son de dos tipos: por un lado, los esquemas se han realizado con el programa Paint Brush y se basan en modelos esquemáticos de los distintos patrones, a modo de aclaración a las imágenes de los patrones elegidos; por otro, las imágenes corresponden a fotos de la casuística propia obtenidas por microscopía óptica a través de una grabadora de vídeo digital (WinWiew 601 TV/FM de Leadtek). Las fotos, una vez reveladas, son digitalizadas e introducidas en la base de imágenes del sistema.

**Adquisición del conocimiento.** Uno de los autores (RA) ha actuado como ingeniero del conocimiento y otro (JE) como experto patólogo. La metodología empleada ha consistido en entrevistas frecuentes con pruebas continuas del desarrollo.

**Representación del conocimiento.** La base de conocimiento se ha organizado en distintos niveles o funciones. La primera función está destinada al diagnóstico y la segunda a los patrones, jerarquizados a su vez en generales, de detalle y celulares. Cada patrón se compone de una imagen, una foto característica y un texto explicativo. La tercera función, suprapatrón, es para los grupos, también jerarquizados en generales, de detalle y celulares, y define una forma de agrupar los patrones según el modo en que deben presentarse (Fig. 2). Dos propiedades de los grupos son la *exclusión* y la *obligatoriedad*. Un grupo excluyente significa que sólo se podrá elegir un patrón de ese grupo; si no es excluyente, se podrán elegir varios patrones del mismo grupo. Un grupo es obligatorio si es necesario elegir un patrón perteneciente al mismo; si no es obligatorio, se podrá prescindir de elegir un patrón del grupo.

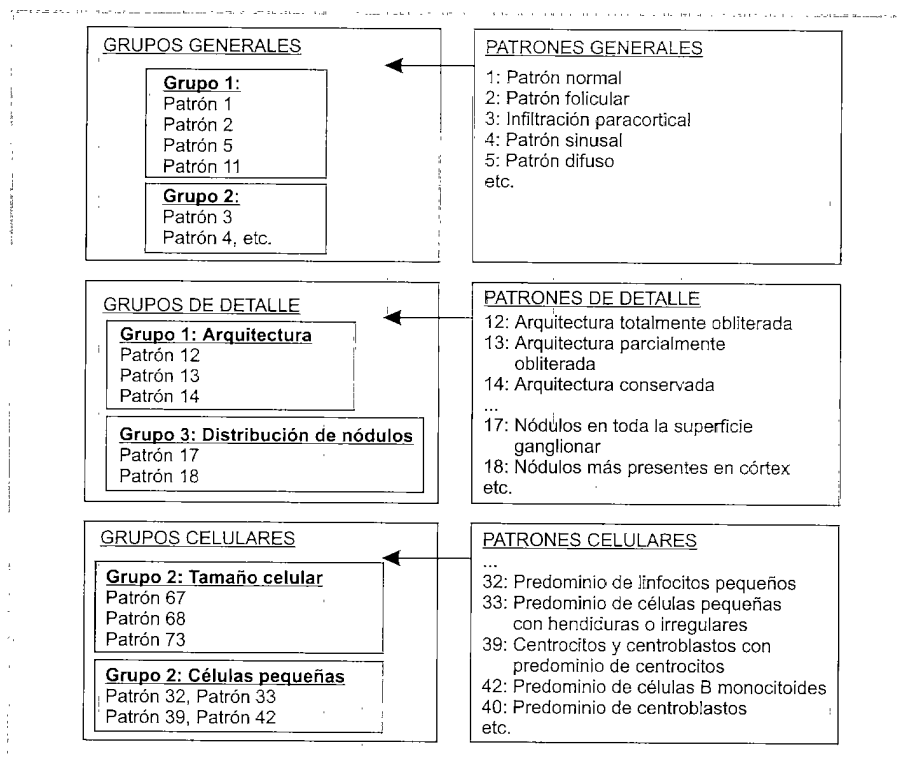
En la Fig. 3 se representa la forma en que aparece en pantalla el Grupo 1 de los grupos generales y la Fig. 4 representa algunas de las pantallas que ofrece el sistema.

Esta estructura es flexible y dinámica, de modo que pueden añadirse o eliminarse tanto patrones como grupos o diagnósticos; igualmente, un patrón puede cambiar de nombre o cambiar su ubicación en un grupo, así como modificar el carácter de exclusión y obligatoriedad.

### Tratamiento de la incertidumbre: coeficientes y reglas de producción

Las *reglas de producción* son condiciones que implican hechos con distintos coeficientes de certeza (por ejemplo, si el patrón general es "difuso" y la arquitectura está "borrada", es casi imposible que el diagnóstico sea linfadenitis, o si el patrón general es "nodular", el diagnóstico linfoma de linfocitos pequeños es imposible).

Se ha empleado la teoría de los factores de certeza con la asignación de un coeficiente a cada combinación diagnóstico-patrón. Cada diagnóstico tiene una certeza o coeficiente de que presente cada uno de los patrones. Los



**Figura 2.** En la parte derecha aparece listada una muestra de los patrones que se han definido. La reunión de los patrones en grupos obedece a una cuestión logística: permite presentar los patrones de una forma ordenada en la pantalla.

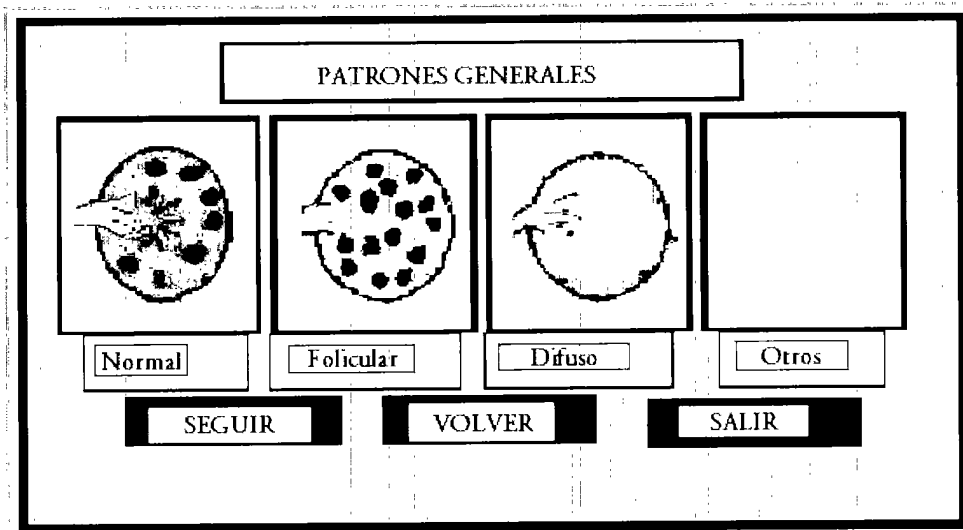


Figura 3. Representación de la pantalla que muestra el Grupo 1 de los patrones generales. Este grupo es de respuesta obligatoria (el sistema no continúa si no se selecciona un patrón) y es excluyente (sólo se puede elegir un patrón).

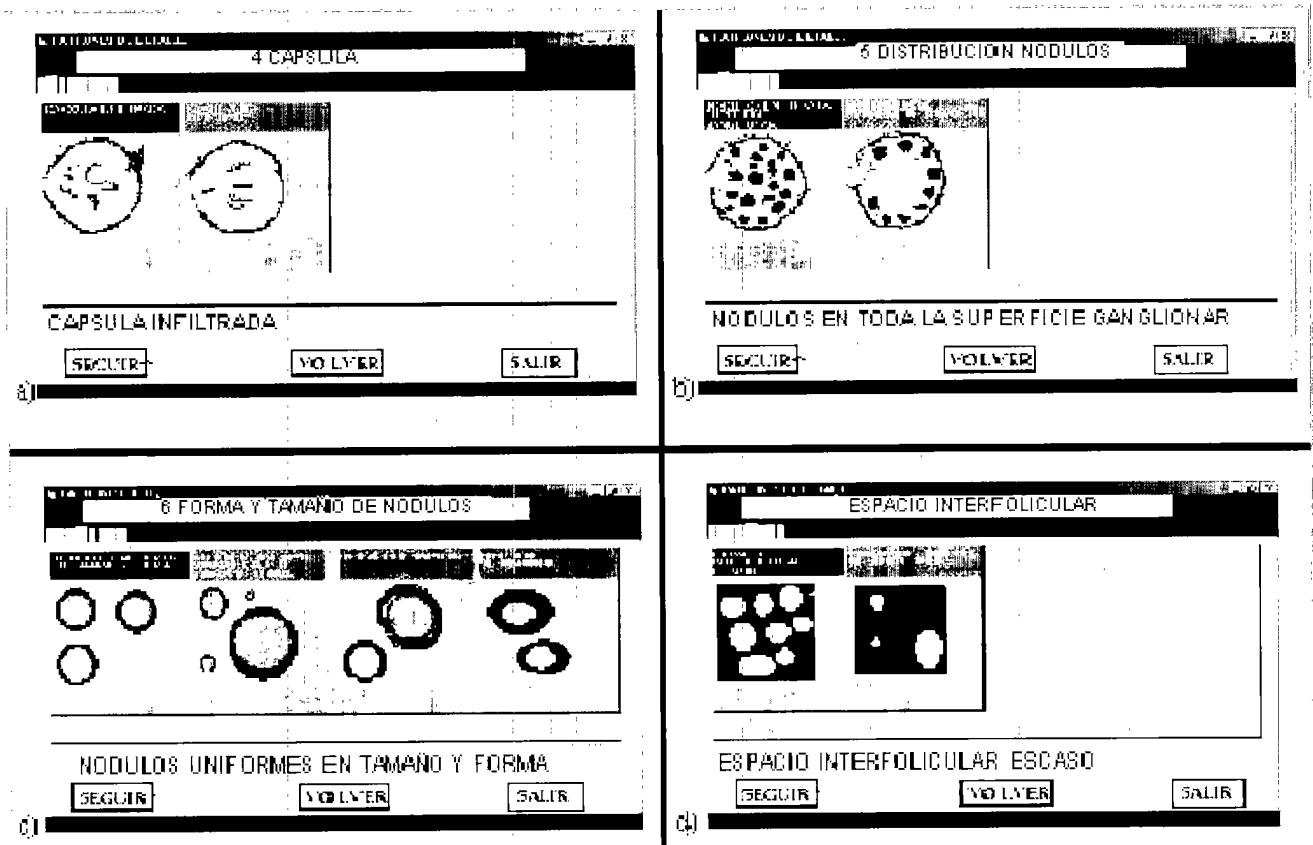


Figura 4. Representación de algunas de las pantallas que muestra SEADLINH. a) El grupo *Cápsula* se ha configurado como obligatorio y excluyente: Es necesario seleccionar un patrón, pero sólo uno. b) El grupo *Distribución de nódulos* es excluyente (sólo se puede seleccionar si los nódulos ocupan toda la superficie ganglionar o si, por el contrario, se disponen preferentemente en disposición paracortical). c) En el grupo *Forma y tamaño de los nódulos*, son excluyentes entre sí los patrones 1º y 2º, y 3º y 4º. d) El grupo *Espacio interfolicular* ofrece dos patrones. Son excluyentes, pero no es obligatoria la selección de alguno de ellos. Estos grupos no aparecen si previamente se ha seleccionado un patrón general difuso, puesto que hay una regla de producción que lo impide.

coeficientes que se aplican son: -1, imposible; -0,75, casi imposible; -0,5, muy improbable; -0,25, bastante improbable; 0, posible; 0,25, bastante probable; 0,5, muy probable; 0,75, casi seguro y, 1, seguro. Según los distintos patrones seleccionados, se calcula la certeza acumulada con arreglo a la siguiente fórmula:

$$C(x) = C(x) + P(x) \times (1 - C(x))$$

donde C(x) es certeza acumulada y P(x) es certeza individual, con lo que se obtienen distintos grados de certeza.














Un elemento estructural fundamental en la base de conocimiento es el encadenamiento de reglas, tanto hacia delante como hacia atrás. En un primer paso, con los datos suministrados al sistema, los patrones seleccionados y mediante reglas hacia atrás, el sistema busca en su base de conocimiento qué diagnósticos cumplen esas características, quedando acotado el espacio muestral (restricción primaria). En un segundo paso, se valo-

ran el resto de patrones del caso para ajustar la selección. Por cálculo de coeficientes, se obtiene un grupo reducido de diagnósticos posibles y compatibles con el caso problema.

**Estructura del conocimiento.** Se parte de la sistematización del conocimiento, es decir, de parametrizar la información. Se remeda la sistemática que el patólogo emplea en el examen histológico del ganglio linfático, de observarlo en primer lugar en su conjunto a poco aumento, para continuar con los detalles estructurales y, posteriormente, con el componente celular.

**RESULTADOS**

SEADLINH está diseñado como ayuda para el diagnóstico histológico de los linfomas no Hodgkin. Su base de

Patrones Generales	1ª 		
Patrones de Detalle	2ª 	3ª 	4ª 
	5ª 	6ª 	7ª 
Patrones Celulares	8ª 	9ª 	10ª 
	11ª 	12ª 	13ª 
DIAGNOSTICOS	Linfoma del centro folicular, folicular (98%) Linfoma de Burkitt (76%) Linfoma B de alto grado Burkitt like (76%)		

**Figura 5.** Ante un caso problema de linfoma del centro folicular con patrón folicular, un observador seleccionó los siguientes patrones: 1º Patrón general folicular. 2º Arquitectura ganglionar totalmente obliterada. 3º Cápsula infiltrada. 4º Nódulos uniformes. 5º Nódulos uniformes. 6º Escaso espacio interfolicular. 7º Zona del manto no polarizada. 8º Patrón celular polimorfo. 9º Centroblastos y centrocitos en parecida proporción. 10º Fagocitos escasos en los centros. 11º Tipo celular similar al de los folículos en la región perifolicular. 12º Presencia de centroblastos. 13º Mitosis escasas. Con esto el sistema dio como resultado los diagnósticos que aparecen en la figura. (En la Figura 6 se muestra cómo aparecen en pantalla los diagnósticos).

datos consta de 45 diagnósticos, 11 patrones generales, 19 patrones de detalle y 45 patrones celulares. Se han creado numerosas reglas de producción y se han elaborado 3420 coeficientes (76 patrones  $\times$  45 diagnósticos). Se han empleado cinco años (desde 1995 hasta 1999) y el prototipo conseguido consta de 17.000 líneas de programación. Por su estructura de patrones de lesiones histológicas modelo, ofrece en primer lugar los patrones generales con los cuales se comparan los casos problema. Según se vayan seleccionando unos patrones u otros, ofrece determinados patrones de detalle para seleccionar y deja otros sin mostrar, de acuerdo a lo que se ha configurado con las reglas de producción y al carácter de exclusividad y obligatoriedad de los patrones.

El sistema, de este modo, obliga a seguir una sistematicidad que consiste en observar, en primer lugar, las características globales del ganglio y compararlas con los patrones generales; posteriormente, se analizará con más detalle, comparando con los patrones modelo, y concluirá con los patrones celulares. Una vez que el usuario señala los patrones compatibles con el caso problema, el sistema expone los diagnósticos más probables según los datos aportados (Fig. 5). Si es necesario para el diagnóstico, el sistema indica las técnicas inmunohistoquímicas necesarias para confirmarlo.

Se ha efectuado una primera validación, cuyos resultados han sido expuestos por los autores en el III Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica (33), en la que se obtuvieron un 87,5% de aciertos en diagnósticos considerados de poca dificultad por parte de residentes de 1<sup>er</sup> y 2<sup>o</sup> año, con muy escasa o nula experiencia en patología linfóide. Pero el objetivo a alcanzar en una primera fase no era que SEADLINH pudiera desde el inicio servir de ayuda para casos con gran dificultad diagnóstica, sino que el sistema, como estructura básica, fuese capaz de funcionar correctamente, ya que la calidad de los resultados que ofrezca va a depender, en todo caso, de la base de conocimiento y las reglas de producción que se les suministren.

## DISCUSIÓN

Se ha confeccionado un sistema que cumple los objetivos propuestos: es abierto, de fácil acceso a la manipulación de la base de conocimiento, ofrece imágenes como elemento de diálogo y ha funcionado como se es-

peraba en la prueba efectuada, ofreciendo diagnósticos con una probabilidad de certeza determinada a partir de los rasgos morfológicos señalados.

Los programas informáticos tradicionales de flujo de entrada y salida no permiten modificaciones en su conocimiento y, si lo hacen, requieren cambios importantes en su estructura, de forma que siempre se necesita a la persona que los diseñó para poder retocarlos. Al haber conseguido un sistema abierto con un fácil acceso a la base de conocimiento, es posible modificar los coeficientes, aportar nuevas reglas de producción, ampliar diagnósticos o añadir patrones. Estas posibilidades le confieren una innovadora capacidad de adaptación al usuario y dotan a SEADLINH, y genéricamente a SARA, de un potencial de aprendizaje ilimitado.

Se ha subsanado la problemática ya señalada del entendimiento con los especialistas en informática al actuar uno de nosotros como ingeniero del conocimiento, con lo que la transmisión de información desde el experto al sistema ha gozado de gran fluidez.

El haber desarrollado el sistema sobre linfomas no Hodgkin, patología compleja cuyos diagnósticos histológicos comparten muchos rasgos morfológicos, supuso un reto que facilitará la utilización de SARA para otras patologías menos abigarradas. El SE más semejante al nuestro es el proyecto Intellipath (24, 25), que utiliza imágenes, pero como complemento pedagógico a las lesiones y diagnósticos. En SEADLINH las imágenes son, sin embargo, de capital importancia, ya que compara las imágenes del sistema con las que se observan en el microscopio y no a modo de listado de lesiones, como ofrece Intellipath.

Debido al enorme cúmulo de conocimientos que se necesitan hoy en día para desarrollar una Patología que sea homologable y actualizada, supone un gran avance el contar con una herramienta en la que, a partir de rasgos histológicos, se ofrezca un enfoque diagnóstico. Los algoritmos diagnósticos y las reglas de producción pueden y deben ser validados por expertos patólogos, y este sistema así lo permite. SARA es un sistema experto abierto, y como tal, ofrece al patólogo la posibilidad de introducir nuevos rasgos diagnósticos, modificar el peso que cada rasgo tiene en el mismo, incorporar técnicas inmunohistoquímicas, o acceder a los datos bibliográficos que lo sustentan, convirtiéndolo en un sistema con grandes posibilidades.

**MODELOS DE PATRONES**

- PATRONES GENERALES
- PATRONES DE DETALLE
- PATRONES CELULARES

**CERTIDUMBRE**

DIAGNOSTICOS	CERTIDUMBRE
7 LINFOMA DEL CENTRO FOLICULAR, FOLICULAR	0,98
13 LINFOMA DE BURKITT	0,76
14 LINFOMA DE ALTO GRADO BURKITT LIKE	0,76
14 ENFERMEDAD DE HODGKIN	-0,64
2 LINFOMA/LEUCEMIA DE C. PRECURSORAS B	-1,00
22 LINFOMA DE CELULAS T ANGIOIMMUNOBLASTICO	-1,00

**PATRONES GENERALES DEL CASO PROBLEMA**

PATRON FOLICULAR

**PATRONES DE DETALLE DEL CASO PROBLEMA**

ARQUITECTURA PARCIALMENTE OBLITERADA

CAPSULA INFILTRADA

**PATRONES CELULARES DEL CASO PROBLEMA**

PATRON MONOTONO

CELULAS PEQUEÑAS SIN ESPECIFICAR

**Figura 6.** Última pantalla. Una vez seleccionados los patrones que coinciden con la preparación problema, muestra los diagnósticos con un determinado grado de certeza. El sistema está preparado para mostrar, con doble clic en cada diagnóstico, las técnicas inmunohistoquímicas que aseguran el diagnóstico, así como texto explicativo e imágenes. En la parte inferior de la pantalla se exponen los patrones que se han seleccionado y que son los rasgos que han llevado al diagnóstico. Haciendo doble clic en ellos, el sistema muestra los coeficientes de cada rasgo en relación con los diagnósticos y ofrece la posibilidad de modificación.

Se construyó SEADLINH como una primera aproximación, con la intención de comprobar que el sistema es capaz de funcionar.

Cubiertos los primeros objetivos, a partir de ahora hay que enriquecer SEADLINH mediante la ampliación de su base de conocimientos, para lo cual tendremos que recurrir al concurso de reconocidos expertos y posteriormente efectuar una validación rigurosa del mismo. Con respecto a SARA, el esfuerzo se encaminará a mejorar su presentación y a probar su utilidad en otros campos del diagnóstico.

El enorme coste de este tipo de investigaciones requiere la colaboración de amplios sectores profesionales y de instituciones, cuyos resultados se esperan en un futuro próximo. El problema no es sólo económico, sino de tiempo y de recursos humanos. El desarrollo de una

óptima base de conocimiento es una tarea que implica la participación de varios expertos que trabajen conjuntamente con actitud de consenso y flexibilidad.

La reflexión sobre la influencia de la inteligencia artificial en el mundo laboral actual y en el progresivo avance tecnológico en el que estamos inmersos nos puede hacer ver que se abren nuevas perspectivas que necesitan nuestra implicación, ya que no se pueden elaborar sistemas inteligentes para la sanidad sin el concurso de los médicos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Elstein AS, Shulman LS, Sprafka SA. *Medical problem-solving: An analysis of clinical reasoning*. Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts 1978.



2. Haugeland J. *Mind design*. MIT Press, Cambridge, Massachusetts 1985.
3. Bellman RE. *An introduction to artificial intelligence: Can computers think?* Boyd Fraser Publishing Company, San Francisco 1978.
4. Kurzweil R. *The age of intelligent machines*. MIT Press, Cambridge, Massachusetts 1990.
5. Rich E, Knight K. *Artificial intelligence*. McGraw-Hill. 2ª ed. New York 1991.
6. Charniak EY, McDermott D. *Introduction to artificial intelligence*. Addison-Wesley, Reading, Massachusetts 1985.
7. Winston PH. *Artificial intelligence*. 3ª ed. Addison-Wesley, Reading, Massachusetts 1992.
8. Schalkoff RJ. *Artificial intelligence. An engineering approach*. McGraw-Hill, New York 1990.
9. Luger GE, Stubblefield WA. *Artificial intelligence: Structures and strategies for complex problem solving*. 2ª ed. Benjamin Cummings. Redwood City, California 1993.
10. Wiellinga BJ, Breuker JA. *Interpretation of verbal data for knowledge acquisition. European Conference on Artificial Intelligence*. Pisa 1984; 41-50.
11. Plaza E. *Model based knowledge acquisition for heuristic classification systems. European Conference on Artificial Intelligence*. Pitman Pub, Munich 1988; 61-66.
12. Post. *Formal reductions of the general combinatorial decision problem*. Am J Math 1943; 65: 197-215.
13. Robinson JA. *A machine-oriented logic based on the resolution principle*. J Assoc Comput Machin 1965; 12: 23-41.
14. Shortliffe EH. *Computer-based medical consultations: MYCIN*. American Elsevier, New York 1976.
15. Zadeh LA. *Commonsense knowledge representation based on fuzzy logic*. Computer 1983; 16: 61-65.
16. Martín-Baranera M, Sancho JJ, Sanz F. *Controlling for chance agreement in the validation of medical expert systems with no gold standard: PNEUMON-IA and RENOIR revisited*. Comput Biomed Res 2000; 33(6): 380-397.
17. Sherif HM, Sadeghi S, Mogel G. *Design and construction of a computer-based logical system for medical diagnosis*. Stud Health Technol Inform 2001; 81: 459-464.
18. Chapman WW, Fizman M, Chapman BE, Haug PJ. *A comparison of classification algorithms to automatically identify chest X-ray reports that support pneumonia*. J Biomed Inform 2001; 34(1): 4-14.
19. Pople HE Jr, Myres JD, Miller RA. *DIALOG: A model of diagnostic logic for internal medicine*. En: IVCAI. 1975; 4: 848-855.
20. Ferrer P. *Diagnóstico informatizado*. En: Farreras P, Rozman C. *Medicina Interna*. 13ª ed. Mosby/Doyma. Madrid 1995: 8-10.
21. Walts AE, Svidler R, Tolmachoff T, Marchevsky AM. *Lymphoid-rich effusions. Diagnosis by morphometry using the CAS 200 System*. Am J Clin Pathol 1994; 101(4): 526-530.
22. Campr V, Bednar B. *A computer expert system for malignant lymphoma*. Cesk Patol 1992; 28(2): 102-105.
23. Preston K, Firestone LM, Nathwani BN. *Use of three-dimensional mathematical morphology in analyzing histologic images, with application to the subtyping of follicular lymphomas*. Anal Quant Cytol Histol. 1990; 12(6): 399-416.
24. Nathawani BN, Heckerman DE, Horvitz EJ, Lincoln TL. *Integrated expert systems and videodisc in surgical pathology: An overview*. Hum Pathol 1990; 21(1): 11-27.
25. Nathwani BN, Clarke K, Lincoln T y cols. *Evaluation of an expert system on lymph node pathology*. Hum Pathol 1997; 28(9): 1097-1110.
26. Bosman FT. *Continuous professional development in pathology: A continental view*. J Clin Pathol 2000; 53(1): 10-12.
27. Holzel H, Van Diest PJ. *The New Millennium: Time for a change!* J Clin Pathol 2000; 53(1): 1-2.
28. Ferrer-Roca O, Ballester-Guardia E, Martín J. *Nuclear chromatin texture to differentiate follicular and papillary carcinoma of the thyroid*. Pathol Res Pract 1989; 185: 561-566.
29. Ferrer-Roca O, Ballester-Guardia E, Martín-Rodríguez JA. *Morphometric, densitometric and flow cytometric criteria for the automated classification of thyroid lesions*. Anal Quant Cytol Histol 1990; 12: 48-55.
30. Sobrino A, Pardo Mindán FJ. *Nuevas tecnologías y aprendizaje de la Anatomía Patológica. Propuesta de un modelo de enseñanza-aprendizaje basado en el programa Interpat*. Edu Med 1999; 2: 16-23.
31. Shaughnessy AF, Slawson DC, Bennett JH. *Becoming an information master: A guidebook to the medical information jungle*. J Fam Pract 1994; 39(5): 489-499.
32. Holzel H, Van Diest P, Heard S. *Continuing professional development: is the future Pathology interactive?* J Clin Pathol 1999; 52(6): 401-402.
33. Aporta R, Molina MA, Chamorro CE, Moreno MI, Esquivias JJ. *Sistema experto de ayuda al diagnóstico de LNH*. III Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. Abril 2000.

