

SEMIÓTICA, SEMIOLOGÍA, GENÉTICA Y DISMORFOLOGÍA

FERNANDO SUÁREZ-OBANDO¹

Las formas de la racionalidad médica se hunden en el espesor maravilloso de la percepción, ofreciendo como primera cara de la verdad el grano de las cosas, su color, sus manchas, su dureza, su adherencia. El espacio de la experiencia parece identificarse con el dominio de la mirada atenta, de esa vigilancia empírica abierta a la evidencia de los únicos contenidos visibles.

Michel Foucault
El nacimiento de la clínica

Resumen

El autor en este artículo analiza la construcción del criterio para determinar el diagnóstico de una enfermedad atípica, para el caso específico de la dismorfología clínica, rama de la genética. Hay tres componentes básicos para el diagnóstico de una enfermedad prevalente: la valoración subjetiva del médico, la evidencia científica que soporta las opiniones médicas y un lenguaje técnico que articula los dos anteriores. Sin embargo, el autor señala que, en medicina y en la vida en general, el lenguaje va más allá de la mera descripción. La semiología médica soporta las decisiones del médico frente a un diagnóstico y tratamiento, a partir de su cuerpo teórico o sistema de causas y efectos o signos y síntomas.

¹ Médico Especialista en Genética y en Bioética, y candidato a PhD en Epidemiología Clínica, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá. Magíster en Informática Biomédica, Universidad de Pittsburgh. Profesor Asistente, Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana. Correo electrónico: fernando.suarezobando@gmail.com

En el caso de las enfermedades de baja prevalencia (Enfermedades raras y huérfanas), la forma de acción diagnóstica se basa principalmente en la riqueza semiótica de lo particular. En el diagnóstico aplicado en la dismorfología clínica, la particularidad de un fenotipo dismórfico evidencia o comunica, la determinación de su genotipo y la constitución de síndromes, asociaciones y secuencias determinadas por la interacción del medio ambiente con el código genético y su capacidad de expresión variable. El autor muestra cómo la semiótica, sistema de comunicación de signos no sólo funciona en la cotidianidad, sino está implícita en la naturaleza del cuerpo humano y en la de cualquier ser vivo; el DNA es una muestra de ello. Se expone así, cómo el médico aplica la llamada *teoría del signo y del significado*, explicada por el lingüista Ferdinand de Saussure, para diagnosticar una enfermedad y para comunicar "...lo que parece ser incommunicable: los efectos en el cuerpo de un proceso innombrado".

Palabras clave: diagnóstico médico, diagnóstico en la dismorfología clínica, semiología médica, biosemiótica o sistemas de comunicación biológicos, ley del efecto y principio semiótico.

Abstract

The author in this article analyzes the construction of the criterion to determine the diagnosis of an atypical disease, for the specific case of clinical dysmorphology, branch of genetics. There are three basic components for the diagnosis of a prevalent disease: the physician's subjective assessment, the scientific evidence supporting the medical opinions, and a technical language that articulates the previous two. However, the author points out that in medicine and in life in general, language goes beyond mere description. The medical semiology supports the doctor's decisions against a diagnosis and treatment, from its theoretical body or system of causes and effects or signs and symptoms. In the case of diseases of low prevalence (rare and orphan diseases), the form of diagnostic action is based mainly on the semiotic richness of the unique. In the diagnosis applied in clinical dysmorphology, the particularity of a dysmorphic phenotype evidences or communicates, the determination of its genotype and the constitution of syndromes, associations, and sequences, determined by the interaction of the environment with the genetic code and its capacity for variable expression. The author shows how semiotics, a system of sign communication not only works in everyday life but is implicit in the nature of the human body and that of any living being; DNA is a sign of it. This is how the doctor applies the so-called theory of sign and meaning, explained by the linguist Ferdinand de Saussure, to diagnose a disease and to communicate: "... what appears to be incommunicable: the effects on the body of an unnamed process".

Key words: medical diagnosis, diagnosis in clinical dysmorphology, medical semiology, biosemiotic or biological communication systems, law of effect and semiotic principle.

Semiología de lo particular

El criterio, entendido como un patrón o pauta que el médico adopta, para reconocer la verdad o falsedad del diagnóstico, está contextualizado por la *dicotomía* diagnóstica, la cual supone la identificación de un sujeto (en este caso el paciente) en cualquiera de los estados del ciclo salud-enfermedad. Este ciclo, hace referencia a un patrón reconocible de normalidad sobre el cual se construyen mecanismos que articulan la capacidad de tomar decisiones y permite la comprensión del fenómeno fisiopatológico. Así mismo, es un proceso que consiente la apreciación de los posibles desenlaces clínicos y que se armoniza con cada decisión particular, si se guarda la coherencia del trabajo clínico. Estas acciones sustentan un juicio de valor sobre las decisiones tomadas y sus consecuencias. Procesos que, a su vez, se ajustan de acuerdo a la selección y evaluación de la mejor evidencia disponible, para cada área en particular de la medicina y para una gran proporción de diagnósticos y tipos de pacientes (Burns, 2008).

El criterio clínico sobre el cual se fundamenta la toma de decisiones en Medicina, comprende una serie de elementos expresivos que se caracterizan por manifestarse a través del lenguaje técnico de la medicina, articulándose con la valoración subjetiva que el médico hace de su paciente y de la propia evidencia que respalda la construcción de su criterio (Hermann, 2016). Sin embargo, el aspecto semántico de la descripción corporal de

los fenómenos clínicos comprende, además de la conjugación de ciencia y arte, un medio a través del cual el lenguaje médico es capaz de definir umbrales fisiológicos que, una vez se superan, definen el estado mórbido. La semiología médica es el cuerpo de conocimientos que establece el señalado umbral fisiológico, es decir, conceptúa y atribuye el parámetro clínico que, de acuerdo a la descripción del signo clínico, sustenta la decisión del galeno, siempre y cuando se base en la rutina preestablecida del interrogatorio y el subsecuente examen físico (Malterud, 2015). De esta forma, la noción diagnóstica que sucede luego de la valoración del criterio clínico, se construye sobre una forma especial de causa y efecto: signos y síntomas equivalen a una enfermedad específica que se codifica bajo la denominación de la categoría diagnóstica (Melo, 2011; Pelaccia, 2015).

La construcción del criterio y de la evidencia, se fortalecen con la práctica de la generación de hipótesis y con la rutina de repetir la evaluación y la evolución de cada paciente. En consecuencia, la evaluación de enfermedades prevalentes y el conocimiento sobre ellas, tiene una ventaja obvia sobre la enfermedad de baja prevalencia, que es, la usanza o práctica de los eventos, enmarcados en la variabilidad intrínseca de cada caso, sin sobrepasar los límites de un diagnóstico repetitivo (Ej.: neumonía). Mientras que la enfermedad prevalente no pierde las características de individualidad que le otorga cada paciente, sigue siendo el

mismo diagnóstico con particularidades del sujeto, más no una nosología diferente. En el caso de la enfermedad de baja prevalencia, la rareza del diagnóstico exige del facultativo una forma de acción diagnóstica que no depende en gran proporción de la experiencia (expresada en términos de frecuencia de rutinas diagnósticas) sino de una valoración que se apoya, principalmente, en la riqueza semiológica de lo particular e infrecuente (Allanson, 2009; Coles, 2016; Dixit, 2016, Meaney, 1986).

En el campo de la dismorfología, rama de la genética clínica, lo particular, infrecuente y de baja prevalencia adquiere el protagonismo a través del lenguaje semiológico, anudado a la particularidad de la etiología genética de la enfermedad, lo que constituye una correlación entre lo manifiesto (fenotipo) y lo etiológico (genotipo - ambiente). Correlación que, sin pretender ser directa, proporcional o necesariamente absoluta para todos los casos de la enfermedad genética, resalta dentro de la semiología médica por su quehacer detectivesco en el cual cada pequeña clave, oculta en la rareza y particularidad de un fenotipo dismórfico, aporta en la constitución de síndromes, asociaciones y secuencias. En el núcleo de la correlación fenotipo-genotipo, se encuentra la noción del código genético, la cual se describe en términos que, casi siempre señalan a los genes, como el plano a partir del cual se construye la estructura fisiológica de los cuerpos, un rasgo especial y relevante en la relación

causa efecto, tanto de la normalidad fisiológica como de la anormalidad estructural (Dismorfología).

Semiótica

La semiótica se experimenta tanto en la cotidianidad, como en la interpretación que la ciencia les da a sus objetos de estudio, de tal modo que, desde las conversaciones cotidianas, las señales de tránsito, los íconos religiosos, los mensajes cifrados, las macromoléculas, el examen físico del paciente y hasta los sistemas biológicos como el genoma, comparten en su ordenación básica la organización de un cuerpo de instrucciones que sustenta el desempeño de los sistemas comunicativos.

La semiótica, entendida como un sistema de comunicación de los signos, se desarrolla en razón a los métodos expresivos existentes, si su estructura permite la presencia y permanencia de lo que en su propia esencia es el propósito de su actuar, es decir, comunicar. La teoría del signo y el significado, ayuda al médico a alcanzar diagnósticos, siendo los signos de la enfermedad, los que se identifican por la expresión sintomática del paciente, se transforman a su vez en signos objetivos bajo la mirada clínica (Burnum, 1993; Nessa, 1996).

La estructuración del sistema comunicativo depende de reglas que son comunes a todos y cada uno de los ejemplos mencionados (señales de tránsito, ADN²,

2 ADN: ácido desoxirribonucleico.

presentación clínica de la enfermedad). La comunicación implica, transmisión de información y será la estructura del sistema comunicativo la que establecerá en su momento, el sentido (significado y dirección) en que se interpreten los datos comunicados. A pesar del uso diario, consciente o inconsciente de la semiótica, usualmente no se reconoce la importancia de su presencia en las ciencias básicas médicas. Además, sus atribuciones en el desarrollo de la práctica médica no van más allá de las clases de semiología médica en los años de entrenamiento clínico (Nessa, 1996).

Aunque la semiótica en el ámbito médico cuenta un venerable cuerpo teórico (Brands, 2000), aparentemente, tiene poco impacto fuera de sus confines casi insulares y aunque su acepción más simple es el estudio de los signos, su importancia se hace fundamental y distinguida, cuando se tiene en cuenta su rol como parte de la vida social, rol al cual se le denomina semiología. Ferdinand de Saussure (Ginebra, Suiza, 1857 – 1913), reconocido como uno de los fundadores de la lingüística moderna, consideraba que la lengua era un sistema de signos; de allí que, la lingüística es sólo una parte de una ciencia más general llamada semiología (Mick, 1995). Ciencia que, contextualizada en el campo de la Medicina, engloba aspectos fundamentales de la comunicación y comprensión de la enfermedad, los cuales, para el trabajo diagnóstico del médico, se hacen más notables en cuanto a la interpretación de los

mensajes que el cuerpo mórbido trasmite durante el ejercicio de la rutina clínica.

Semiología médica y Semiótica

En su estructuración semiológica y lingüística, la lengua es un hecho y acuerdo social, una serie de reglas que, enmarcadas en pautas de fácil manejo, permite casi siempre, la fluidez de mensajes sin mayores dificultades. Sin embargo, más allá de sus modos básicos de desarrollo, la lengua es arbitraria, se debe principalmente a la sucesión de eventos y circunstancias que en el contexto de su existencia genera un significado. El habla es un acontecimiento individual que se enmarca en el acuerdo social de la lengua. El sistema es una estructura en la cual, las partes funcionan como un todo, pautas, arbitrariedades, circunstancias e individualidades que, en el contexto del lenguaje técnico de la Medicina, se convierten en un cuerpo especializado en identificar y describir.

El funcionamiento del sistema lingüístico, como en el caso de un organismo biológico, depende de cada uno de sus componentes. El signo es todo lo que se puede interpretar, sea cosa, hecho o persona. Los signos son creados y usados para cumplir con determinados fines, para aportar determinados rendimientos: se quiere expresar algo a través de ellos, representar y comunicarlo a alguien (receptor). De tal modo que un objeto animado o inanimado cualquiera que este sea, puede designar como signo a otro y no depende solo de convenciones acep-

tadas, sino también de que ese signo funcione en una determinada situación. Para de Saussure el signo es la unión de significado³ y significante⁴, la unión de dos componentes: el concepto y la imagen. Es así como los signos son una presencia constante e indispensable en el acuerdo social de la lengua.

Estas observaciones no se apartan de lo que los médicos definen, en su ejercicio, como signos clínicos: revelaciones objetivas, físicas o químicas que se reconocen al examinar al enfermo. Se trata de la reunión de la imagen y su concepto, evidenciados por el examen físico. El médico y el paciente usan un lenguaje para comunicar lo que parece ser incomunicable: los efectos en el cuerpo de un proceso innombrado, que luego de la implementación del criterio, la evaluación de la evidencia y el proceso de toma de decisiones, se llega a reconocer como el proceso patológico y se le bautiza con el nombre de una enfermedad (Olds, 1995).

El fundamento semiótico de este proceso se precisa como el triángulo semiótico, el cual se compone de: 1- el signo o todo aquello que se pueda interpretar; 2- el

objeto al cual el signo se refiere y, 3- el interpretante, la instancia o la persona que interpreta el signo referido al objeto. Signo es la objetivación de los síntomas, como objeto es al órgano o sistema que padece un proceso mórbido. Signo es, a la denominación formal de los hallazgos al examen físico, como interprete es, al médico que dilucida el signo referido al paciente. Es así como el uso del pensamiento conjetural y el manejo de signos y síntomas en búsqueda del diagnóstico, junto al seguimiento del curso de la enfermedad conforman el aspecto más familiar de la práctica médica. Las manifestaciones de la enfermedad no se presentan como meras contingencias, sino que constituyen una evidencia sensible a la observación clínica y éste se entiende en el contexto de signos, síntomas y síndromes. De tal modo que, sí el proceso fisiopatológico subyacente a la manifestación clínica tiene una base molecular, fisiológica y anatómica, la causa que conlleva a la pérdida del equilibrio, no excede los parámetros biológicos. No está por encima de ellos y responde de igual forma que, el proceso mórbido, al marco axiomático de la aproximación científica⁵, es decir aquella en que los diversos procesos normales o patológicos, explican la fisiología de los seres vivos, en términos físicos, químicos, contextos celulares y en las manifestaciones clínicas de la enfermedad (Barbieri, 2008).

3 Significado: es una parte de la estructura del signo que consiste en la imagen mental o el concepto que el signo desea representar.

4 Significante: es una parte de la estructura de signo que consiste en la forma material que toma el signo. Ejemplo, la cianosis peri oral, es un signo clínico relevante, su significado es: hipoxia (falta de oxígeno), su significante es la coloración purpura alrededor de los labios (Forma física que adopta el signo y que se identifica por ejemplo en examen físico del paciente).

5 Se entiende aquí como aproximación científica a la fundamentación de la Medicina a través de la evidencia respaldada por el método científico, sea esta ciencias básicas o clínicas.

En el marco de referencia del fundamento semiótico, contextualizado al quehacer y comprensión del fenómeno mórbido, se puede afirmar que los seres vivos responden a dos grandes principios: *la ley del efecto* y *el principio semiótico*. El primer principio es la regla básica y fundamental de la permanencia, puesto que lo que actúa y funciona sobrevive; mientras que aquello que se pliega a la inacción o la acción fútil, desaparece. Ello indica que, la adaptación y la supervivencia de los organismos, y también de las ideas (naciones, conceptos), no son simplemente sinónimos, dado que una gran proporción de sistemas biológicos adaptados y existentes, se vuelven comparativamente menos adaptados que otros y, posteriormente, cesan de sobrevivir. Es un principio según el cual la repetición y permanencia de un suceso depende de los efectos que la acción genera y que repercuten en la supervivencia de quien ejerce la acción. Una ley de efectos a la que no escapan los seres vivos, ni tampoco los argumentos o las ideas (Blackmore, 2016; Croft, 2007).

El segundo, el *principio semiótico*, es tan básico, genérico y abstracto como el primero. Declara que un objeto puede existir para algún otro objeto diferente de él mismo en el mismo sistema. Cercano a la tautología como la *ley del efecto*, pero que, al analizar el signo y el significante, es decir, las relaciones entre aquel que objetiva y aquel que está cargado de sentido, generan una lógica de presencia, en razón a la correspondencia y manifestación de los dos entes en una misma

ordenación. Ambos, signo y significante, coexisten como objetos, el uno para el otro. En el caso de la aproximación médica a la interpretación de los signos de la enfermedad, el signo clínico no puede existir sin una carga útil de significado, de tal modo que se manifiestan como un principio semiótico, en el que la evaluación objetiva hecha por el galeno tiene una carga de significado que se rotula como enfermedad. El sistema incluye por tanto un trasmisor, un receptor, las reglas del código, el signo y el significado. Entonces podría simplificarse este ordenamiento en un paciente que transmite un mensaje, objetivado por el médico, es decir: el receptor, las reglas de interpretación del mensaje y un mensaje que se rotula como diagnóstico, sobre el cual se actúa y se evalúa la enfermedad. Ninguno de estos principios puede existir sin el otro, coexisten para algún otro objeto diferente de él mismo en el mismo sistema, cada uno de los componentes le da significado al otro. La ley del efecto describe, uno de los pilares de la supervivencia, el principio semiótico representa el quiebre biológico de la evolución; la enfermedad como manifestación de la disputa de los sistemas biológicos por subsistir.

Biosemiótica y dismorfología

El principio semiótico, también explica los mecanismos de comunicación de los organismos, incluyendo la transmisión de mensajes de identidades y sistemas propios (EJ.; sistema nervioso, sistema endocrínológico), así como la comunicación

de las propiedades biológicas de especie, a través de las generaciones vía el ADN (herencia y evolución). De tal modo que la noción de comunicación no está limitada al mundo perceptible por los sentidos. Los estudios fisiológicos y bioquímicos de los sistemas vivos revelan diversas formas de procesos comunicativos a nivel microscópico y molecular, tales como la transmisión de señales intercelulares y la regulación epigenética (Barbieri, 2008).

La *biosemiótica*, tiene como fundamento teórico, estudiar la comunicación y su sentido en los seres vivos. Estudia el proceso y el procesamiento de los signos en los colectivos biológicos. De tal modo que empodera a la comunicación, como la característica esencial de la vida, determinando además que, un organismo es un mensaje en sí mismo. Un mensaje que cobra sentido cuando su constitución biológica más íntima (genoma) explica y detalla, a las futuras generaciones, cómo sobrevivir y reproducirse (Kawade, 1996). Uno de los objetos de estudio de estudio de la biosemiótica es el conjunto de comunicaciones entre las células y moléculas, enfrentando el fenómeno demostrativo dentro de un solo organismo multicelular y dentro de cada una de las células que lo constituyen. Aspecto biosemiótico conocido como endosemiótica (Ji, 1999).

y significantes, pero su acción recorre un camino más largo que otras semiotecnicas aplicadas por facultativos a las demás especialidades clínicas y quirúrgicas: se extiende desde la endosemiótica hasta la propedéutica. Puesto que, al describir el proceso mórbido como un signo que encierra en su contexto la etiología de la manifestación clínica, describe la alteración de la información genética, es decir, la secuencia de nucleótidos que, una vez alterada (mutación) o desregulada (epigenética) desarrolla en el paciente un distorsionamiento y al integrar su descripción, al contexto de la anamnesis diagnóstica o terapéutica, comunica y define la interacción entre el genotipo y el ambiente. Esta estructura de aproximación y desarrollo del criterio diagnóstico a partir de una base genética, concatenada con la manifestación clínica de la malformación, sólo es posible si se especifica que existe una semiosis de las moléculas en los sistemas vivos. La molécula de ADN como signo.

La biología ha demostrado que el ADN puede ser reducido a una serie de reacciones bioquímicas, que pueden, en principio, ser reproducidas en un tubo de ensayo. De esta forma, las moléculas de ADN parecen simplemente obedecer a principios físicos, a la fuerza bruta de la naturaleza, sin una implicación semiótica. Incluso, la molécula de ADN aislada no es información genética, ni siquiera un transportador de información. Aunque si se añade a la interpretación, del sistema bioquímico, el contexto, el marco de referencia que confiere significancia biológica

La semiología médica encuentra en la genética clínica y, especialmente, en la distorsionología, un exponente notable de la descripción de pacientes mediante signos

a la molécula, convierte al ADN en información. La transición conceptual se logra si la molécula se encuentra en un sistema viviente, una célula o una organización relevante que la contenga, incluso una reacción de amplificación *in vitro*, con un propósito investigativo o diagnóstico.

La interpretación de la molécula deja de ser solo la descripción dura del compuesto y la información que encierra para convertirse en una relación de características, físicas y químicas, de información contenida junto a un intérprete. El gen tiene la estructura química, la secuencia del ADN es el signo primario, la proteína específica el objeto y la red celular y bioquímica actúan como sus intérpretes, los cuales se ven influenciados por el ambiente. El estudio de estos fenómenos y el procesamiento de los signos a nivel molecular se definen en el campo de la microsemiótica (Barbieri, 2008). La presentación del signo a escala humana, en el examen físico del paciente dismórfico y enmarcada en la semiotecnia tradicional, define el procesamiento de los conceptos. Este procesamiento encierra el signo en la macrosemiótica, estudio que reúne el significado y el significante de lo manifiesto y de lo oculto en el mundo endosemiótico de los tejidos y células, y que también interpreta la microsemiótica de la molécula del ADN como signo en su contexto celular.

Es así como se encuentra sentido en el intérprete, representado por el contexto de la valoración de la enfermedad, en este

caso la enfermedad infrecuente representada por la dismorfología. La genética clínica es un puente entre los mundos ocultos de la célula y los signos manifiestos en el paciente, la interpretación semiológica del aspecto clínico revela la molécula que edifica el signo bajo el cual se desarrolla el fenotipo, descubre el ADN, lo intuye, lo describe, lo predice y lo enfrenta en revelaciones objetivas, físicas o químicas que se reconocen al examinar al enfermo, al resultado visible a los sentidos por un aparente cambio de deletéreo en su constitución: el dismorfismo.

El criterio clínico sobre el cual se fundamenta la toma de decisiones en Medicina, para el caso especial de la Genética clínica y un área particular de su saber, la dismorfología, requiere de conjuntos de signos patognomónicos que desglosen la ontología del síndrome y mereológicamente reconstruyan cada uno de sus componentes, así como sus relaciones causales, bajo las definiciones apropiadas del lenguaje técnico de la genética (Allanson, Biesecker, Carey, Hennekam, 2009). Proponiendo así, la base para construir el criterio diagnóstico de lo infrecuente y fundamentando la acción de reconocer, lo que se define en la asistencia clínica, como un modelo de definición nosológica codificada como enfermedad.

La construcción de estos modelos destaca su definición o propuesta de acercamiento al fenómeno, porque el punto de partida es la diferenciación entre causa y asociación, origen y consecuencia, gen

y fenotipo, soportado en los aspectos de consolidación causal, como son la relación temporal y la plausibilidad biológica. La cimentación del criterio y la formulación de una nueva evidencia, se fortalecen con la práctica de la generación de hipótesis: práctica que establece la relación entre la microsemiótica y la macrosemiótica, así como también, la rutina de repetir la evaluación y la evolución de cada paciente que, manifieste una alteración en el desarrollo de la forma y la comunicación del mensaje. Una variación del ADN estructural o funcional que se revela en el dismórfico. Ahora bien, se entiende que la valoración de la superficie corporal del paciente afectado y su microsemiótica corresponde al genotipo; por su parte, la macrosemiótica corresponde al fenotipo elaborado por la valoración clínica, es decir, la semiología descriptiva del síndrome.

Es así como el núcleo de la correlación fenotipo-genotipo se descubre en el mensaje que había planteado la noción del código genético. El ADN como el plano primordial a partir del cual se construye la estructura fisiológica de los cuerpos, un rasgo especial y relevante en la relación causa efecto, tanto de la normalidad fisiológica, como de la anormalidad estructural, las cuales no hacen parte de la manifestación semiótica en la que se interpreta a la molécula de ADN como signo primordial. En conclusión, la semiología de lo particular, de lo infrecuente, de la enfermedad rara y del dismorfismo, reflejan la particularidad más extrema de

la constitución genética, la que a su vez abarca, desde el signo y significado de la microsemiótica molecular, hasta la macrosemiótica del fenotipo, encontrando en la evaluación médica un significado de riqueza semiológica de lo particular e infrecuente. El mensaje entonces puede ser leído en el lenguaje de los nucleótidos o en el lenguaje de los diagnósticos.

Referencias

- Allanson JE, Biesecker LG, Carey JC, Hennekam RC. (2009). Elements of morphology: introduction. *Am J Med Genet A*, 149A (1), pp.2-5.
- Barbieri M. (2008). Biosemiotics: a new understanding of life. *Naturwissenschaften*, 95(7), pp.577-99.
- Blackmore S. (2016). Memes and the evolution of religion: We need memetics, too. *Behav Brain Sci*, 39, pp.e5.
- Brands M, Franck D, van Leeuwen E. (2000). Epistemology and semiotics of medical systems: A comparative analysis. *Semiotica*, 132(1-2), pp.1-24.
- Burnum JF. (1993). Medical diagnosis through semiotics. Giving meaning to the sign. *Ann Intern Med*, 119(9), pp.939-43.
- Burns PB, Rohrich RJ, Chung KC. (2008). The levels of evidence and their role in evidence-based medicine. *Plast Reconstr Surg*, 128(1), pp.305-10.
- Coles CD, Gailey AR, Mulle JG, Kable JA, Lynch ME, Jones KL. (2016). A Comparison Among 5 Methods for the Clinical Diagnosis of Fetal Alcohol Spectrum Disorders. *Alcohol Clin Exp Res*, 40(5), pp.1000-9.
- Crofts AR. (2007). Life, Information, Entropy, and Time: Vehicles for Semantic Inheritance. *Complexity*, 13(1), pp.14-50.

- Dixit A, Suri M. (2016). When the face says it all: dysmorphology in identifying syndromic causes of epilepsy. *Pract Neurol*, 16(2), pp.111-21.
- Hermann H, Trachsel M, Elger BS, Biller-Andorno N. (2016). Emotion and Value in the Evaluation of Medical Decision-Making Capacity: A Narrative Review of Arguments. *Front Psychol*, 7, pp.765.
- Ji S. (1999). The cell as the smallest ADN-based molecular computer. *Biosystems*, 52(1-3), pp. 123-33.
- Kawade Y. (1996). Molecular biosemiotics: Molecules carry out semiosis in living systems. *Semiotica*, 111(3-4), pp.195-216.
- Malterud K, Guassora AD, Graungaard AH, Reventlow S. (2015). Understanding medical symptoms: a conceptual review and analysis. *Theor Med Bioeth*, 36(6), pp.411-24.
- Meaney FJ, Farrer LA. (1986). Clinical anthropometry and medical genetics: a compilation of body measurements in genetic and congenital disorders. *Am J Med Genet*, 25(2), pp.343-59.
- Melo M, Scarpin DJ, Amaro E, Jr., Passos RB, Sato JR, Friston KJ, et al. (2011). How doctors generate diagnostic hypotheses: a study of radiological diagnosis with functional magnetic resonance imaging. *PLoS One*, 6(12), e28752.
- Mick DG. (1986). Consumer Research and Semiotics: Exploring the Morphology of Signs, Symbols, and Significance. *Journal of Consumer Research*, 13(2), pp.196-213.
- Nessa J. (1996). About signs and symptoms: can semiotics expand the view of clinical medicine? *Theor Med*, 17(4), pp.363-77.
- Olds D. (1995). Semiotics for Clinicians. *Semiotica*, 107(1/2), pp.89-103.
- Pelaccia T, Tardif J, Tribby E, Ammirati C, Bertrand C, Charlin B, et al. (2015). Insights into emergency physicians' minds in the seconds before and into a patient encounter. *Intern Emerg Med*, 10(7), pp.865-73.

