



VII Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica y I Congreso de Preparaciones Virtuales por Internet

Del 1 al 31 de octubre de 2005



El diagnóstico en citología: Extracción de rasgos y cuantificación de los mismos. Ensayo sobre citología tiroidea

Javier ESQUIVIAS*, Jose ALONSO*, Jose Manuel BENITEZ**, Manuel DE PARRA ROYON***, Francisco JIMENEZ****, Carmen PRIETO*, Margarita MERINO*

* Hospital Clinico San Cecilio-GRANADA ESPAÑA

** ETS INFORMATICA-GRANADA ESPAÑA

*** ETS INGENIERIA INFORMATICA-GRANADA ESPAÑA

**** Hospital de Pozoblanco ESPAÑA

Resumen

En el proceso del diagnóstico citológico se sigue la estrategia de generación y comprobación de hipótesis a partir de rasgos citológicos.

Para ayudar en la formación de futuros profesionales se ha recurrido en ocasiones a los Sistemas Inteligentes desarrollados en el seno de la Inteligencia Artificial. Nuestro grupo de trabajo está desarrollando un sistema de este tipo dedicado al diagnóstico en citología del tiroides.

Un problema fundamental en la construcción del sistema (como en la de cualquier otro sistema experto) es el de la adquisición del conocimiento. Para realizar esta tarea se recurrió a la experiencia de algunos investigadores así como a revisar la literatura. Como consecuencia de este proceso se establecieron 13 diagnósticos y se confeccionó una tabla con 83 rasgos citológicos concretos. Como esquema de representación se utilizan reglas de producción clásicas. Para modelar la incertidumbre, hemos recurrido a los factores de certeza, aunque no descartamos otras opciones para desarrollos futuros.

Un característica distintiva del sistema es su interfaz web que lo hace utilizable desde cualquier ordenador conectado a Internet. El sistema está operativo en fase de pruebas.

Nuestro objetivo con este trabajo es doble. Por un lado, presentar el sistema a la comunidad de Patólogos hispanoamericanos. Por otro, es recabar la colaboración de los expertos en el área para que evalúen el sistema y nos ayuden a ampliar y refinar la base de conocimiento. Se expone una parte de la aplicación a través de la cual los expertos interesados podrán aportar parte de sus conocimientos en forma de nuevas reglas y de pesos para asentar la base de conocimiento actualmente disponible. Con ello podremos probar el modelo de elicitación de conocimiento mediante consenso que estamos implementando como novedad para este sistema inteligente.

Introducción

Los diagnósticos histológicos y citológicos se basan en el reconocimiento de patrones, tanto arquitecturales como celulares. El diagnóstico médico, y por ende, el diagnóstico histológico, es un proceso hipotético-deductivo¹. En la actualidad, se dispone de algunos sistemas orientados al diagnóstico en esta área, diseñados mediante diálogos interactivos^{2,3, 4,5,6}.

Uno de los mayores problemas que hay que solventar es el de la *elicitación* del conocimiento. Se entiende por tal la forma de transferir el conocimiento del experto al ordenador. Para ello surgió 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^{7,8}. No obstante, la dificultad radica en hacerse comprender entre el experto y el ingeniero del conocimiento, toda vez que el experto se

mueve con unos predicados en muchos casos intuitivos, y aplicando una lógica que dista mucho de la empleada por el sistema informático. Se añade la dificultad de que el ingeniero del conocimiento actúa como intermediario entre el experto y el ordenador, con lo que necesariamente se distorsiona el concepto de partida.

Entre los esfuerzos que se han hecho para solventar este problema está la "técnica del empujillado" desarrollada en 1955 por el psicólogo Kelly⁸ para poder transformar en lenguaje asequible a la computadora las estructuras conceptuales de una persona. Para ello es necesario descomponer lo que se quiere estudiar ("dominio") en "elementos". Este conjunto de elementos ha de ser representativo del dominio. A continuación han de elaborarse "constructos" Un "constructo" es una característica bipolar de los elementos del dominio.

Paramá y cols.⁹ han desarrollado una herramienta de adquisición del conocimiento basada en la "técnica del empujillado". Sigue la secuencia de Obtención de elementos, Obtención de constructos, Creación de la parrilla, Enfocado de la parrilla y Depuración de la parrilla.

Hemos desarrollado un Sistema Tutor de ayuda al diagnóstico de la citología tiroidea.

Para transferir el conocimiento al ordenador se han seleccionado, tras revisión bibliográfica, una serie de rasgos, a cada uno de los cuáles se les ha dado un peso con respecto a cada diagnóstico a considerar. Con ello, el Sistema aplica una estrategia que le permite dar una probabilidad para cada diagnóstico según los rasgos seleccionados.

OBJETIVOS:

- Se pretende
 - 1º) Dar a conocer el Sistema desarrollado, aun en fase de pruebas.
 - 2º) Exponer el método seguido para la descomposición de "conceptos" citológicos en rasgos evaluables y transferibles al ordenador.
 - 3º) Ofrecer una forma de elicitar el conocimiento a partir de los rasgos elaborados y basándonos en la herramienta propuesta por Paramá y cols.

Material y Métodos

SISTEMA nosetiroides

El sistema desarrollado se denomina "nosetiroides". Los requisitos impuestos para el sistema son los de eficacia, facilidad de uso y reusabilidad.

El sistema se estructura en varios módulos independientes e interconectados. Los principales módulos son: Base de conocimiento, Mecanismo de inferencia, Módulo de explicación y módulo de adquisición del conocimiento.

La Base de conocimiento (BC) la componen una base de datos, que incluye los rasgos y diagnósticos junto con sus definiciones, atributos y propiedades, y la base de reglas que vincula conjuntos de rasgos con diagnósticos con indicación de sus factores de certeza.

El Mecanismo de inferencia (MI) implementa el proceso de razonamiento que ejecuta el sistema en cada consulta y que aproxima, en cierta medida, el proceso de razonamiento que sigue un citólogo en el desarrollo de su trabajo. En esencia, a cada diagnóstico asigna un grado de certeza en función de los coeficientes de cada rasgo introducido como entrada y de los factores de certeza que vinculan rasgos con diagnósticos. Conforme se aportan datos, se van actualizando los valores de certeza de los diagnósticos y la respuesta final es una lista de diagnósticos ordenados (decrecientemente) según estos valores de certeza. Este mecanismo de inferencia es independiente de la base de conocimiento, para facilitar su reemplazamiento o modificación.

La tarea del Módulo de explicación (ME) es proporcionar aclaraciones al usuario del camino seguido para alcanzar las conclusiones que se le presentan.

El Módulo de adquisición del conocimiento (MAC) se compone de un interfaz amigable que facilita la adición, modificación o eliminación de rasgos y diagnósticos, así como de reglas que los vinculan. Este es el módulo que servirá de interfaz a todos los expertos que quieran colaborar en nuestro proyecto. Las aportaciones que realicen serán consensuadas para elaborar una base de conocimiento con amplio consenso. Solicitamos, por tanto, la colaboración de todos los expertos en el área. El sistema libremente disponible a través del URL <https://bahia.ugr.es/nosetiroides>.

Como se ha indicado se pretende que el sistema sea eficaz. Debe reproducir lo más certeramente posible el comportamiento de un citólogo en su diagnóstico, para que así pueda constituir una herramienta útil para el profesional citólogo. Parte importante para lograr esta eficacia es que el conocimiento del sistema sea revisado y completado con asiduidad, para que esté actualizado.

Con el objetivo de hacerlo accesible al mayor número posible de interesados se ha planteado como una aplicación web, disponible desde cualquier dispositivo (ordenador, PDA, teléfono móvil WAP, ...) que se pueda conectar a Internet.

Para lograr la facilidad de uso se persigue el uso de interfaces de usuario simples e intuitivas. Deben satisfacer los requisitos establecidos por los criterios de ergonomía. La información debe presentarse/requerirse a través de ventanas atractivas que estimulen el uso del sistema. Una característica distintiva de este sistema es que la captación de datos se hace, fundamentalmente, a través de imágenes en lugar de en forma de texto o valores numéricos.

En relación con la mantenibilidad se impone crear un sistema bien estructurado, que facilite la depuración y extensión de funcionalidades.

Los datos de la Base de conocimiento se estructuran en Diagnósticos y Rasgos.

DIAGNÓSTICOS

Para construir su base de datos se ha recurrido a la literatura^{10,12,13,14,15,16}. A partir de la misma se han establecido 13 diagnósticos, que son los siguientes.

D1 . -Quiste

D2. -Hiperplasia difusa tóxica (enf. De Graves)

D3. - Nódulo coloideo

D4. -Nódulo adenomatoideo

D5. - Proliferación folicular

D6. - Tumor de células de Hürthle

D7. - Tiroiditis de Quervain

D8. - Tiroiditis de Hashimoto

D9. - Carcinoma papilar

D10. - Carcinoma medular

D11. - Carcinoma anaplásico

D12. - Linfoma

D13. - Metástasis

Se han sintetizado las descripciones efectuadas por los distintos autores para cada diagnóstico.

RASGOS

A partir de estas descripciones se ha elaborado un conjunto de "rasgos", que han sido catalogados por algunos de los autores dándoles un peso según la importancia estimada para cada diagnóstico.

ELICITACIÓN DEL CONOCIMIENTO

Hay que resolver dos cuestiones: 1ª) Traducir los rasgos al lenguaje asimilable por el ordenador. 2ª) Transferir el "conocimiento" implícito en los rasgos de forma cuantificada.

Para que las descripciones citológicas sean asimilables por el ordenador, cada RASGO se ha descompuesto en:

RASGO = COMPONENTE + CALIFICADOR + CARACTERÍSTICA

Los COMPONENTES de los rasgos pueden ser: Coloide, Fondo o Celularidad

El CALIFICADOR es un componente del rasgo que es imprescindible para representar al componente. Por ejemplo, Coloide **abundante** o Fondo **inflamatorio**. No obstante, hay algunos calificadores que precisan ser explicitados mediante lo que hemos denominado CARACTERÍSTICA. Así, el aspecto del coloide tiene que ser definido ("viscoso, en pequeños acúmulos...") o el aspecto celular ("homogéneo o polimorfo..."). En cuanto al CALIFICADOR "tipo celular", está representado por un número de características, correspondiendo cada una de ellas a un tipo celular. Cada tipo celular a su vez, se comporta como un RASGO constituido por un COMPONENTE (por ej. células foliculares) + un CALIFICADOR (por ej. cantidad) y una CARACTERÍSTICA (por ej. escasa).

En la TABLA 1 se exponen para cada COMPONENTE los CALIFICADORES y en su caso, para cada CALIFICADOR sus CARACTERÍSTICAS así como las CARACTERÍSTICAS de los CALIFICADORES del Tipo celular (TABLA 1C -1G)

TABLA 1A:

RASGO = COMPONENTE + CALIFICADOR + CARACTERÍSTICA

COMPONENTE: COLOIDE (C)	COMPONENTE: FONDO (F)	COMPONENTE: CELULARIDAD (CE)
<u>CALIFICADOR Coloide (C)</u> -Abundante (C1) -Escaso (C2) -Ausente (C3) -Sin especificar (C4) -ASPECTO DEL COLOIDE (ASPCOL)	<u>CALIFICADOR Fondo (F)</u> -Hemorrágico (F1) -Limpio (F2) -Diatésico o Necrótico (F3) -Inflamatorio (F4) -Cristales (F5) -Cuerpos de psamoma presentes (F6) -Cuerpos de psamoma ausentes (F7) -Amiloide (F8)	<u>CALIFICADOR Celularidad (CE)</u> -Abundante (CE1) -Escasa (CE2) -Sin especificar (CE4) -Ausente (CE3) -ASPECTO CELULAR (ASPCEL) -TIPO CELULAR (TC)
<u>CARACTERÍSTICA Coloide</u> - -Viscoso, en "goma de mascar" (ASPCOL1) -Grandes acúmulos de coloide (ASPCOL2) -Acúmulos pequeños ("bolas") (ASPCOL3) -	-	<u>CARACTERÍSTICA Celularidad</u> - <u>TIPO CELULAR (TC)</u> - -Células foliculares (TC1) -Células oncocíticas (TC2) -Células sanguíneas (TC3) -Polinucleares (TC4) -Histiocitos (TC5) -Células linfoides (TC6) -Células de aspecto plasmacitoide (TC7) -Células de aspecto fusiforme (TC8) -Células de aspecto poligonal (TC9) -Células gigantes (TC10) -Células escamosas (TC11) -Células mucinosas (TC12) -Células ciliadas (TC13) -Células malignas (TC14) -Ausencia de c. malignas (TC15) -Células sin identificar (TC16) -Células epitelioides (TC17)
-	-	<u>CARACTERÍSTICA Celularidad</u> -

**ASPECTO CELULAR
(ASPCEL)**

- ASPECTO CELULAR
HOMOGENEO (ASPCEL1)
- ASPECTO CELULAR
POLIMORFO (ASPCEL2)

TABLA1B:

INDICADORES DEL TIPO CELULAR

AÑO (TAM)	CANTIDAD (CAN)	AGRUPACIÓN (AG)	CITOPLASMA (CI)	NUCLEO (NU)
-----------	----------------	-----------------	-----------------	-------------

TABLA 1C:

CARACTERÍSTICAS DEL TAMAÑO (TAM) DEL TIPO CELULAR
<ul style="list-style-type: none"> - Grande (TAM1) - Pequeño (TAM2) - Gigante (TAM3) - Sin especificar (TAM4)

TABLA 1D:

CARACTERÍSTICAS DE CANTIDAD (CAN) DEL TIPO CELULAR
<ul style="list-style-type: none"> - Abundante (CAN1) - Escasa (CAN2) - Ausente (CAN3) - Sin especificar (CAN4)

TABLA 1E:

CARACTERÍSTICAS DE AGRUPACIÓN (AG) DEL TIPO CELULAR
<ul style="list-style-type: none"> - Células aisladas (AG1) - Grupos pequeños (AG21) - Grupos intermedios (AG22) - Láminas (AG23) - Monocapa (AG24) - Tridimensionales (AG25) - Papiliformes (AG26) - Disposición microfolicular (AG27) - Disposición microfolicular con coloide en su interior (AG28) - Disposición macrofolicular (AG29) - Disposición macrofolicular con coloide en su interior (AG210)

TABLA 1F:

CARACTERÍSTICAS DEL CITOPLASMA (CI) DEL TIPO CELULAR
<ul style="list-style-type: none"> - Anisocitosis, Pleomorfismo (C11)

- Monomorfismo (C12)
- Citoplasma aumentado (C13)
- Citoplasma " en llama" (C14)
- Vacuolas citoplasmáticas (C15)
- Gránulos citoplasmáticos (C16)
- Agregados linfocitocarios (C17)
- Cuerpos linfoglandulares (C18)

TABLA 1G:

CARACTERÍSTICAS DEL NUCLEO (NU) DEL TIPO CELULAR
--

- Normal (NU1)
- Núcleo oval (NU2)
- Núcleo redondeado (NU3)
- Núcleo irregular (NU4)
- Cromatina grosera (NU5)
- Cromatina fina (NU6)
- Cromatina "en sal y pimienta" (NU7)
- Hiperchromatismo nuclear (NU8)
- Hipertrofia nuclear (NU9)
- Nucleolo prominente (NU10)
- Nucleolo inconspicuo (NU11)
- Binucleación (NU12)
- Multinucleación (NU13)
- Atipia nuclear (NU14)
- Anisocariosis (NU15)
- Pseudoinclusiones nucleares (NU16)
- Hendiduras nucleares (NU17)
- Mitosis(NU18)
- Mitosis atípica (NU19)

A continuación se ofrece un listado de los COMPONENTES, CALIFICADORES Y CARACTERÍSTICAS de que disponemos para definir los RASGOS

RASGO = COMPONENTE + CALIFICADOR + CARACTERÍSTICA

COMPONENTE:

- Coloide (C)
- Fondo (F)
- Celularidad (CE)

CALIFICADOR:

- Coloide Abundante (C1)
- Coloide Escaso (C2)
- Coloide Ausente (C3)
- Coloide Sin especificar (C4)
- ASPECTO DEL COLOIDE (ASPCOL)
- Fondo Hemorrágico (F1)
- Fondo Limpio (F2)
- Fondo Diatésico o Necrótico (F3)
- Fondo Inflamatorio (F4)
- Fondo : Cristales (F5)
- Fondo : Cuerpos de psamoma presentes (F6)
- Fondo : Cuerpos de psamoma ausentes (F7)

Fondo : Amiloide (F8)
 Celularidad Abundante (CE1)
 Celularidad Escasa (CE2)
 Celularidad Sin especificar (CE4)
 Celularidad Ausente (CE3)
 ASPECTO CELULAR (ASPCEL)
 TIPO CELULAR (TC)

CARACTERÍSTICA

Aspecto del coloide (ASPCOL)

R5:Viscoso, en "goma de mascar" (ASPCOL1)
 R6:Grandes acúmulos de coloide(ASPCOL2)
 R7:Acúmulos pequeños ("bolas") (ASPCOL3)

ASPECTO CELULAR (ASPCEL)

Predomina un tipo celular (ASPECTO CELULAR HOMOGÉNEO) (ASPCEL1)
 Celularidad polimorfa (ASPECTO CELULAR POLIMORFO) (ASPCEL2)

Tipo celular (TC)

Células foliculares (TC1)
 Células oncocíticas (TC2)
 Células sanguíneas (TC3)
 Polinucleares (TC4)
 Histiocitos (TC5)
 Células linfoides (TC6)
 Células de aspecto plasmacitoide (TC7)
 Células de aspecto fusiforme (TC8)
 Células de aspecto poligonal (TC9)
 Células gigantes (TC10)
 Células escamosas (TC11)
 Células mucinosas (TC12)
 Células ciliadas (TC13)
 Células malignas (TC14)
 Ausencia de c. malignas (TC15)
 Células sin identificar (TC16)
 Células epitelioides (TC17)

TIPO CELULAR: CALIFICADOR:

TAMAÑO (TAM)
 CANTIDAD (CAN)
 AGRUPACIÓN (AG)
 NUCLEO (NU)
 CITOPLASMA (CI)

TIPO CELULAR: CARACTERÍSTICA:

TAMAÑO (TAM)

Grande (TAM1)
 Pequeño (TAM2)
 Gigante (TAM3)
 Sin especificar (TAM4)

CANTIDAD (CAN)

Abundante(CAN1)
 Escasa (CAN2)
 Ausente(CAN3)
 Sin especificar (CAN4)

AGRUPACIÓN (AG)

Células aisladas (AG1)
 Grupos (AG2)
 Grupos pequeños (AG21)
 Grupos intermedios (AG22)
 Láminas (AG23)

Monocapa (AG24)
Tridimensionales (AG25)
Papiliformes (AG26)
Disposición microfolicular (AG27)
Disposición microfolicular con coloide en su interior (AG28)
Disposición macrofolicular (AG29)
Disposición macrofolicular con coloide en su interior (AG210)

NUCLEO (NU)

Normal (NU1)
Núcleo oval (NU2)
Núcleo redondeado (NU3)
Núcleo irregular (NU4)
Cromatina grosera (NU5)
Cromatina fina (NU6)
Cromatina "en sal y pimienta" (NU7)
Hiperchromatismo nuclear (NU8)
Hipertrofia nuclear (NU9)
Nucleolo prominente (NU10)
Nucleolo inconspicuo (NU11)
Binucleación (NU12)
Multinucleación (NU13)
Atipia nuclear (NU14)
Anisocariosis (NU15)
Pseudoinclusiones nucleares (NU16)
Hendiduras nucleares (NU17)
Mitosis (NU18)
Mitosis atípica (NU19)

CITOPLASMA (CI)

Anisocitosis, Pleomorfismo (CI1)
Monomorfismo (CI2)
Citoplasma aumentado (CI3)
Citoplasma "en llama" (CI4)
Vacuolas citoplasmáticas (CI5)
Gránulos citoplasmáticos (CI6)
Agregados linfocitocarios (CI7)
Cuerpos linfoglandulares (CI8)

Para "cuantificar" el conocimiento, se le ha de dar un valor a cada rasgo. Para ello se ha tomado como modelo la herramienta confeccionada por Paramá y cols.⁹, y se han elaborado "constructos". Cada constructo corresponde a uno de los diagnósticos seleccionados, y el valor bipolar significa que un rasgo tenga importancia para cada diagnóstico o no (FIGURA 1).

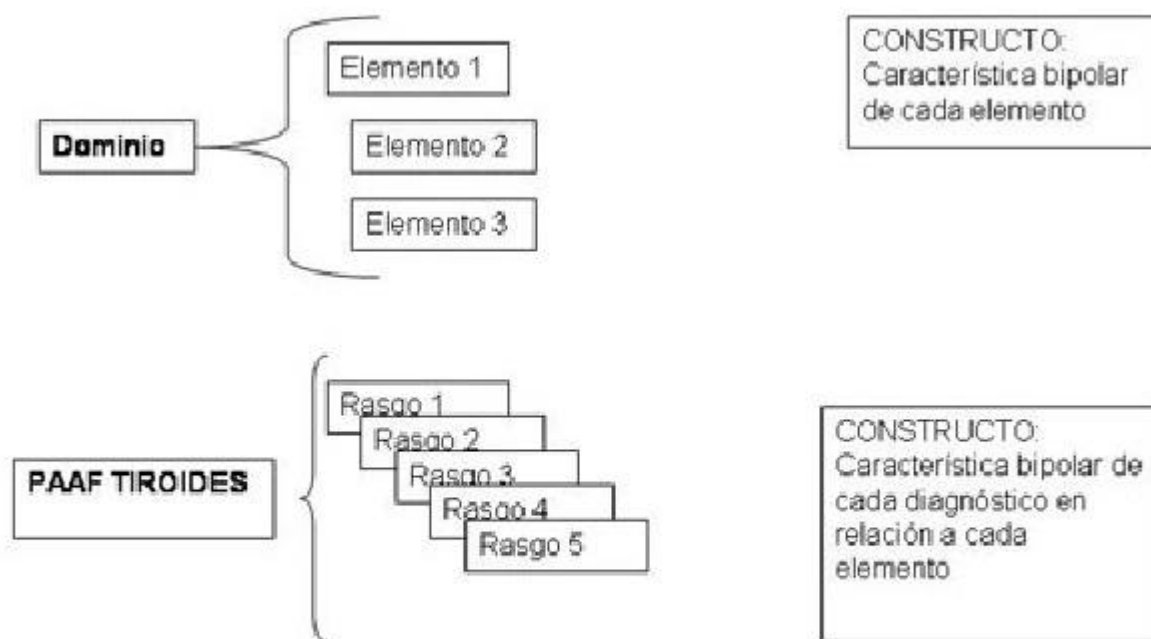


FIGURA 1 - El "dominio" está constituido por los diagnósticos a que se puede llegar con la punción de I tiroides. Los "elementos" son los rasgos citológicos, y los "constructos" se elaboran para cada diagnóstico en relación con cada uno de los rasgos.

Resultados

Se han cubierto los objetivos marcados.

Merced al VII Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica se ha logrado el primero de ellos (dar a conocer el Sistema desarrollado.) Aunque la versión actual está aún en fase de pruebas, ya permite ir enriqueciéndola incorporando y modificando rasgos y diagnósticos, sustituir o añadir imágenes, así como modificar los Factores de certeza (FC).

A partir de una primera pantalla en la que se ofrecen rasgos que se han seleccionado como claves para comenzar a elaborar el diagnóstico, el sistema ofrece más rasgos en función de los patrones seleccionados. Se ha conseguido que esta versión permita cambiar o modificar el contenido de esta pantalla, lo cual permite adaptarla a conveniencia.

La consecución del 2º de los objetivos (Exponer el método seguido para la descomposición de "conceptos" citológicos en rasgos evaluables y transferibles al ordenador) queda reflejado

En cuanto al tercer objetivo (Ofrecer una forma de elicitar el conocimiento a partir de los rasgos elaborados y basándonos en la herramienta construida por Paramá y cols.), la herramienta elaborada permite cuantificar los rasgos de una manera rápida y sencilla. La facultad de poder incorporar nuevos rasgos la posibilita para ser usada ampliamente , siendo suficientemente dúctil.

Discusión

La implementación del sistema que se describe está finalizada. Está en fase de pruebas, con una Base de conocimiento preliminar elaborada por los autores .El Sistema confeccionado cumple los objetivos propuestos: es abierto, de fácil acceso a la manipulación de la base de conocimiento, ofrece imágenes como elemento de diálogo, y ofrece diagnósticos con una probabilidad de certeza determinada a partir de los rasgos morfológicos señalados. Existen otros Sistema Expertos^{2,3,4,5,6} que se han diseñado para que funcionen con diálogos interactivos. El Sistema que aquí se presenta basa su diálogo en imágenes, con lo que se pretende que sea más intuitivo.

Los programas informáticos tradicionales de flujo 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, ó añadir patrones. Estas posibilidades le confieren una gran capacidad de adaptación al usuario.

Es especialmente importante, disponer de una base de conocimiento elaborada a partir del consenso de opiniones de numerosos expertos. Por ello, para la construcción del sistema final pedimos la colaboración de expertos en esta área.

Para este cometido hemos confeccionada una herramienta que esperamos que sea apropiada, agil y fácil de usar.Los rasgos que se han elaborado a partir de la bibliografía consultada^{10,11,12,13,14,15,16} con seguridad han de ser pulidos, pues algunos ser án redundantes y otros no mostrarán relevancia, mientras que puede haber aspectos citológicos no contemplados. Una vez obtenida esta BC, procederemos a comprobar el funcionamiento del sistema mediante una batería de casos en que se contrasten las respuestas que ofrece éste frente a las de citólogos. Si existen discordancias significativas se procederá al ajuste de la BC o del mecanismo de inferencia. Cuando finalmente, proporcione respuestas satisfactorias, el sistema pasará a la etapa de explotación, quedando disponible.

Conclusiones

Presentamos un sistema inteligente desarrollada para ayudar al citólogo profesional en la elaboración de diagnósticos en Citología del Tiroides. El sistema construido con principios simples y sólidos está finalizado a falta de: a) obtener una base de conocimiento ampliamente consensuada y b) validarlo.

Mediante el foro que supone este congreso virtual, pretendemos difundir la existencia del modelo y solicitar la contribución de

expertos en el área. A partir de estas gentiles contribuciones, construiremos una base de conocimiento consensuada que permite disponer de un sistema efectivo

Agradecimientos

Carmen Esquivias Casal y Francisco José Moreno Esteban contribuyeron a la primera versión del Sistema.

Esta investigación ha sido financiada parcialmente por el Ministerio de Educación y Ciencia a través del Proyecto de Investigación: TIN2004-07236.

Bibliografía

1. Davies, M.L.; Crowther, D.E.A. (1995) The benefits of using multimedia in higher education: Miths and realities. *Active Learning*, 3, 1357-1125
2. Bosman FT. Continuous professional development in pathology: a continental view. *J Clin Pathol*. 2000. 53 (1): 10-12
3. 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.
4. Mayr H. Virtual eye muscle surgery based upon biomechanical models. *Stud Health Technol Inform*. 2001;81:305-11
5. Stredney D, Wiet GJ, Bryan J, Sessanna D, Murakami J, Schmalbrock P, Powell K, Welling B. Temporal bone dissection simulation--an update. *Stud Health Technol Inform*. 2002;85:507-13
6. Russell MB, Dremstrup Nielsen K, Rasmussen C, Schoenen J, Paiva T. Multimedia education in headache: the European Neurological Network. *Eur J Neurol*. 2000 May;7(3):355-62
7. Wiellinga BJ, Breuker JA. Interpretation of Verbal data for Knowledge Acquisition. European Conference on Artificial Intelligence. Pisa. 1984: 41-50.
8. Plaza E. Model Based Knowledge Acquisition for Heuristic Classification Systems. European Conference on Artificial Intelligence. Munich. Pitman Pub. 1988: 61-66.
9. Paramá J. R., Brisaboa N. R., Penabad M.R. Desarrollo de una herramienta de elicitación del conocimiento basada en la técnica de empujamiento usando métrica CityBlock. Penabad.LFCIA (Laboratorio de Fundamentos de Computación e Inteligencia Artificial) Facultad de Informática. Universidade da Coruña. http://rosalia.dc.fi.udc.es/lbd/..%5CPlainConsulta%5CArchivosAdministracion%5Cficheros_publicaciones%5CDesdeunaHer.pdf.
10. de la Morena A. XVIII Congreso Nacional de la SEAP. Benalmádena. 1997
11. Pérez Barrios A. Punción aspiración con aguja fina del tiroides. XIV Curso de citopatología clínica. Madrid . Mayo 2000
12. Young JA. Fine Needle Aspiration Cytopathology. Blackwell Scientific Publications. Oxford. 1993
13. Bibbo M. Comprehensive Cytopathology. W.B. Saunders Co. Philadelphia. 1997
14. Miralles T.G. ; Buesa JM. Punción-Aspiración con aguja fina. Salvat. 1988
15. Oertel Y.C. : Citología por Punción –Aspiración con aguja fina (PAAF) de mama y tiroides. Curso. Madrid, 1982
16. Clark D. P. Thyroid Cytopathology. ESSENTIALS IN CYTOPATHOLOGY. Foreword by Edmund S. Cibas, M.D. Series Editor Dorothy L. Rosenthal. Springer 2005

Web mantenido y actualizado por el [Servicio de informática](#) uclm. Modificado: 29/09/2005 21:56:28