

**TERÀP-IA:
SISTEMA EXPERT
D'AJUDA AL
TRACTAMENT DE LES
PNEUMÒNIES**

M. Pilar Barrufet Barqué

Índex

1 INTRODUCCIÓ	1
1.1 EL CONEIXEMENT MÈDIC.....	1
1.1.1 <i>Tipus de coneixement mèdic</i>	2
1.1.1.1 Coneixements teòrics	2
1.1.1.2 Coneixements empírics	3
1.2 EL RAONAMENT CLÍNIC.....	5
1.2.1 <i>Causes d'error en el raonament clínic</i>	7
1.3 MEDICINA I INFORMÀTICA	8
1.4 SISTEMES EXPERTS.....	11
1.5 JUSTIFICACIÓ DE TERÀP-IA	14
1.6 OBJECTIUS I ESQUEMA DELS CONTINGUTS DE LA TESI.....	16
2 INTEL·LIGÈNCIA ARTIFICIAL I SISTEMES EXPERTS.....	19
2.1 RAONAMENT SIMBÒLIC.....	20
2.2 REPRESENTACIÓ DEL CONEIXEMENT EN LES APLICACIONS INFORMÀTIQUES D'AJUDA A LA DECISIÓ EN MEDICINA	21
2.2.1 <i>Sistemes procedimentals</i>	21
2.2.2 <i>Sistemes declaratius</i>	22
2.3 PRINCIPIS GENERALS DELS SISTEMES EXPERTS.....	22
2.3.1 <i>Representació del coneixement en els sistemes experts</i>	23
2.3.1.1 Grafs etiquetats (xarxes semàntiques)	25
2.3.1.2 Frames (marcs o contextos)	28
2.3.1.3 Sistemes basats en regles	29
2.4 SISTEMES DE REPRESENTACIÓ LÒGICA	31
2.4.1 <i>Lògica proposicional o d'ordre 0</i>	32
2.4.1.1 Interpretació d'una fórmula proposicional.....	32
2.4.2 <i>Lògica de predicats o de primer ordre</i>	33
2.5 TRACTAMENT DEL CONEIXEMENT INCERT.....	35
2.5.1 <i>Mètodes probabilistes i teoria de l'evidència</i>	36
2.5.2 <i>Mètodes possibilistes</i>	36
2.5.2.1 Termes lingüístics com a valor de certesa	38
2.6 METODOLOGIES PER MODELITZAR EL CONEIXEMENT EN ELS SISTEMES EXPERTS	39
2.6.1 <i>Teoria del nivell de coneixement</i>	39
2.6.1.1 Tasques genèriques i tasques estructurals.....	40
2.6.1.2 Classificació heurística i Model-Construction Perspective	43
2.6.1.3 KADS.....	44

2.6.1.4 Components de l'expertesa	44
2.7 DESENVOLUPAMENT D'UN SISTEMA EXPERT.....	45
2.8 ARQUITECTURA DELS SISTEMES EXPERTS	45
2.9 MILORD II	49
2.9.1 <i>Característiques de MILORD II</i>	49
2.9.1.1 Modularitat.....	49
2.9.1.2 Maneig de la incertesa	50
2.9.1.3 Deducció i especialització.....	51
2.9.1.4 Coneixement de control (control knowledge).....	52
2.9.1.5 Comunicació	53
2.9.2 <i>El llenguatge MILORD II</i>	54
2.9.2.1 Jerarquia de mòduls	55
2.9.2.2 Interfície.....	55
2.9.2.3 Coneixement deductiu (deductive Knowledge).....	56
2.9.2.4 Coneixement de control (control Knowledge).....	61
2.9.2.5 Semàntica operacional	63
2.9.2.6 Operacions entre mòduls a MILORD II	65
3 SISTEMES EXPERTS EN MEDICINA	71
3.1 MARC HISTÒRIC	71
3.2 CONCEPTE.....	73
3.3 PRINCIPALS SISTEMES EXPERTS EN MEDICINA	74
3.3.1 <i>MYCIN</i>	75
3.3.2 <i>INTERNIST</i>	77
3.3.3 <i>ONCOCIN</i>	81
3.3.4 <i>El sistema HELP</i>	81
3.3.5 <i>Altres sistemes experts mèdics</i>	82
3.3.6 <i>Sistemes experts mèdics a Espanya</i>	84
3.3.6.1 PNEUMON-IA	84
3.3.6.2 RENOIR.....	84
3.3.6.3 <i>Altres sistemes experts mèdics a Espanya</i>	84
3.4 SISTEMES D'AJUDA AL TRACTAMENT MÈDIC.....	85
3.4.1 <i>Sistemes d'ajuda al tractament de les malalties infeccioses</i>	86
3.5 AVALUACIÓ DELS SISTEMES EXPERTS MÈDICS	87
3.6 DIFICULTATS EN LA IMPLANTACIÓ DELS SEM	88
3.7 ASPECTES LEGALS I ÈTICS DELS SEM	91
3.8 SITUACIÓ DE TERÀP-IA ENTRE ELS SEM.....	91

4 DESCRIPCIÓ D'UNA ARQUITECTURA PER IMPLEMENTAR SE DE TRACTAMENT DE LES INFECCIONS	95
4.1 TRACTAMENT DE LES MALALTIES INFECCIOSES	96
4.1.1 <i>Principis bàsics del tractament antibiòtic</i>	97
4.1.1.1 Factors dependents del pacient	98
4.1.1.2 Factors dependents de l'antibiòtic	100
4.2 CONCEPTUALITZACIÓ I ESTRUCTURACIÓ D'UN SE DE TRACTAMENT DE LES INFECCIONS	106
4.2.1 <i>Models que representen el coneixement del domini</i>	106
4.2.1.1 Coneixement farmacològic	107
4.2.1.2 Dades del pacient	108
4.3 ESTRUCTURA CONCEPTUAL.....	109
4.4 TASQUES.....	111
4.5 IMPLEMENTACIÓ D'UNA ARQUITECTURA PER AL TRACTAMENT DE LES INFECCIONS.	113
4.5.1 <i>Mòduls de coneixement farmacològic</i>	113
4.5.2 <i>Mòduls de filtratge</i>	114
4.5.3 <i>Mòduls de microorganismes</i>	116
4.5.4 <i>Mòdul de Combinacions</i>	116
4.5.5 <i>Mòduls de filtratge de les combinacions</i>	117
4.5.6 <i>Mòdul Diagnòstics</i>	117
4.5.7 <i>Mòdul per seleccionar els microorganismes del diagnòstic</i>	118
5 TERÀP-IA	121
5.1 DESCRIPCIÓ DEL PROBLEMA.....	122
5.1.1 <i>Tractament de les pneumònies adquirides a la comunitat</i>	124
5.2 REPRESENTACIÓ DEL CONEIXEMENT.....	129
5.3 CONCEPTES	130
5.3.1 <i>Coneixement farmacològic</i>	131
5.3.2 <i>Dades del pacient</i>	133
5.4 TASQUES.....	133
5.5 IMPLEMENTACIÓ	134
5.5.1 <i>Representació de la incertesa</i>	134
5.5.2 <i>Els Fets</i>	136
5.5.2.1 Tipus de fets.....	137
5.5.2.2 Relacions entre els fets.....	139
5.5.3 <i>Les regles</i>	143
5.5.3.1 Identificador de les regles	143
5.5.3.2 Premisses de les regles.....	143

5.5.3.3 Conclusió de les regles.....	145
5.5.3.4 Documentació de les regles	146
5.5.4 Estructura modular.....	146
5.5.4.1 Mòduls d'adquisició de dades	148
5.5.4.2 Mòduls de coneixement farmacològic.....	159
5.5.4.3 Mòduls de filtratge.....	161
5.5.4.4 Mòduls de microorganismes	166
5.5.4.5 Mòdul de Combinacions	170
5.5.4.6 Mòdul TERÀPIA.....	176
5.5.4.7 Filtratge de les combinacions.....	178
5.5.4.8 Mòdul d'ingrés hospitalari.....	187
6 VALIDACIÓ DE TERÀPIA	189
6.1 INTRODUCCIÓ	189
6.2 VALIDACIÓ DELS SISTEMES EXPERTS MÈDICS.....	192
6.2.1 Validació de MYCIN.....	192
6.2.2 Validació d'INTERNIST.....	192
6.2.3 Validació d'ONCOCIN	193
6.2.4 Validació de PNEUMON-IA.....	193
6.2.5 Validació de RENOIR.....	194
6.3 AVALUACIÓ DE TERÀPIA	195
6.3.1 Verificació.....	195
6.4 VALIDACIÓ	196
6.4.1 Material i mètodes	197
6.4.2 Mesures de l'acord o del desacord entre experts	203
6.4.2.1 Mesures de distància	204
6.4.2.2 Mesures de concordança.....	205
6.4.2.3 Anàlisi de conglomerats.....	209
6.4.3 Resultats.....	210
6.4.3.1 Descripció dels diagnòstics proposats per l'expert E_1	211
6.4.3.2 Descripció dels tractaments proposats pels experts	213
6.4.3.3 Anàlisi de les distàncies entre experts	215
6.4.4 Discussió.....	222
7 DISCUSSIÓ I CONCLUSIONS	227
7.1 DISCUSSIÓ.....	227
7.2 CONCLUSIONS.....	231
BIBLIOGRAFIA.....	235
ANNEXOS.....	255

Índex de taules

Taula 2.1. Comparació entre programació convencional i IA [Domingo, 1995].	20
Taula 2.2. Principals característiques de MILORD II.	53
Taula 3.1. Exemple conversacional durant l'execució de MYCIN.	75
Taula 3.2. Perfil de malaltia a INTERNIST [Miller RA, 1982].	79
Taula 3.3. Alguns exemples de sistemes experts mèdics.	83
Taula 5.1. Variacions en la incidència de pneumònia segons grups d'edat.	122
Taula 5.2. Etiologia de les pneumònies extrahospitalàries.	123
Taula 5.3. Recomanacions per al tractament antibiòtic inicial de les pneumònies.	125
Taula 5.4. Etiologies considerades a TERÀP-IA.	130
Taula 5.5. Grups d'antimicrobians i antimicrobians utilitzats a TERÀP-IA.	132
Taula 5.6. Taula de conjunció de TERÀP-IA.	135
Taula 5.7. Taula de conjunció del mòdul de <i>Combinacions</i> .	136
Taula 5.8. Representació <i>lingüística</i> del fet <i>temps de gestació</i> .	139
Taula 5.9. Dades generals del pacient.	150
Taula 5.10. Antecedents del pacient.	151
Taula 5.11. Dades analítiques.	152
Taula 5.12. Especificitat de diferents antibiòtics enfront un conjunt de microorganismes.	183
Taula 5.13. Espectre dels antibiòtics de TERÀP-IA.	184
Taula 5.14. Preu dels principals antibiòtics de TERÀP-IA.	186
Taula 6.1. Possibilitat assignada a les etiquetes lingüístiques [Verdaguer, 1989].	204
Taula 6.2. Etiologia dels casos amb un microorganisme.	211
Taula 6.3. Etiologia dels casos amb dos microorganismes.	212
Taula 6.4. Etiologia dels casos amb tres microorganismes.	212
Taula 6.5. Etiologia dels casos amb quatre microorganismes.	213
Taula 6.6. Possibilitats terapèutiques considerades en els 58 casos validats.	213
Taula 6.7. Utilització de les etiquetes lingüístiques.	214
Taula 6.8. Matriu de distàncies euclidianes.	215
Taula 6.9. Resultats numèrics de l'anàlisi de <i>clusters</i> aplicat a la matriu de distàncies euclidianes.	216
Taula 6.10. Matriu de distàncies city-block.	217
Taula 6.11. Resultats numèrics de l'anàlisi de <i>clusters</i> aplicat a la matriu de distàncies city-block.	218
Taula 6.12. Matriu de distàncies de Mahalanobis.	219

Taula 6.13. Resultats numèrics de l'anàlisi de <i>clusters</i> aplicat a la matriu de distàncies de Mahalanobis.	219
Taula 6.14. Matriu d'índexs Kappa entre experts.	221
Taula 6.15. Resultats numèrics de l'anàlisi de <i>clusters</i> aplicat a la matriu d'índexs Kappa.	221

Índex de figures

Figura 2.1. Tipus de estructura en <i>grafs</i>	26
Figura 2.2. <i>Graf</i> de causalitat entre diarrea i deshidratació del sistema expert ABEL... ..	28
Figura 2.3. Funció de pertinença <i>febre (temperatura)</i>	37
Figura 2.4. Funció de pertinença <i>gradació de febre (temperatura)</i>	38
Figura 2.5. Camí seguit dins una jerarquia d'anèmies utilitzant el mecanisme d'establir/refinar fins la detecció de la malaltia de cèl·lules falciformes.....	41
Figura 2.6. Mètode de classificació heurística en el model de Clancey.	43
Figura 2.7. Estructura d'un sistema expert.	48
Figura 2.8. Esquema dels components d'un mòdul.	54
Figura 2.9. Esquema de l'operació de refinament.	67
Figura 3.1. Classificació jeràrquica d'INTERNIST.	78
Figura 4.1. Integració de l'activitat microbiològica i la farmacocinètica.....	101
Figura 4.2. Arquitectura per implementar sistemes experts per al tractament de les infeccions.	111
Figura 5.1. Tasques de TERÀP-IA.	129
Figura 5.2. Jerarquia de mòduls dels mòduls de filtratge.	162
Figura 5.3. Jerarquia de mòduls del mòdul <i>Pneumònia Mycoplasma tractament</i>	170
Figura 5.4. Tractament de conjunts de microorganismes.	177
Figura 6.1. Esquema de la validació de TERÀP-IA	202
Figura 6.2. Matriu cúbica de dades.....	203
Figura 6.3. Taula de contingència per a dos observadors i una variable de classificació binària.	206
Figura 6.4. Esquema de les matrius de dades i de l'anàlisi de <i>clusters</i>	210
Figura 6.5. Dendrograma corresponent a l'anàlisi de <i>clusters</i> aplicat a la matriu de distàncies euclidianes.....	216
Figura 6.6. Dendrograma corresponent a l'anàlisi de <i>clusters</i> aplicat a la matriu de distàncies city-block.....	218
Figura 6.7. Dendrograma corresponent a l'anàlisi de <i>clusters</i> aplicat a la matriu de distàncies de Mahalanobis.....	220
Figura 6.8. Dendrograma corresponent a l'anàlisi de <i>clusters</i> aplicat a la matriu d'índexs Kappa.	222

1 Introducció

Aquesta tesi s'emmarca en el camp del desenvolupament d'eines informàtiques dirigides a l'ajut en la presa de decisions en medicina. Està adreçada a orientar, mitjançant un sistema expert, el tractament antibiòtic i la indicació d'ingrés hospitalari de les pneumònies adquirides a la comunitat en la població adulta. És un treball de caràcter multidisciplinar que implica dues branques de la ciència: la Medicina, àrea a la qual pertany el domini de l'aplicació que es desenvolupa, i la Intel·ligència Artificial, àrea de la Informàtica interessada en la realització de sistemes informàtics intel·ligents.

En aquesta introducció s'exposen, en primer lloc, els motius que justifiquen el desenvolupament de sistemes informàtics d'ajut a la presa de decisions en medicina, entre els quals destaquen algunes característiques intrínseques del coneixement mèdic com la imprecisió, la complexitat del processament de la informació per a la presa de decisions per part del clínic i les dificultats en l'obtenció de la informació. S'analitzen el coneixement mèdic, quines són les tècniques cognitives subjacents en el procés de presa de decisions en medicina, quines són les causes de l'error en el raonament clínic i quins avantatges aporten els sistemes informàtics d'ajuda a la presa de decisions. Seguidament es revisen els conceptes fonamentals dels sistemes experts i s'exposen els motius que justifiquen el desenvolupament d'un sistema expert d'ajuda en el tractament de les pneumònies. Finalment s'hi expliquen els objectius i l'estructura de la tesi.

1.1 El coneixement mèdic

Segons Shortliffe i Barnett [Shortliffe, 1990] una dada representa una informació puntual, és a dir, el valor d'un paràmetre específic, per a un objecte particular, en un determinat moment. Per exemple, l'observació que un *pacient*, que és l'objecte particular, té *febre* és una dada i també ho és que aquest pacient tingui un *infiltrat pulmonar*.

El coneixement deriva de l'anàlisi o de la interpretació, ja sigui formal o no formal, de les dades. Inclou, per tant, els resultats d'estudis formals, però també fets basats en el sentit comú, assumpcions, heurístiques i models. Per exemple, el coneixement que un pacient que té un *infiltrat pulmonar* i un *hemocultiu positiu a Streptococcus pneumoniae* té una *pneumònia pneumocòccica*, constitueix una interpretació de les dades i representa un coneixement de nivell superior.

En general, per efectuar una adequada pràctica mèdica, cal recollir i analitzar per a cada pacient un voluminós nombre de dades. La interpretació d'aquestes dades es fa, bàsicament, segons:

1. Uns coneixements teòrics.
2. L'experiència adquirida durant l'exercici de la professió, ja sigui la pròpia o la dels altres, que s'adquireix, bàsicament, mitjançant la revisió de la literatura científica.

1.1.1 Tipus de coneixement mèdic

En el camp de la clínica mèdica els coneixements es poden agrupar en dues categories: coneixements teòrics i coneixements empírics.

Els *coneixements teòrics* representen els cossos doctrinals complets i sistemàtics de la medicina i estan estructurats en forma de models, és a dir, en representacions simplificades o abstractes de la realitat.

Els *coneixements empírics* tenen a veure amb la pràctica, en tant que oposat a l'especulatiu i teòric. Aquests coneixements empírics constitueixen un element clau en tasques tant complexes com el diagnòstic o el tractament.

1.1.1.1 Coneixements teòrics

En alguns dominis de la medicina, els models científics, físics, químics i matemàtics, són marcadament incomplets. Malgrat això, la medicina utilitza models físics o químics en àrees concretes. Per exemple, l'auscultació dels sorolls patològics pulmonars s'explica per les lleis de l'acústica, l'electrofisiologia cardíaca s'ajusta raonablement bé a models de transmissió elèctrica, l'hemodinàmica s'adapta parcialment a la mecànica de fluxos i la regulació de bona part del sistema endocrí es basa en models de retroalimentació.

A més dels models comuns a la major part de les ciències aplicades com són els models físics, matemàtics i químics, en el cas concret de la medicina s'han desenvolupat alguns models parcials específics que es descriuen a continuació [Sierra, 1989]:

1. *Models fisiològics*. Els models fisiològics i els seus derivats, els *models fisiopatològics*, expressen el funcionament o la disfunció de diferents aspectes de la fisiologia humana. La característica principal d'aquests tipus de coneixements és el seu caràcter explicatiu. Encara que no es discuteixen els avantatges d'una representació explícita i profunda dels fenòmens fisiopatològics, no sempre es retrocedeix fins a models cada vegada més específics per explicar les malalties i les seves manifestacions.

Sovint no es disposa del coneixement necessari, però, encara que sempre fos possible arribar a les bases físicoquímiques del coneixement mèdic, aquest procés resultaria ineficient i d'escassa utilitat des d'un punt de vista clínic.

2. *Models empíricoquantitatius.* La combinació de dades empíriques i dades quantitatives, basades en determinats models teòrics de la fisiologia humana, com el farmacocinètic, dona nom a aquests tipus de models, que s'utilitzen en determinades especialitats com la farmacologia. Per exemple, l'elecció d'un antibiòtic per tractar una malaltia infecciosa depèn de l'acció del fàrmac sobre el microorganisme, del comportament farmacocinètic de l'antibiòtic i de l'experiència clínic. Així, en una pneumònia pneumocòcica l'elecció de la penicil·lina es basa, en primer lloc, en el coneixement de la sensibilitat de l'*Streptococcus pneumoniae* a aquest antibiòtic. Per poder dosificar el fàrmac cal tenir en compte el model farmacocinètic de la penicil·lina, és a dir, la seva absorció, distribució als teixits, unió a les proteïnes plasmàtiques i metabolització i la necessitat, o no, d'aconseguir una determinada concentració de l'antibiòtic superior n vegades a la concentració mínima inhibidora. Existeixen, però, dades no relacionades amb el model farmacològic que també determinen l'elecció de l'antibiòtic. Entre aquestes dades destaquen les següents: l'experiència prèvia d'administració del producte, els possibles efectes indesitjables, la comoditat en la seva administració i el seu cost econòmic

3. *Coneixement definicional.* Des d'un punt de vista epistemològic les definicions són proposicions amb les que es fixen o delimiten els conceptes. Fonamentalment són eines d'ajut en l'estructuració del coneixement a diferents nivells. És comú que el seu ús estigui determinat per l'acord dels experts del domini o per raons històriques. En molts casos l'ús de definicions correspon a processos d'abstracció qualitativa [Clancey, 1985] mitjançant els quals els experts abstrueixen, de les dades observables, elements útils des del punt de vista dels processos de raonament posteriors. Per exemple, la *taquipnea* és una abstracció qualitativa per la qual es pot dir que si un pacient té una freqüència respiratòria de 30 respiracions per minut té taquipnea i, en canvi, si té una freqüència respiratòria de 20 respiracions per minut potser té taquipnea.

1.1.1.2 Coneixements empírics

La utilització de *coneixements empírics*, no derivats de models formals, per a la resolució de problemes en el camp de la medicina es justifica per diverses raons:

1. Els models formals no són complets.
2. En la pràctica clínic diària és poc eficient i d'escassa utilitat prendre en

consideració les bases físiques, químiques o matemàtiques del coneixement mèdic, per a la resolució de problemes.

3. La informació clínica disponible no és suficient o resulta, en moltes ocasions, massa ambigua per aplicar models formals.

Els coneixements empírics, en tant que coneixements obtinguts mitjançant l'experiència, poden tenir dos orígens diferenciats:

1. *Coneixements estadístics*. Els coneixements estadístics estan basats en observacions de la freqüència en la que es produeixen els fenòmens (probabilitat objectiva). L'aplicació dels fets estadístics en un domini concret permet estudiar numèricament amb el màxim de precisió els fenòmens no completament coneguts d'aquell domini. Un exemple de coneixement estadístic és que la freqüència d'al·lèrgia a la penicil·lina en la població general és d'un 4,5 % [Saxon, 1987].

2. *Coneixements subjectius o heurístics*. Els coneixements heurístics són un tipus de coneixements basats en l'experiència dels experts ja sigui la pròpia o la que ha esdevingut comú en un domini específic. Sovint estan mal definits i mancats de precisió. No ajuden a la sistematització del coneixement i, per això, no se'n fa esment en les presentacions acadèmiques. Són coneixements estretament lligats a la pràctica i es poden entendre com a explicacions d'allò que és típic, és a dir, d'allò que en una determinada situació seria cert la majoria de les vegades (probabilitat subjectiva) [Clancey, 1985; Plaza, 1987]. Els coneixements heurístics són els que permeten al metge expert aplicar els coneixements teòrics al cas que se li presenta, triant la informació potencialment útil i variant dinàmicament l'estratègia en funció de la informació adquirida [Belmonte, 1991]. Els coneixements heurístics resulten, per tant, indispensables per a la simulació del raonament dels experts.

Malauradament, els coneixements heurístics utilitzats pels clínics se sotmeten molt rarament a discussió, potser en un intent de no admetre que mecanismes no científics poden guiar la pràctica clínica [McDonald, 1996]. Per exemple, es coneix que fàrmacs antihipertensius antics del tipus de l'hidroclorotiacida, hidralazina i propanolol disminueixen la pressió arterial i, a més a més, salven vides. També es coneix que els nous fàrmacs antihipertensius bloquejants dels canals del calci disminueixen la pressió arterial. Per extrapolació dels resultats dels estudis que demostren que els antihipertensius antics salven vides, s'ha assumit que els nous antihipertensius bloquejants dels canals del calci també ho fan, però hi ha estudis recents que posen en dubte aquesta assumpció [Psaty, 1995]. Existeixen altres heurístiques mèdiques que, malgrat que s'apliquen habitualment, no s'han demostrat els seus beneficis en assaigs

randomitzats. Per tant, seria convenient que el coneixement heurístic mèdic fos discutit, revisat i refinat per tal de millorar-lo i estandarditzar-lo.

Durant molts anys s'ha considerat que els coneixements teòrics en una determinada matèria i l'experiència clínica constitueixen una base suficient per a guiar la pràctica assistencial. Des de l'any 1992 una nova perspectiva anomenada *medicina basada en l'evidència* [Guyatt, 1991; Evidence-Based Medicine Working Group, 1992] planteja basar les decisions clíniques en l'examen de les evidències procedents de la investigació i anteposa els resultats de l'avaluació de la investigació mèdica als cossos doctrinals existents i a l'autoritat de l'experiència. Sustenta que els clínics que basen el seu exercici professional en l'anàlisi de les evidències científiques ofereixen una millor assistència als seus pacients i que, en absència d'evidències, cal ser prudent en la interpretació de la informació deduïda de l'experiència clínica ja que, en algunes ocasions, pot ser enganyosa.

1.2 El raonament clínic

Molts problemes, entre ells el diagnòstic o la terapèutica mèdica, responen a un mateix model: la recerca d'un camí des de l'estat inicial del problema fins a la seva solució o estat final desitjat.

Sens dubte, els dos aspectes fonamentals de l'actuació professional d'un metge continuen essent efectuar un diagnòstic correcte i establir la terapèutica idònia per a un pacient concret.

El desenvolupament de sistemes informàtics d'ajuda a la presa de decisions en medicina, tant pel que fa al consell diagnòstic com al consell terapèutic, obliga, en primer lloc, a aprofundir en els processos de raonament que habitualment realitzen els clínics per prendre decisions. Aquests processos, que són complexos, s'han estudiat, fonamentalment, en el camp del diagnòstic mèdic.

Des d'un punt de vista epistemològic podem considerar que el diagnòstic mèdic és un procés complex que en la seva essència, bàsicament, es redueix a una tasca de classificació [Shortlife, 1984]. El clínic, a partir de l'observació d'un pacient, intenta decidir quina malaltia s'ajusta millor als símptomes i signes que aquest presenta. Aquest procés resulta difícil ja que, habitualment, en la clínica mèdica, els problemes estan mal estructurats. Per una banda, existeixen moltes malalties, i molts símptomes i signes, i la delimitació entre elles està freqüentment mal establerta produint-se solapaments. Per l'altra, els mètodes de resolució de problemes estan mal definits, no existint uns operadors ben especificats per passar d'un estat del problema a un altre estat diferent.

De fet, el diagnòstic mèdic és, habitualment, una tasca de classificació mal definida i difusa [Elieson, 1994].

Malgrat que, com ja s'ha comentat prèviament, els mètodes de resolució de problemes diagnòstics estan mal definits, alguns autors consideren que el procés mental seguit pels clínics per diagnosticar un pacient constitueix una forma particular de resolució de problemes [Benjamins, 1994]. Per arribar, des d'un estat inicial, a una solució final s'utilitzen una sèrie de mètodes i s'efectuen una sèrie de tasques que es poden descompondre en diferents subtasques, que es van dividint recursivament.

Qualsevol mètode de resolució de problemes, seguint l'estructura de dividir un problema en subproblemes, sempre que es respectin uns requeriments globals, constitueix una estratègia per elaborar una hipòtesi diagnòstica o de procediment.

La generació d'hipòtesis consisteix en tres tasques principals:

1. Adquisició d'informació.
2. Generació d'hipòtesis dirigides per les dades.
3. Discriminació entre les hipòtesis generades utilitzant nova informació.

Clàssicament la generació d'hipòtesis davant d'un determinat problema s'anomena raonament *hipotèticodeductiu* [Campbell, 1987]. Encara que no és l'únic, és el tipus de raonament més utilitzat pels metges per resoldre problemes diagnòstics [Elstein, 1978].

L'establiment d'hipòtesis per part del clínic comporta, sovint, un mecanisme de raonament de tipus *abductiu* [Fieschi, 1984]. Si partim d'una observació (1) i del coneixement general que aquesta observació és conseqüència d'una situació (2), podem inferir que (1) és conseqüència de (2).

Exemple:

(1) *El pacient té febre*

(2) *La grip s'acompanya de febre*

El pacient pot tenir la grip

Si partim de l'observació que *el pacient té febre* i tenim el coneixement general que *la grip s'acompanya de febre*, podem elaborar la hipòtesi que *el pacient pot tenir la grip*. Aquesta inferència constitueix el primer pas del raonament que condueix a formular una hipòtesi.

El raonament *hipotèticodeductiu* s'ha estudiat fonamentalment en el camp del diagnòstic mèdic, en el qual l'heurística en l'elaboració d'un diagnòstic es pot expressar

com l'establiment inicial d'un nombre limitat d'hipòtesis [Pauker, 1976; Kassirer, 1978]. Una vegada considerades les hipòtesis inicials, el metge busca noves dades que li permetin restringir el nombre d'hipòtesis formulades, tot eliminant-ne les que siguin contradictòries amb l'estat del problema, i confirmant-ne les restants.

El raonament *hipotèticodeductiu* és l'enfocament utilitzat amb més freqüència per tots els metges quan s'enfronten a problemes difícils, independentment de quin sigui el seu grau d'expertesa, essent l'establiment d'un nombre limitat d'hipòtesis un tret essencial dels metges experts. Diferents autors mostren que els metges experts en una determinada matèria generen un nombre inferior d'hipòtesis que els metges no experts i, a més, per generar hipòtesis correctes necessiten menys dades que els metges no experts [Kassirer, 1978]. El factor que sembla distingir les capacitats entre els metges experts i els principiants no és el mètode de raonament emprat sinó la forma d'emmagatzemar, recuperar i utilitzar el coneixement. Els metges experts generen hipòtesis més efectives i estructuren millor el coneixement general perquè utilitzen millor la informació que els metges no experts [Campbell, 1987].

1.2.1 Causes d'error en el raonament clínic

Els errors més freqüents que els metges cometen en realitzar un diagnòstic o decidir un procediment tenen el seu origen en la incertesa amb la qual, en moltes ocasions, han de prendre decisions o emetre judicis. Aquesta incertesa és deguda, principalment, als motius següents:

1. L'existència de moltes situacions clíniques on el metge ha de decidir sense posseir un coneixement complet de totes les dades d'una malaltia o d'un procediment terapèutic.
2. La qualitat de la informació recollida. Per una banda, el pacient pot expressar de forma inadequada o inexacta els seus símptomes. Per altra, l'exploració física que el metge realitza i, fins i tot, la interpretació d'exploracions complementàries es troba sotmesa a factors subjectius o condicionats per la seva experiència.
3. La interacció entre factors o malalties en un mateix pacient que fan més complexa una determinada situació. Per exemple, és més complex decidir el tractament d'una meningitis bacteriana en un pacient suposadament al·lèrgic als antibiòtics betalactàmics, que en un pacient que sabem que no ho és.
4. La informació absent i ocasionalment contradictòria és un altre factor que indueix a confusió durant el procés de diagnòstic i de tractament mèdic.

5. Les limitacions de la capacitat de retenció i processament de la informació en l'home. La memòria humana és limitada de forma que, davant de casos complexos o atípics, poden oblidar-se hipòtesis infreqüents o atípiques.
6. Una altra causa d'error pot relacionar-se amb biaixos inadvertits pel metge, influenciat, bàsicament, per experiències prèvies, preferències personals, lectures o casos recents.

Altres factors que poden ser causa d'error són la influència de factors fisiològics (son, cansament), psicològics (pressió, ansietat, pànic, avoriment) i ambientals (soroll).

La reducció dels errors en la decisió clínica passa obligatòriament pel reconeixement, per part del metge, de l'existència d'aquests errors [Hershberg, 1994]. Un altre repte és el d'acceptar l'ajuda de diferents disciplines no mèdiques, com ara la informàtica, que poden conduir a la disminució dels errors mèdics [Blumenthal, 1994].

1.3 Medicina i informàtica

En la seva tasca diària, el metge, per efectuar diagnòstics i prescriure tractaments, ha d'adquirir, per a cada pacient, les dades pertinents i utilitzar-les segons els seus coneixements. La interpretació d'aquestes dades es fa, com ja s'ha comentat prèviament en l'apartat 1.1, segons uns coneixements teòrics, l'experiència adquirida durant l'exercici de la professió i la revisió dels articles científics per conèixer les experiències d'altres.

Els requeriments d'informació dels professionals mèdics en la seva pràctica diària són, en l'actualitat, molt elevats i decidir quina és la millor estratègia per buscar la informació necessària constitueix un problema. En un de cada tres pacients el clínic reconeix necessitar més informació per resoldre els problemes que se li plantegen durant la visita [Covell, 1985] i, en algunes ocasions, no sap on trobar la informació que necessita. Davant d'aquesta situació existeixen diverses alternatives [García Martín, 1995]: sol·licitar consell als seus col·legues, individualment o mitjançant l'organització de sessions clíniques, recollir informació procedent de quantitat de reunions científiques i, cada dia amb més freqüència, recollir informació bibliogràfica del tema.

Els sistemes que suporten el coneixement mèdic: llibres, revistes, han crescut extremadament. Es calcula que cada any es publiquen uns dos milions d'articles en unes 20.000 revistes mèdiques [Mulrow, 1994]. Això implica que cap metge no pot conèixer-ho tot i que molta informació resta inaccessible a causa de la seva extensió. En examinar les dificultats dels metges de família per obtenir i avaluar la informació de la literatura

científica, Williamson [Williamson, 1989] observa que per a gairebé dos terços dels metges estudiats, el volum actual de la literatura científica resulta immanejable. Així mateix, estar al dia cada vegada és més difícil. Els llibres de text, fins i tot en les seves últimes edicions poden tenir un retard significatiu respecte a noves tecnologies o noves modalitats terapèutiques. Un exemple és el tractament trombolític de l'infart agut de miocardi al qual no es feia referència en molts llibres de prestigi quan ja era una teràpia rutinària en els hospitals.

La informàtica mèdica aplica la tecnologia dels ordinadors a l'adquisició, l'emmagatzemament, el tractament i el subministrament de la informació mèdica.

En el camp de la recerca bibliogràfica, la informàtica ha modificat considerablement l'accés a la informació científica. En els últims anys s'han desenvolupat tècniques bibliomètriques [Villar, 1990] que han agilitzat l'explotació de la informació científica. Actualment el clínic té la possibilitat d'accedir a les més prestigioses bases de dades sobre bibliografia mèdica (MEDLINE o MARC) i de manejar gran quantitat d'informació amb rapidesa i eficiència [Haynes, 1986].

Els avenços de la informàtica han implicat també una important modificació en els plantejaments de la investigació mèdica. Així, per exemple, en la recerca epidemiològica aquest canvi ha afectat al disseny dels estudis, a les tècniques d'anàlisi estadístic emprades, a la presentació dels resultats i, fins i tot, a la seva interpretació [Marrugat, 1989]. La possibilitat d'accedir, mitjançant la informàtica, a tècniques d'anàlisi estadístic ha possibilitat la popularització de l'ús d'aquests mètodes en la investigació clínica. En el camp de la farmacologia, per exemple, els assaigs clínics que exigeixen protocols complexos han utilitzat la informàtica mèdica per manejar les dades i analitzar-ne els resultats.

El desenvolupament dels mitjans d'investigació clínica ha generalitzat la utilització de l'assaig clínic controlat per a l'avaluació de totes les noves tecnologies, principalment medicaments, però també tractaments quirúrgics [European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group, 1991] i proves diagnòstiques [Larsen, 1990]. Per basar les decisions clíniques en els resultats procedents de la investigació clínica, és necessari aplicar, quan s'analitza la producció científica, unes regles per avaluar la veritat objectivable continguda en els estudis publicats i efectuar revisions sistemàtiques de l'evidència científica que també es coneixen com a metaanàlisis. En aquest sentit s'ha constituït el Centre Cochrane que té com a missió assessorar, dissenyar, mantenir i disseminar revisions sistemàtiques d'assaigs controlats i aleatoritzats als quals es pot accedir amb facilitat mitjançant la informàtica [Lopez Arrieta, 1996].

A la dècada dels 70, es van començar a desenvolupar els sistemes d'informació mèdica. Inicialment es van centrar en el registre i processament de la informació administrativa, de laboratori i d'electrocardiografia. Si bé un dels objectius dels sistemes d'informació mèdica ha estat la creació d'una història clínica informatitzada, els sistemes d'informació actualment disponibles només representen aproximacions successives a un sistema d'informatització completa de la història clínica. Avui en dia és perfectament factible recollir informació detallada de cada pacient atès rutinàriament. L'esforç i el cost que representa registrar sistemàticament les dades clíniques dels malalts són assumibles i el benefici potencial és considerable ja que permet millorar la seva atenció i assegurar la disponibilitat permanent d'informació per a la investigació clínica. En l'actualitat, la majoria de centres sanitaris disposen de sistemes informàtics de Farmàcia, Laboratori, Radiologia, Infermeria i altres sistemes d'informació administratius i són poques les institucions que tenen informatitzada la història clínica i que poden manejar conjuntament tota la informació clínica dels pacients. Malgrat això, la tendència està evolucionant cap a sistemes integrats que cobreixin totes les necessitats d'informació hospitalària. Aquesta tendència es tradueix ja en realitats concretes en diversos hospitals del món [Martín, 1996].

Amb l'aparició de les primeres aplicacions informàtiques, alguns professionals sanitaris van intuir la possibilitat de desenvolupar programes informàtics que poguessin ser utilitzats com a consultors.

Els primers treballs que analitzen la utilitat dels sistemes informàtics per a la resolució de problemes es van publicar en la dècada dels 50 [Ledley, 1959]. Els primers prototips es van desenvolupar alguns anys més tard [Warner, 1964]. Els intents d'automatitzar els processos de decisió mèdica han estat nombrosos [Wardle, 1978] i les principals raons per fer-ho han estat les següents [Shortliffe, 1979]:

1. Millorar la precisió de les decisions efectuant aproximacions al problema més completes i sistemàtiques, capaces d'integrar una gran quantitat d'informació provinent de diferents fonts.
2. Millorar la seva fiabilitat evitant influències no desitjades a partir de casos similars.
3. Millorar la seva reproductibilitat fent explícits els criteris seguits per prendre les decisions.
4. Millorar la relació cost eficàcia de les exploracions complementàries i dels tractaments.
5. Millorar la nostra comprensió del coneixement mèdic, desenvolupant tècniques per

identificar inconsistències i redundàncies.

6. Millorar la nostra comprensió del procés de presa de decisions en medicina.

1.4 Sistemes experts

La Intel·ligència Artificial (IA) és una disciplina que desenvolupa sistemes informàtics que mostren un comportament *intel·ligent* [Miller PL, 1988]. És a dir, sistemes que tenen característiques que s'associen amb la intel·ligència humana com són la comprensió del llenguatge i la capacitat d'aprenentatge, raonament i resolució de problemes [Barr, 1981].

Es caracteritza per utilitzar tècniques de programació simbòlica, és a dir, desenvolupa programes informàtics en els quals les variables poden tenir altres tipus de valors a més dels numèrics. Típicament, aborda problemes mal definits, això és, problemes que admeten diferents solucions vàlides, obtenint-se la millor solució, per a un determinat cas, mitjançant regles heurístiques.

Una gran part de l'actual desenvolupament de la IA es deu als resultats obtinguts en el domini de determinats problemes mèdics com són el diagnòstic i tractament de les malalties. En aquests dominis, la informació té unes característiques específiques que la diferencien notablement de la informació que s'utilitza en altres ciències com la Física o la Química. En aquestes ciències, la majoria dels conceptes estan ben formalitzats i no tenen ambigüïtat. La utilització de la informàtica en processos de raonament de la Física o la Química segueix patrons molt similars i relativament independents del tipus d'aplicació. Aquests processos s'adapten bé a un tractament matemàtic, per la qual cosa la utilització d'ordinadors per a aquestes aplicacions requereix únicament programació convencional. En canvi, en Medicina molts conceptes no estan ben formalitzats i són com, per exemple, *timpanisme* o *bona evolució* difusos i imprecisos. De la mateixa manera que la descripció dels conceptes requereix mètodes especials, els processos d'inferència aplicables en Medicina també difereixen dels que s'utilitzen en altres ciències. La lògica clàssica parteix de l'assumpció que tota proposició ha d'ésser certa o falsa. Aquest tipus de lògica no és fàcilment aplicable en Medicina ja que moltes de les preguntes que es plantegen els clínics no poden contestar-se amb una afirmació o una negació radicals i, per tant, utilitzar la lògica clàssica no és adequat.

La intenció d'aplicar la informàtica per resoldre problemes en dominis on els conceptes són difusos i imprecisos i les respostes a les preguntes que es plantegen els clínics no poden contestar-se amb una afirmació o una negació radicals, ha estat una de les raons del desenvolupament de la Intel·ligència Artificial. L'aplicació de les tècniques

d'Intel·ligència Artificial en el camp de les ciències mèdiques va començar a principis del anys 70 i ha conduït a la creació de sistemes experts (SE) que són eines informàtiques que estan dissenyades per modelitzar el comportament dels experts en una determinada matèria i posar-lo a disposició dels usuaris.

Els *sistemes experts* o *sistemes basats en el coneixement* són programes d'ordinador que simulen les cadenes de raonament que un expert ha de recórrer per resoldre un problema del seu domini, per exemple decidir el tractament d'una malaltia. Per aconseguir-ho, estan dotats d'un conjunt de principis o regles que van generant evidències noves a partir d'informació ja coneguda. L'acumulació de coneixements sobre la situació que s'intenta resoldre ha de portar a la solució del problema. Aquest procés de mecanització del raonament és tècnicament complex, encara que la principal dificultat radica en la definició dels principis o regles, que són els que contenen el coneixement i l'expertesa. Elaborar aquestes regles és la tasca principal del metge expert que col·labora en el desenvolupament d'un sistema expert [*Trias Capella, 1993*].

El desenvolupament dels sistemes experts és molt lent per diferents motius. Per una banda, cal emmagatzemar una gran quantitat de coneixement, fins i tot, en dominis molt acotats. Per l'altra, els models cognitius són tant complexos que existeixen nombrosos reptes tècnics per a la seva implementació. Quan s'està desenvolupant un sistema expert no es tarda en aprendre que es poden saber fer bé, coses que no se saben verbalitzar bé i, per aquest motiu, la representació del coneixement és costosa i suposa una inversió important en temps [*Trias Capella, 1993*]. Malgrat això, en els últims 20 anys s'han desenvolupat nombrosos sistemes experts en àrees molt variades de la medicina i amb diferents funcions, principalment d'ajuda al diagnòstic mèdic i a la presa de decisions farmacoterapèutiques. En aquests àmbits, els SE, poden suposar una ajuda a diferents nivells entre els quals destaquen els següents:

1. Milloren la validesa de les conclusions. Un sistema expert és capaç d'integrar, de forma completa i sistemàtica, una gran quantitat d'informació provinent de diferents fonts i no està afectat per biaixos cognitius com el produït per la lectura de casos similars però no idèntics, que poden modificar les conclusions davant d'un determinat cas. De fet, alguns sistemes experts superen, quant a encert diagnòstic, fins i tot, els experts mèdics [*Adams, 1986*] o incrementen l'acompliment, per part dels metges, de les recomanacions dels protocols [*McDonald, 1976*].
2. Disminueixen la variabilitat de les decisions clíniques. En la majoria de les ocasions, la variabilitat de les decisions clíniques no respon a diferències atribuïbles als pacients, sinó als criteris que s'estableixen per prendre decisions. Aquesta

variabilitat causa ineficiència i absència de qualitat. Un sistema expert disminueix la variabilitat, perquè sempre dona la mateixa resposta davant d'una determinada situació i, a més, en explicar els criteris seguits per prendre una decisió, la fa reproducible.

3. Contribueixen a l'anàlisi de diferents estratègies de resolució de problemes per descobrir quines són les circumstàncies que fan que certes estratègies siguin millors que altres [Fieschi, 1984].

Hi ha una gran diferència entre el desenvolupament teòric dels sistemes experts i la seva aplicació en la pràctica clínica, malgrat l'alt nivell d'encerts que han mostrat alguns d'ells [Mc Donald, 1976; Adams, 1986]. En l'actualitat, el nombre de sistemes experts que s'utilitzen sistemàticament en els centres assistencials és molt baix. Els principals factors que han dificultat la seva utilització pràctica són els següents:

1. La lentitud amb la qual la informàtica s'ha incorporat al camp mèdic. La informàtica en sanitat ha estat fins ara perifèrica a la ciència mèdica. Els ordinadors s'han utilitzat, principalment, per gestionar els centres sanitaris i administrar pacients i recursos.
2. L'escassa difusió d'aquest tipus de tecnologia entre els clínics.
3. Les fortes inversions que són necessàries per implantar-los.
4. La pèrdua d'entusiasme de molts usuaris potencials davant de programes poc àgils, d'execució molt lenta i d'aprenentatge difícil.
5. La resistència dels metges a utilitzar-los, bàsicament pels motius següents:
 - Són sistemes de treball basats en tecnologies noves i complexes, molt allunyades de la seva rutina de treball.
 - Molts clínics veuen els sistemes experts no com a eines complementàries d'ajuda sinó com uns substituïts creats per fer les tasques que fins llavors feien ells.
 - Dificulten les tasques habituals del metge que, a més de la seva rutina habitual, ha d'introduir en un ordinador dades que ja ha anotat en un altre registre, informàtic o no.
6. La necessitat per mantenir actualitzat el coneixement del sistema expert.

En els propers anys s'espera un canvi important del paper dels ordinadors en el camp de la medicina. S'estan incorporant al mercat eines informàtiques que permetran emmagatzemar les dades clíniques dels pacients en temps real i disposar de bases de dades clíniques.

La informatització de les dades clíniques i l'existència d'aplicacions informàtiques de Farmàcia, Laboratori, Radiologia, etc. integrades en xarxes informàtiques hospitalàries, facilitarà el maneig conjunt de la informació dels pacients i la integració en aquestes xarxes de sistemes d'ajuda en la presa de decisions en diferents àmbits: farmacoterapèutica, interaccions medicamentoses, identificació precoç d'efectes adversos i altres problemes més complexos de diagnòstic o tractament de determinades patologies.

1.5 Justificació de TERÀP-IA

Les pneumònies adquirides a la comunitat, o pneumònies extrahospitalàries, són infeccions agudes del parènquima pulmonar que es desenvolupen en la població general i es diferencien de les pneumònies intrahospitalàries, o pneumònies que afecten els individus ingressats en els hospitals, perquè estan causades per una flora microbiana diferent.

La seva incidència no és ben coneguda per falta d'estudis epidemiològics que englobin grans àrees de població; oscil·la, en diferents sèries publicades, entre 1 i 5 casos per 1000 habitants/any [Foy, 1979; Garibaldi, 1985; MacFarlane, 1987; Woodhead, 1987; Marrie, 1990]. A Espanya la incidència de les pneumònies extrahospitalàries se situa entre 2 i 8 casos per 1000 habitants/any [Telenti, 1983; Almirall, 1993; Aguirre, 1993] i d'aquests, un 20-50% necessiten hospitalització. Són infeccions més freqüents en persones grans o que pateixen malalties debilitants per a les quals constitueixen una causa important de morbiditat i mortalitat. Als EU són la sexta causa més comuna de mort i la primera causa de mortalitat relacionada amb una malaltia infecciosa [Pneumonia and Influenza Death Rates 1979-1994]. En una metaanàlisi realitzada recentment [Fine, 1996] en la qual s'analitzen 122 articles científics publicats en llengua anglesa entre 1966 i 1995, s'observa que la mortalitat global dels 33.148 pacients inclosos és del 13,7%. Aquesta mortalitat oscil·la entre el 5,1%, en cohorts que inclouen pacients amb tractament ambulatori, i el 36,5%, en cohorts de pacients que van necessitar ingrés en una Unitat de Cures Intensives.

Un nombrós conjunt de microorganismes, aproximadament uns 25, poden causar pneumònia aguda, però, en l'actualitat, fins i tot després d'efectuar múltiples proves diagnòstiques només es pot identificar l'agent causal de la infecció en un 50% dels casos [Pachon, 1990; Torres, 1991; Almirall, 1993; Antela, 1993]. Errors en el diagnòstic poden ser fatals, per exemple, diagnosticar una pneumònia pneumocòccica

en un pacient que té una pneumònia per *Legionella pneumophila* pot causar la mort del malalt per demora d'una terapèutica antibiòtica adequada [Heath, 1996].

Normalment una pneumònia és causada per un sol microorganisme, però els seus símptomes i signes no són prou específics per determinar quin. Malgrat la incertesa del diagnòstic, el tractament de les pneumònies representa una urgència mèdica, ja que la morbiditat i mortalitat de la infecció estan determinades, d'una forma decisiva, per la instauració immediata d'una teràpia antimicrobiana adequada. Per aquest motiu, el clínic estableix algunes hipòtesis etiològiques amb les dades que disposa i decideix un tractament antibiòtic empíric. Aquest tractament antibiòtic empíric ha d'ésser actiu davant de tots els agents patògens que es considera que poden causar la pneumònia en un determinat pacient [Cunha, 1995].

Per al tractament de les pneumònies hi ha actualment una gamma terapèutica efectiva àmplia i per a cada pacient amb pneumònia és possible administrar diferents tractaments adequats. Per decidir quina és la millor alternativa terapèutica, el metge ha de considerar, a més dels possibles microorganismes responsables de la infecció, altres factors com són l'estat clínic del pacient; determinades condicions del malalt que afecten l'elecció del tractament antibiòtic com, per exemple, que sigui portador d'una insuficiència renal; les reaccions adverses; la toxicitat dels fàrmacs emprats; les interaccions medicamentoses; la seva especificitat i el seu cost.

Una decisió important que cal prendre quan un pacient té una pneumònia és la d'hospitalitzar-lo o tractar-lo ambulatoriament. Aquesta decisió depèn de la seguretat del tractament ambulatori. Malgrat que, en l'actualitat, no existeix informació definitiva per decidir quan és necessari l'ingrés hospitalari i quan es pot realitzar, amb seguretat, un tractament ambulatori, existeixen diferents factors que incrementen el risc de mort o d'evolució clínica complicada. Quan el pacient presenta algun d'aquests factors de risc és quan s'ha de considerar l'ingrés hospitalari.

Per tant, i tenint en compte les consideracions prèvies, el desenvolupament del sistema expert TERÀP-IA, dirigit a orientar el tractament antibiòtic i la indicació d'ingrés hospitalari de les pneumònies adquirides a la comunitat en la població adulta pot ser útil pels motius següents:

1. S'aplica al tractament d'una malaltia freqüent, amb una morbiditat i mortalitat considerables que venen determinades per l'administració precoç, d'una pauta antimicrobiana adequada.
2. S'aplica a un domini, el tractament de les pneumònies, en què la incertesa de la informació és una característica rellevant.

3. Pot millorar la validesa de la prescripció terapèutica de les pneumònies. El sistema, per prendre la decisió, integra tota la informació necessària d'una forma completa i sistemàtica.
4. Pot disminuir la variabilitat d'aquesta prescripció. El sistema recomana sempre el mateix tractament davant d'un determinat pacient.
5. És capaç de fer reproduïble la decisió, ja que els criteris que utilitza per prendre-la són reproduïbles i, a més, es poden explicar.
6. El desenvolupament del sistema expert ajuda a aprofundir en el coneixement dels mecanismes utilitzats pels clínics en la resolució de problemes ja que per estructurar i implementar el problema és necessari fer-ne explícits els mètodes i tasques que habitualment s'efectuen mentalment de forma implícita.

1.6 Objectius i esquema dels continguts de la tesi

Els objectius d'aquesta tesi doctoral són els següents:

1. La presentació del sistema expert TERÀP-IA, desenvolupat per a l'ajuda en el tractament antibiòtic i la indicació d'ingrés hospitalari de les pneumònies adquirides a la comunitat en la població adulta, mitjançant la modelització del coneixement mèdic necessari. TERÀP-IA no s'aplica a pacients amb pneumònia intrahospitalària, ni a les pneumònies comunitàries que es manifesten els primers 10 dies després de l'alta hospitalària, ja que es consideren nosocomials. Les dades sobre les que el sistema expert fa inferència són les que es poden obtenir de la història clínica i de l'exploració física del malalt, així com les dades radiològiques i de laboratori que es realitzen habitualment quan se sospita que un pacient té una pneumònia, i que estan a l'abast de la majoria dels centres sanitaris.
2. La descripció del problema i de l'estructura conceptual en la que s'ha basat la seva implementació.
3. L'explicació dels mecanismes utilitzats per projectar aquesta estructura conceptual en un sistema expert operacional desenvolupat amb l'entorn de programació MILORD II.
4. La demostració de la seva validesa mitjançant casos reals de pacients amb pneumònia adquirida a la comunitat, comparant les respostes de TERÀP-IA amb les de cinc metges experts en malalties infeccioses.

L'exposició que segueix a continuació, s'ha desenvolupat en 7 capítols i 4 annexos.

El seu esquema bàsic és el següent:

Primer capítol. El primer capítol, aquest, és el capítol introductori de la memòria. Inclou la introducció; una revisió del coneixement mèdic, el raonament clínic i les causes d'error en el raonament clínic; l'anàlisi d'algunes característiques rellevants de la informació en medicina i dels avantatges que aporten els sistemes informàtics d'ajuda a la presa de decisions; una breu revisió dels conceptes fonamentals dels sistemes experts i la justificació del sistema expert TERÀP-IA. En aquest capítol s'expliquen els objectius i l'estructura de la tesi.

Segon capítol. Intel·ligència Artificial i Sistemes Experts. El segon capítol és una introducció a la Intel·ligència Artificial i als sistemes experts. S'hi expliquen el raonament simbòlic; la representació del coneixement en IA; el tractament del coneixement incert; algunes metodologies per modelitzar, a nivell conceptual, el coneixement i l'expertesa i les principals característiques de MILORD II, que és l'entorn de programació per al disseny de sistemes basats en el coneixement, que s'ha utilitzat per implementar TERÀP-IA.

Tercer capítol. Sistemes experts mèdics. En el tercer capítol, s'hi descriu el marc històric en el que s'han desenvolupat els sistemes experts en medicina; se'n revisen alguns dels més representatius; s'explica com es fa l'avaluació dels SEM i es discuteixen les dificultats per a la seva implantació i alguns aspectes ètics i legals dels SEM. Finalment, se situa TERÀP-IA dins el context dels SEM ja existents.

Quart capítol. Descripció d'una arquitectura per implementar sistemes experts per al tractament de les malalties infeccioses. En el quart capítol, s'hi descriu un marc conceptual i s'hi proposa una arquitectura per a la construcció de bases de coneixements en el domini del tractament de les infeccions. Aquesta arquitectura està basada en l'anàlisi del coneixement i dels mecanismes de raonament utilitzats pels experts per tractar les malalties infeccioses.

Cinquè capítol. TERÀP-IA. En el cinquè capítol, es presenta TERÀP-IA un sistema basat en el coneixement per a l'ajuda en el tractament i en la decisió d'ingrés hospitalari de les pneumònies adquirides a la comunitat en la població adulta. Inclou l'explicació del problema que es vol resoldre; la descripció de l'arquitectura del sistema expert, que està basada en l'arquitectura que es proposa en el capítol quart, i la seva implementació amb MILORD II.

Sisè capítol. Validació de TERÀP-IA. En el sisè capítol, s'hi descriu la validació del sistema expert. Aquesta validació, de tipus multiexpert, s'ha realitzat sobre 58 històries clíniques de pacients amb pneumònia elegides en un hospital de manera aleatòria.

Setè capítol. Discussió i conclusions.

Annex 1 Funcionament de TERÀP-IA. En l'annex 1, s'hi expliquen algunes de les utilitats de MILORD II emprades per desenvolupar TERÀP-IA i s'hi descriu com es produeix la interacció de l'usuari amb el sistema expert.

Annex 2 Descripció del codi de TERÀP-IA. En l'annex 2 es presenta la base de coneixements de TERÀP-IA tal com es troba en l'actualitat.

Annex 3. Qüestionaris de validació. En l'annex 3 es mostren els qüestionaris subministrats als experts que han proposat el tractament antibiòtic.

Annex 4. Taules de validació. En l'annex 4 es mostren els tractaments antibiòtics dels 58 casos de pneumònia proposats pels experts i pel sistema expert.

2 Intel·ligència Artificial i Sistemes Experts

Aquest capítol és una introducció a alguns aspectes de la Intel·ligència Artificial i dels sistemes experts. Està adreçat a lectors no versats en el tema. Atesa l'amplitud del tema i que no és motiu d'aquesta tesi aprofundir en les matèries que es tracten en aquest capítol referim als lectors interessats a consultar excel·lents llibres de text existents en aquest camp [Rich, 1991; Winston, 1992; Rusell, 1995].

Els sistemes experts sorgeixen dels treballs d'investigació en Intel·ligència Artificial. Els camps de recerca que utilitzen, per al seu desenvolupament, tècniques d'IA són nombrosos. Entre ells destaquen el tractament del llenguatge natural; la recuperació intel·ligent de dades d'una base de dades; la demostració de teoremes; la robòtica; la programació automàtica; els problemes de percepció, com la visió per ordinador; l'aprenentatge i els sistemes experts.

Els sistemes experts se situen en el domini de la simulació dels mecanismes de raonament i de la manipulació del coneixement. S'anomenen també sistemes basats en el coneixement perquè, per aconseguir un comportament expert, el programa depèn del coneixement aportat per un expert.

En la dècada dels 70 es va presentar el primer sistema expert, DENDRAL [Buchanan, 1978] per a la manipulació d'estructures químiques i, el primer sistema expert en medicina MYCIN [Shortliffe, 1976], un sistema d'ajuda en el diagnòstic i tractament de les infeccions bacterianes. Durant la dècada dels 80 es va posar un interès especial en aplicar tècniques d'IA a problemes pràctics principalment en la indústria. Els sistemes experts es desenvolupaven per aconseguir tasques específiques i cada nova aplicació començava des del principi. Actualment, l'espai de recerca en Intel·ligència Artificial està focalitzat en aspectes d'adquisició i modelització del coneixement i, en el disseny de models d'estratègies de resolució de problemes. Els resultats pràctics d'aquesta recerca han estat el desenvolupament d'arquitectures per implementar sistemes experts capaços d'abordar diferents tipus de tasques.

L'exposició que segueix a continuació inclou: la descripció dels principals paradigmes de representació del coneixement en les aplicacions informàtiques d'ús clínic i dels mètodes de representació i estructuració del coneixement en IA; els sistemes de representació lògica i el tractament del coneixement incert. Una breu revisió de les metodologies desenvolupades en els últims anys per modelitzar el coneixement i les estratègies de raonament que els experts utilitzen per a resoldre els problemes i una descripció de les etapes que se segueixen el desenvolupament d'un sistema expert.

L'explicació de les principals característiques de l'entorn de programació MILORD II, que és una arquitectura i un llenguatge per al disseny de sistemes basats en el coneixement que s'ha utilitzat per implementar el sistema expert TERÀP-IA.

2.1 Raonament simbòlic

La Intel·ligència Artificial es presenta com un domini en el qual un dels objectius dels investigadors és crear programes que simulin el raonament humà, és a dir, la forma de pensar, raonar i de prendre decisions de les persones. És una disciplina informàtica que està orientada al desenvolupament de sistemes informàtics d'ajuda a la presa de decisions que proporcionin als usuaris les mateixes conclusions que els hi proporcionaria un expert. Un problema clau en el desenvolupament d'aquest sistemes és la representació del coneixement de l'expert, que es complica quan aquest coneixement és incomplet, imprecís i es maneja informació incerta [Fieschi, 1984]. La Intel·ligència Artificial utilitza tècniques de programació simbòlica, és a dir, desenvolupa programes informàtics en els quals les variables no són només numèriques. S'aplica a la resolució de problemes que poden tenir diferents solucions vàlides. Per obtenir la millor solució per a cada cas s'han de recórrer arbres de cerca molt grans, el recorregut dels quals és més curt i més eficient si s'utilitzen regles heurístiques.

Els elements que diferencien la programació informàtica convencional de la Intel·ligència Artificial són els següents (taula 2.1):

ELEMENT	INFORMÀTICA CONVENCIONAL	INTEL·LIGÈNCIA ARTIFICIAL
Informació d'entrada	Dades	Coneixement
Raonament	Numèric o quantitatiu	Simbòlic o qualitatiu
Mode de programació	Imperatiu	Declaratiu
Mode de resolució de problemes	Algorítmic	Heurístic
Estructura de resolució de problemes	No separació dades/control	Separació dades/control
Definició de la solució	Precisa	Precisa/imprecisa
Problemes a resoldre	Ben definits	Mal definits
Solucions	Òptimes a problemes precisos	Òptimes/satisfactòries a problemes complexos

Taula 2.1. Comparació entre programació convencional i IA [Domingo, 1995].

Els dos llenguatges que tradicionalment s'han adaptat millor a la programació en IA són: el llenguatge LISP (LISt Processing o processament de llistes) i el llenguatge PROLOG (PROgraming in LOGic). El llenguatge LISP va ser dissenyat l'any 1960 per John Mc Carthy en el Massachussets Institute of Technology, com un llenguatge especialitzat en la manipulació de dades no numèriques. Aquest llenguatge va permetre, per primera vegada, una separació clara entre la part procedimental i la part declarativa en un programa informàtic. El llenguatge LISP permet representar i processar símbols algebraics, axiomes lògics, teoremes, fórmules, frases etc. i té una gran capacitat per crear estructures de dades en les quals la complexitat s'incrementi de forma dinàmica. A més, la seva facilitat d'extensió automàtica permet incorporar sense esforç característiques i objectes no inclosos en el llenguatge original [Guilera, 1988]. El llenguatge PROLOG, va ser dissenyat per Alain Colmerauer l'any 1970 i està orientat a la resolució automàtica de clàusules lògiques.

Amb aquests llenguatges ha estat possible el desenvolupament de sistemes informàtics orientats, específicament, a modelar els processos racionals de les persones els quals reben el nom genèric de sistemes experts.

2.2 Representació del coneixement en les aplicacions informàtiques d'ajuda a la decisió en medicina

Els principals paradigmes de representació del coneixement utilitzats en les aplicacions informàtiques d'ús clínic s'agrupen en les dos grans classes següents:

1. *Sistemes procedimentals.*
2. *Sistemes declaratius.*

2.2.1 Sistemes procedimentals

Els sistemes procedimentals són aquells en els quals el coneixement i els mecanismes per gestionar-lo estan lligats de forma inseparable. En els sistemes procedimentals, el coneixement representat conté informació sobre com fer-lo servir. Els procediments es poden veure com a programes que tenen incorporada la informació de control que dirigeix els processos cap a la resolució dels problemes.

Els sistemes procedimentals classificats per ordre cronològic són els següents [Shortliffe 1979]:

1. Mètodes algorítmics.
2. Anàlisis informatitzats de bases de dades.

3. Mètodes matemàtics per processos causals.
4. Reconeixement estadístic de models (*Pattern-recognition*).
5. Mètodes probabilistes: Anàlisi *Bayesian*.
6. Teoria de la decisió.

La descripció exhaustiva i en profunditat dels diferents sistemes informàtics de tipus procedimentals, no es correspon amb els objectius d'aquesta tesi. Per aprofundir en aquest tema cal consultar publicacions més especialitzades: [Bleich, 1971; Lodwick, 1971; De Dombal, 1974; Pauker, 1976; Patrick, 1977; Shortliffe, 1979; Fries, 1986; Rodriguez Artalejo, 1990a; Rodriguez Artalejo, 1990b]. El que si cal ressenyar és que, malgrat que diferents aspectes dels mètodes procedimentals han dificultat la seva acceptació en la pràctica clínica, un dels factors que ha influït més desafortunadament en la seva acceptació és la seva incapacitat d'explicar la línia de raonament seguida per aconseguir el resultat final [Shortliffe, 1990]. Si un metge consulta un sistema informàtic tancat, no explicatiu i obté un resultat que no sustenta la seva hipòtesi, tendeix a desconfiar d'aquest resultat i, potser, també desconfiarà d'altres resultats en el futur, tal com faria amb un resultat de laboratori discrepant amb el seu judici clínic.

2.2.2 Sistemes declaratius

En els sistemes de representació declaratius la part del sistema que conté el coneixement està separada de la part que conté els mecanismes necessaris per gestionar-lo. Aquest model facilita l'ampliació i modificació del coneixement sense afectar al seu control i, a la inversa, també permet modificar els procediments inferencials que gestionen el coneixement sense alterar la seva organització i estructura.

La representació del coneixement en els sistemes experts és de tipus declaratiu. Per una banda, disposen d'un paradigma de representació del coneixement per compondre un model abstracte del món real que interessa representar. Per una altra, d'un sistema de raonament que, utilitzant els elements de representació triats, permeti solucionar el problema per al qual es va dissenyar el model.

2.3 Principis generals dels sistemes experts

Els *sistemes experts* o *sistemes basats en el coneixement* són programes d'ordinador capaços de representar objectes simbòlics i de raonar sobre dominis mal estructurats i estan dirigits a resoldre problemes de tipus cognitiu (raonament mèdic, avaries industrials, resolució automàtica de teoremes matemàtics, etc.) i aconsellar possibles

actuacions a seguir per aconseguir la solució del problema [Jackson, 1986].

Les principals funcions d'un sistema expert són les següents [Hayes Roth, 1983]:

1. Resoldre problemes difícils tant bé o millor que un expert.
2. Raonar heurísticament, utilitzant regles que els experts consideren eficaces.
3. Interactuar d'una manera eficaç i en llenguatge natural amb els usuaris.
4. Manipular descripcions simbòliques i raonar sobre elles.
5. Funcionar amb dades imperfectes (incertes, vagues) i regles imprecises.
6. Contemplar simultàniament diverses hipòtesis alternatives.
7. Explicar perquè planteja les seves preguntes.
8. Justificar les seves conclusions.

2.3.1 Representació del coneixement en els sistemes experts

Per resoldre un problema específic i complex, un expert en un determinat domini ha adquirit prèviament una gran quantitat de coneixement i experiència. Aquest coneixement i aquesta experiència constitueixen un coneixement no formalitzat que ha d'ésser representat de manera que els sistemes de raonament artificial puguin accedir a aquest coneixement, processar-lo i comunicar-lo a l'aplicació informàtica o als usuaris de manera natural. El suport formal que s'utilitza per modelar, en l'ordinador, el coneixement d'un expert s'anomena *formalisme de representació del coneixement*.

La noció de *representació* implica l'existència de dos móns relacionats: el *món representat* i el *món de representació*. Aquest últim ha de preservar al màxim la informació sobre el món representat. No tots els aspectes del món representat necessiten ser modelitzats. La quantitat d'informació que és necessari modelar depèn fonamentalment de la tasca que es realitza. La noció de representació també inclou un component operacional que és el que determina les relacions existents entre els objectes. Això s'expressa mitjançant l'equació [Freksa, 1984]:

$$\text{coneixement} = \text{dades} + \text{interpretació}$$

on les *dades* reflecteixen l'aspecte estàtic i la *interpretació* l'aspecte dinàmic de la representació l'efecte de la qual és transformar les dades en *coneixement* (vegeu l'apartat 1.2).

Com ja s'ha comentat prèviament en l'apartat 2.2.2 en un sistema expert és necessari disposar de dos estructures ben definides per representar el coneixement: un paradigma

de representació del coneixement que composi un model abstracte del món real que interessa modelar i un sistema de raonament que, utilitzant els elements de representació triats, permeti solucionar el problema per al qual es va dissenyar el model.

El fonament de qualsevol sistema basat en el coneixement resideix en una *hipòtesi de representació*, és a dir, el coneixement del sistema ha d'estar representat en certes estructures de dades, la manipulació explícita de les quals determina el comportament del sistema.

Els mètodes de representació sistemàtica del coneixement s'anomenen *esquemes*. Cada un d'aquests esquemes està dirigit a un ús específic del coneixement, amb el que s'afavoreixen certs mecanismes d'inferència.

El conjunt d'estructures de dades s'anomena *base de coneixements*. Aquesta pot estar construïda seguint un o diferents esquemes de representació. A diferència de les estructures convencionals d'emmagatzemament de dades, els sistemes desenvolupats en Intel·ligència Artificial requereixen que la base de coneixements tingui informació de dos tipus essencialment diferents:

1. Informació sobre els objectes del domini i les seves relacions.
2. Informació sobre el control en l'aplicació del coneixement.

Un bon formalisme de representació d'estructures complexes d'informació d'un domini particular ha de posseir les següents propietats [Rich, 1991]:

1. *Adequació representacional*: és l'habilitat per representar totes les classes de coneixement que són necessàries en aquell domini.
2. *Adequació inferencial*: és l'habilitat de manipular les estructures de representació de manera que generin noves estructures que corresponguin a nous coneixements inferits dels anteriors.
3. *Eficiència inferencial*: és la capacitat per determinar el control sobre les inferències. Aquesta capacitat de control, generalment, s'anomena metaconeixement.
4. *Eficiència en l'adquisició*: és la capacitat d'adquirir fàcilment nova informació.

Buchanan subratlla que la planificació de la representació del coneixement en un sistema expert ha de complir tres criteris [Buchanan, 1981]:

1. L'extensibilitat: les bases de coneixement han d'ésser suficientment flexibles per permetre modificacions o extensions sense necessitat de revisions exhaustives.

2. La senzillesa: la representació del coneixement ha d'ésser simple i comprensible, sense necessitat de coneixements informàtics.
3. El coneixement ha d'ésser explícit per facilitar la cerca d'errors i de les explicacions ofertes pel sistema.

Dos components comuns dels esquemes de representació del coneixement són:

1. Els *objectes*, és a dir, els fets que han d'ésser representats.
2. Les *relacions* entre els objectes.

Segons la forma de sistematitzar aquestes relacions entre els objectes es distingeixen tres esquemes de representació del coneixement en els sistemes experts, que són els següents:

1. *Grafs etiquetats (xarxes semàntiques)* utilitzats per representar, per exemple, relacions causals.
2. *Frames (marcs o contexts)*.
3. *Sistemes basats en regles d'inferència lògica*.

El primer i el tercer són sistemes de representació del coneixement de tipus declaratiu pur, els sistemes basats en *frames* són sistemes de representació mixta.

2.3.1.1 Grafs etiquetats (xarxes semàntiques)

Les estructures en forma de *graf* constitueixen un dels primers formalismes en Intel·ligència Artificial. Segons Davis i King [Davis, 1977] els *grafs etiquetats*, *xarxes semàntiques* o *xarxes associatives* són mecanismes que s'utilitzen per representar diferents relacions entre els objectes, habitualment relacions causals.

La *teoria dels grafs* assumeix que hi ha unes entitats anomenades *nodes* i unes altres anomenades *arcs* o *enllaços*. Els nodes representen els objectes i habitualment estan etiquetats per distingir-los entre sí. Els arcs o enllaços representen les relacions entre els nodes. Poden tenir o no etiquetes en funció de si hi ha, o no, més d'un tipus d'enllaç diferent en el *graf*.

Gràficament els nodes es representen com cercles o rectangles i els enllaços com fletxes d'un node a l'altre (figura 2.1)

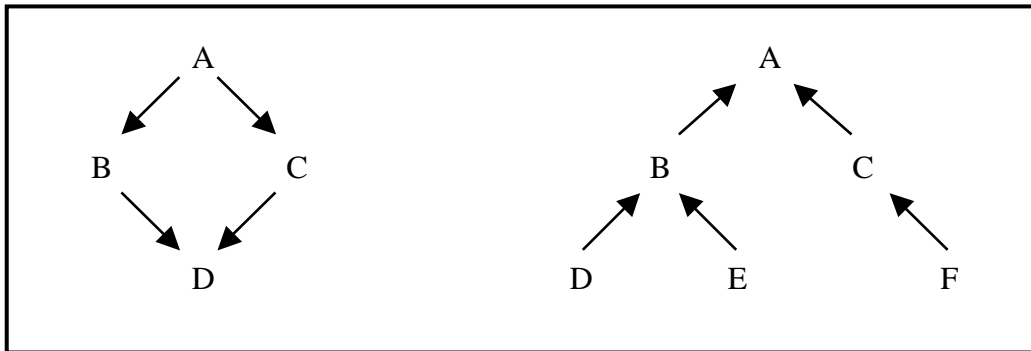


Figura 2.1. Tipus de estructura en *grafs*.

Qualsevol node pot estar enllaçat a un nombre arbitrari de nodes (*xarxa*). Les *xarxes semàntiques* són constel·lacions de nodes i enllaços. Qualsevol subconjunt d'un conjunt de nodes i enllaços és una *xarxa*. Una base de coneixements és, en el context de les *xarxes semàntiques*, una col·lecció de *grafs* i les modificacions de la base de coneixements es realitzen mitjançant la inserció o eliminació de nodes i la manipulació de les relacions entre els nodes (*etiquetes dels arcs*).

El tipus d'etiquetes més usuals són:

1. Classificació (*membre de*) que defineix la relació d'un objecte amb la seva classe.
2. Agregació (*part de*) que relaciona un objecte amb un dels seus components.

Les *xarxes semàntiques* permeten que els nodes de nivell inferior heretin propietats dels nodes de nivell superior. Els enllaços: *és un* o *és un subtipus de*, proporcionen la possibilitat de formar jerarquies entre els objectes. Les jerarquies d'herència proporcionen una eina efectiva per simplificar la representació i per reduir la informació que es necessita emmagatzemar a qualsevol node.

Altres avantatges de les *xarxes semàntiques* són:

1. La possibilitat de representar la transitivitat de les relacions entre els nodes, quan les relacions són transitives.
2. L'ús de prototipus per organitzar jeràrquicament la base de coneixements.
3. La possibilitat de representació gràfica de la base de coneixements.

En Intel·ligència Artificial les *xarxes semàntiques* han demostrat la seva utilitat per representar causalitat en dominis restringits, poc extensos. Constitueixen un formalisme adequat per representar coneixements de tipus fisiopatològic, especialment si interessa considerar diferents nivells de representació segons la complexitat del problema.

ABEL [Patil, 1981] és un exemple de sistema expert mèdic que utilitza les xarxes semàntiques per representar el coneixement. El sistema expert es va desenvolupar per estudiar relacions de causalitat jerarquitzades en el diagnòstic i tractament dels trastorns electrolítics. Els autors desenvolupen un esquema de representació jeràrquica per descriure el coneixement mèdic i els procediments que permeten instanciar aquest coneixement per a un malalt en particular. El nivell més baix el constitueix el coneixement fisiopatològic, al que, successivament, se li van afegint conceptes i relacions de nivell superior, passant gradualment de la descripció fisiopatològica a un coneixement sindròmic més global que permet obtenir un diagnòstic efectiu.

Vegem, per exemple, el *graf* de causalitat entre diarrea i deshidratació del sistema expert ABEL (Figura 2.2).

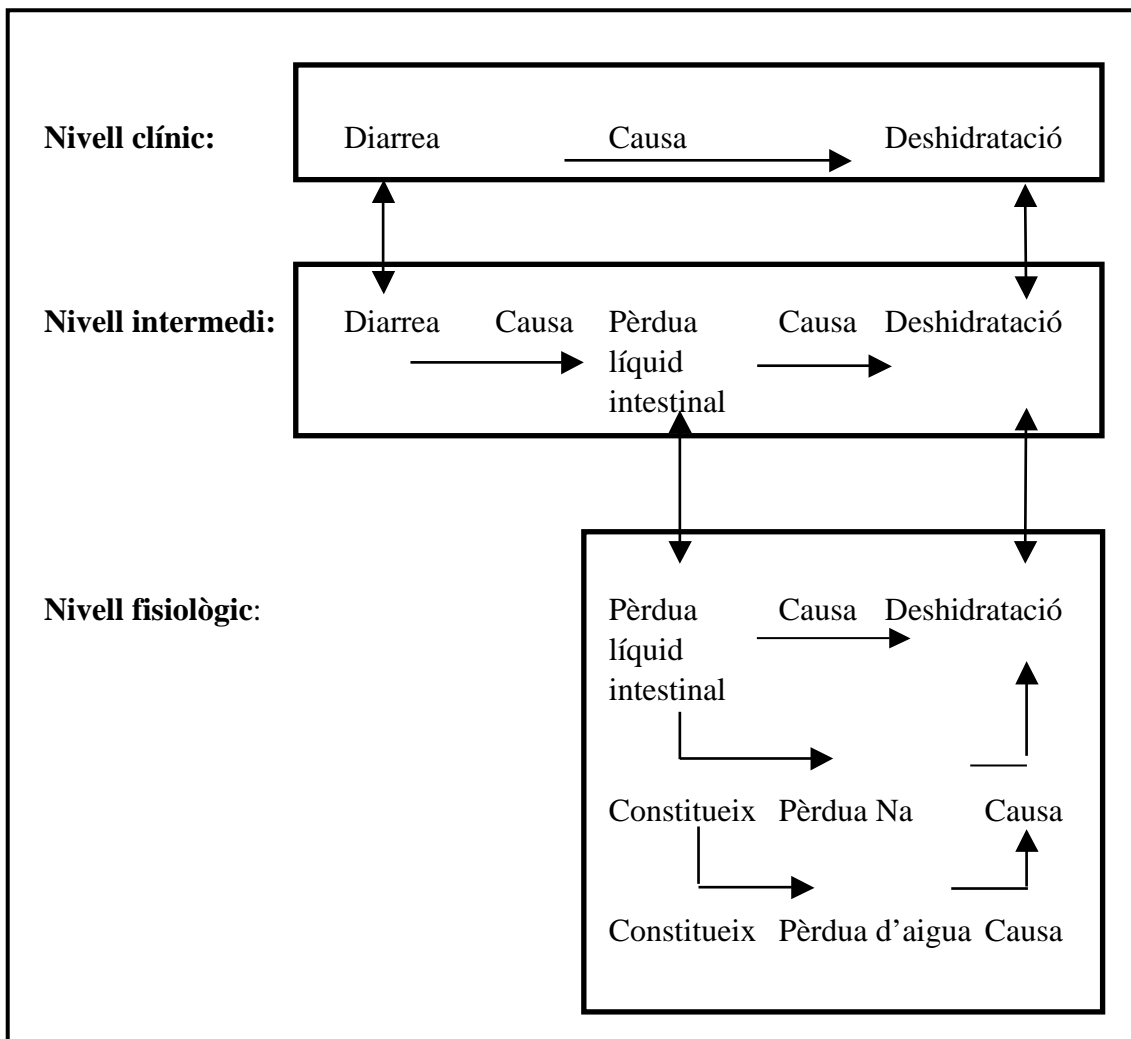


Figura 2.2. Graf de causalitat entre diarrea i deshidratació del sistema expert ABEL.

2.3.1.2 Frames (*marcs o contexts*)

La idea d'organitzar les propietats d'un objecte per formar un prototipus es formalitza en la noció de *frame*. Desenvolupat per Marvin Minsky [Minsky, 1975] a partir de considerar que en la memòria tenim estructures estereotipades d'informació i que, cada vegada que se'ns presenta una situació nova, seleccionem una d'aquestes estructures estereotipades intentant fer-les coincidir amb les dades de la situació.

Els *frames* (*marcs o contexts*) són, essencialment, conjunts de propietats que descriuen les característiques d'un objecte. Són estructures de dades per representar un objecte. Es presenten com un model del objecte considerat, model que descriu les propietats del objecte. Tenen una estructura similar a un registre d'una base de dades, però més flexible. Els *frames* s'etiqueten amb un nom. Les propietats del objecte es guarden en unes estructures anomenades *campus d'informació* (*slots*) que poden emmagatzemar qualsevol tipus d'informació relacionada amb l'objecte representat, per exemple, valors d'atributs, referències a altres marcs, conjunts de regles i procediments per obtenir la informació necessària en uns altres camps d'informació.

Les principals característiques dels *frames* són les següents:

1. Una estructura de base serveix per descriure objectes genèrics a partir dels quals es descriuran objectes particulars continguts en la base de coneixements, mitjançant la *instanciació*. Una *instància* és una forma particularitzada d'un *frame*. Per exemple, imaginem un *frame* anomenat IDENTIFICACIÓ que té els següents atributs: nom, cognoms, edat, sexe, domicili. Una persona en particular constitueix una instància del *frame* obtinguda a l'omplir els atributs esmentats amb les dades pròpies d'aquesta persona.
2. Es poden establir categories de filiació entre els models que permetin relacionar un model genèric amb un model més general. Per exemple, un *frame* genèric *penicil·lines*, pot referir-se a un altre *frame* més general *antibiòtics*.
3. Tenen un mecanisme d'herència que permet atribuir a les estructures que són descendents d'un prototipus les característiques del seu *antecessor*. Aquesta propietat d'herència permet construir estructures molt versàtils. Per exemple: si es defineixen els *macròlids* com uns antibiòtics actius per al tractament de les pneumònies atípiques i l'*eritromicina* com un antibiòtic del grup dels *macròlids*, indicat durant l'embaràs, l'*eritromicina* heretarà la característica d'*antibiòtic actiu*

per al tractament de les pneumònies atípiques, perquè depèn jeràrquicament de *macròlids*.

4. L'existència de procediments o accions que s'activen després d'avaluar el valor dels camps d'informació és una característica important del motor d'inferències dels *frames*. Aquests procediments poden ser passius, activats només al ser sol·licitats pel sistema o actius, és a dir, que s'activen quan una determinada dada es posa en una instància del *frame*.

En un formalisme de representació del coneixement orientat a *frames*, la base de coneixements pot considerar-se com una xarxa semàntica complexa. Una representació en *frames* és una xarxa de nodes i relacions organitzats en una jerarquia on els nodes superiors representen conceptes generals i els nodes més baixos en la jerarquia, corresponen a concrecions específiques d'aquests conceptes.

Els avantatges dels *frames* respecte als anteriors sistemes de representació del coneixement són les següents:

1. Tenen molt valor en la representació d'estructures complexes.
2. Poden representar amb gran facilitat estructures jeràrquiques.
3. Les propietats d'herència els hi proporcionen economia d'emmagatzemament.
4. Tenen una mecànica procedural conduïda molt directament per les dades i no pels objectius del sistema.

Un sistema expert paradigmàtic d'aquest formalisme de representació és INTERNIST [Miller RA, 1982], que s'explica en l'apartat 3.3.2 d'aquest treball.

2.3.1.3 Sistemes basats en regles

En el context de la IA els sistemes basats en regles van ser proposats originalment per Newell i Simon [Newell, 1973]. Degut a la seva gran flexibilitat en la representació del coneixement, conformen el tipus de formalisme més utilitzat en el desenvolupament de sistemes experts. Una *regla* està constituïda per parells d'antecedents conseqüents, això és:

Antecedents (*condicions*) → Conseqüents (*conclusions*)

Els components bàsics d'un sistema basat en regles són els següents:

1. Els *fets* o *objectes*, que són les unitats elementals del domini que es vol representar, per exemple, febre, freqüència respiratòria, taquipnea, etc. Serveixen per conceptualitzar els objectes del món real que interessa representar.

2. *Les regles d'inferència*, que estableixen les relacions entre els fets o objectes del domini. Les regles tenen un *antecedent* i un *conseqüent*. L'antecedent de les regles està format per una o diverses expressions anomenades *condicions*. Durant l'execució del sistema, si l'antecedent d'una regla s'acompleix, és a dir, és cert, el conseqüent també és cert. El conseqüent de les regles està format per una o diverses expressions anomenades *conclusions*. L'aplicació d'una regla produeix un canvi en la conclusió.

En els sistemes basats en regles existeixen, bàsicament, dos formes d'expressar els components dels antecedents i dels conseqüents:

- *Proposicions lògiques*. Són estructures de tipus:

SI (*condició*) **LLAVORS** (*conclusió*)

Per exemple:

SI (*frequència respiratòria*)>30 **LLAVORS** (*taquipnea*)

- *Ternes* del tipus: OBJECTE-ATRIBUT-VALOR. Un *objecte* és alguna entitat del món real, per exemple un pacient. Un *atribut* de l'objecte és, per exemple, l'edat. El *valor* és una particularització d'aquest atribut, per exemple 25 anys. En l'àmbit mèdic un exemple de sistema expert que utilitza aquesta forma d'expressar les premisses de les regles el constitueix MYCIN (vegeu l'apartat 3.3.1). En l'exemple següent es descriu una regla de MYCIN que indica que, si hi ha un microorganisme que té una coloració grampositiva i el microorganisme té una morfologia de *coccus* i el seu desenvolupament és en colònies, aquest microorganisme pot ser un *Staphylococcus*.

SI *La coloració del organisme és grampositiva*

I *La morfologia del organisme és un coccus*

I *El desenvolupament del organisme és en colònies*

LLAVORS *L'organisme és un Staphylococcus.*

Per tractar el coneixement incert les regles poden tenir un *valor de certesa* (*FC*) associat que pondera la intensitat amb que s'afirma la regla. Per tant, els sistemes basats en regles són capaços de manejar la incertesa al quantificar la versemblança d'una regla. Per exemple:

SI (*frequència respiratòria*)>22 **LLAVORS** (*taquipnea*) *és molt possible*

Aquesta regla és *molt possible* si la freqüència respiratòria del pacient és superior a

22 respiracions per minut. És a dir, encara que l'antecedent (condició) de la regla sigui cert, el conseqüent (conclusió) no ho és del tot.

En els sistemes basats en regles els fets, i les regles que relacionen els fets, constitueixen la *base de coneixements*.

2.4 Sistemes de representació lògica

Els sistemes declaratius basats en regles tenen un model de representació lògica dels fets i de les regles d'inferència.

Des d'un punt de vista estructural un sistema de representació lògica està format per dos components bàsics:

1. *Els fets* que, com ja s'ha comentat prèviament en aquest capítol, són els *objectes* que representen els conceptes del domini, per exemple: edat, sexe, insuficiència renal, embaràs etc.
2. *Les regles d'inferència* que relacionen els fets del domini.

D'aquesta manera queda clara la separació entre el component epistemològic i l'heurístic, és a dir, entre el conjunt de fets que descriuen un domini concret i el coneixement que relaciona els fets.

En els sistemes lògics els fets i les regles es representen mitjançant fórmules lògiques d'algun sistema lògic. Una fórmula lògica és una combinació de predicats, variables, constants, connectors i quantificadors. Des d'aquest punt de vista, una base de coneixements és una col·lecció de fórmules lògiques que proporcionen una descripció parcial del domini [Mylopoulos, 1980].

Algunes propietats interessants dels sistemes de representació lògica són les següents:

1. És fàcil construir models de representació del món real mitjançant fórmules lògiques combinades amb potents mecanismes d'inferència.
2. Són una forma natural d'expressar els coneixements i les seves descripcions, contingudes en una base de coneixements, són molt simples.
3. Són estructures flexibles que permeten modificar la base de coneixements sense alterar tota la seva estructura.
4. Són comprensibles. És possible determinar de forma precisa el significat d'una expressió mitjançant la utilització de mètodes lògics.

Existeixen molts tipus de lògiques, depenent dels objectes que es volen representar i de

les relacions que aquests objectes estableixen entre ells. Aquí es tracten la *lògica proposicional* o *d'ordre 0*, la *lògica de predicats* o *de primer ordre*, la *lògica proposicional i de predicats multivaluada* i la *lògica difusa*.

2.4.1 Lògica proposicional o d'ordre 0

La *lògica proposicional* és la més senzilla de les lògiques. S'encarrega de la formalització de frases declaratives o sentències del tipus: *el pacient té una pneumònia pneumocòccica*, o *el pacient ha pres penicil·lina recentment*, que són *proposicions* que poden ser *certes* o *falses*.

En el llenguatge de la lògica proposicional, les proposicions solen representar-se amb símbols del tipus P , Q , R etc. que es denominen fórmules atòmiques o àtoms.

A partir de les fórmules atòmiques, utilitzant els connectors lògics, es poden construir proposicions més complexes, les *fórmules proposicionals*. En lògica proposicional s'utilitzen cinc connectors:

- \neg (no) per la *negació*.
- (i) per la *conjunció*.
- (o) per la *disjunció*.
- (si.....llavors) per la *implicació*.
- (sí i només sí) per l'*equivalència lògica*.

Per exemple, per expressar que *el pacient té una pneumònia pneumocòccica* i **no** ha pres penicil·lina recentment, essent $P =$ *el pacient té una pneumònia pneumocòccica* i $Q =$ *ha pres penicil·lina recentment*, s'escriu $P \wedge \neg Q$.

Si el que es vol expressar és que *si el pacient té una pneumònia pneumocòccica* i **ha** pres penicil·lina recentment, **llavors** té una pneumònia per *Streptococcus pneumoniae* resistent a la penicil·lina, s'escriu $(P \wedge Q) \rightarrow R$, essent $R =$ *pneumònia per Streptococcus pneumoniae resistent a la penicil·lina*.

2.4.1.1 Interpretació d'una fórmula proposicional

Interpretar una fórmula proposicional és dotar d'un valor *cert* o *fals* a cada un dels diferents àtoms que la componen. Així s'obté un valor de veritat per la fórmula.

Per exemple la fórmula $P \wedge Q$ és *certa* si P i Q són *certes*, altrament és *falsa*.

En canvi la fórmula $P \vee Q$ és *falsa* si P i Q són *falses*, altrament és *certa*.

Respecte a la *implicació* $P \rightarrow Q$, si P és *cert*, Q també és *cert*, altrament Q pot tenir qualsevol valor.

La implicació només és *falsa* quan P és *cert* i Q és *fals*.

Una fórmula *certa* per totes les seves possibles interpretacions és una *tautologia*.

Per exemple:

$$P \rightarrow \neg P \text{ és sempre } \textit{cert}.$$

Sigui quina sigui la interpretació de P (*cert* o *fals*) a la fórmula un dels dos, P o la seva negació, sempre és *cert*, per tant la *disjunció* sempre és *certa*.

Una fórmula *falsa* per totes les seves possibles interpretacions és una *contradicció*.

Per exemple:

$$P \wedge \neg P \text{ és sempre } \textit{fals}.$$

El *modus ponens* és la fórmula proposicional més utilitzada pels sistemes experts basats en regles. Permet fer inferències, és a dir, deduir nous fets a partir d'altres.

Modus ponens:

P	$P \text{ és } \textit{cert}$
$P \rightarrow Q$	$P \text{ implica } Q \text{ és } \textit{cert}$
Q	$Q \text{ és } \textit{cert}$

Essent P la condició d'una regla i Q la conclusió, $P \rightarrow Q$ és una regla.

La interpretació del *modus ponens* indica que si la condició P es certa i tenim una regla $P \rightarrow Q$ (implica) Q certa, llavors la conclusió Q és certa.

Vegem, per exemple, la regla següent:

Si (*frequència respiratòria*)>30 **llavors** (*taquipnea*)

Aquesta regla indica que, si la freqüència respiratòria del pacient és de 40 respiracions per minut, la proposició *frequència respiratòria*>30 és *cert* i, per tant, *taquipnea* és *cert*.

2.4.2 Lògica de predicats o de primer ordre

La *lògica de predicats* introdueix, fonamentalment, les *variables* i els *quantificadors*.

És un tipus de lògica que permet crear estructures lògiques de gran complexitat i flexibilitat. Els símbols utilitzats en lògica proposicional (\wedge , \vee , \rightarrow , \neg) continuen essent vàlids en la lògica de predicats, ja que aquest tipus de lògica constitueix una extensió

d'aquella.

Els nous símbols en lògica de primer ordre són els següents:

1. *Variables*: x, y, z .
2. Símbols *quantificadors*. Els símbols quantificadors són els següents:

(*per tot*).

(*existeix*).

Exemples:

x antibiòtic (x) que significa *per tot* x que és un antibiòtic

x antibiòtic (x) que significa *existeix* un x , tal que és un antibiòtic

3. Símbols *funcionals*, que permeten representar les funcions definides sobre els arguments (variables). Per exemple:

Interacció (eritromicina) = teofil·lina

Interacció és una funció que, donat un argument (antibiòtic), retorna un medicament que té interacció amb l'argument.

4. Símbols relacionals (símbols de predicats). Permeten representar relacions definides sobre les variables i funcions. Per exemple:

Interacció (eritromicina, teofil·lina)

Interacció és una relació que, donats dos arguments (antibiòtic, medicament), retorna *cert* si aquest antibiòtic té una relació amb el medicament.

La diferència entre funcions i relacions és que les relacions retornen *cert* o *fals*, mentre que les funcions retornen variables.

Hi ha una fórmula equivalent al *modus ponens* per a la lògica de predicats o de primer ordre, en la qual s'instancien variables, tal com es mostra en l'exemple següent:

home (Sòcrates)

home (x) mortal (x)

mortal (Sòcrates)

x s'instancia amb Sòcrates.

2.5 Tractament del coneixement incert

El que s'espera d'un sistema expert és que doni respostes a qüestions relatives a la informació continguda en la seva base de coneixements. En molts dominis de la medicina aquesta informació és imperfecta (incompleta, imprecisa, vaga). Per tant les respostes del sistema expert poden ser *certes*, *falses* o qualsevol valor intermedi que ponderi la imperfecció de la informació, així com, la incertesa del coneixement emmagatzemat en la base de coneixements. La incertesa en el disseny de bases de coneixement té el seu origen almenys en quatre causes: [Bonissone, 1985]:

1. Manca de fiabilitat de la informació per limitacions dels aparells de mesura, apreciacions subjectives etc.
2. Imprecisió inherent al llenguatge d'expressió. Els coneixements són expressats en llenguatge natural, no formal.
3. Presència d'informació incompleta. Malauradament la informació que es disposa a l'hora de resoldre un cas no és tota la que hom voldria.
4. Agregació d'informacions conflictives, contradictòries o redundants.

Les *lògiques clàssiques* (*proposicional* i *de predicats*) comentades abans, basen les seves inferències en la *lògica booleana*. En aquest tipus de lògica els fets són *certs* o *falsos* i la resposta dels sistema és del tipus: el fet és *cert* o el fet és *fals*. Aquestes lògiques, que no incorporen cap mecanisme per tractar la incertesa, no són adequades per implementar la majoria de sistemes experts. Són lògiques que s'adapten bé a la resolució de problemes que tinguin una informació d'entrada completa i precisa.

Al contrari, en les *lògiques aproximades* els fets tenen com a valors *graus de certesa*. Amb aquests tipus de lògica es pot fer inferències a partir d'informació incerta i imperfecta. Les respostes que donen aquestes lògiques son més imprecises que les respostes de les lògiques booleanes, però donen alguna resposta, mentre que les lògiques booleanes poden no donar cap resposta.

En el disseny de sistemes experts poden aplicar-se diferents tècniques per tal de modelar la informació incerta. En els sistemes experts en els que la incertesa s'expressa en regles com la següent:

SI condició **LLAVORS** conclusió **ES** valor de certesa

s'han proposat diversos enfocaments per ponderar el *valor de certesa*. Aquests enfocaments estan basats en mètodes probabilistes, en la teoria de l'evidència i en la teoria de la possibilitat.

2.5.1 Mètodes probabilistes i teoria de l'evidència

Existeixen diferents mètodes probabilistes per tractar la incertesa entre els quals destaquen: els mètodes *Bayesians* [Pearl, 1988], la lògica probabilística de Nilsson [Nilsson, 1986], la probabilitat subjectiva de tipus *Bayesian* de PROSPECTOR [Duda, 1976] i els factors de certesa de MYCIN [Shortliffe, 1975]. Malgrat que la revisió d'aquests mètodes no correspon als objectius d'aquesta tesi, si que cal dir que les aproximacions probabilístiques a la representació del coneixement incert presenten importants problemes entre els que destaquen:

1. Imposen restriccions massa severes per assegurar la coherència de la base de coneixements d'un sistema expert real. Cal conèixer moltes probabilitats.
2. No permeten treballar amb coneixement incomplet, cal saber-ho tot.
3. No poden expressar objectes que són vagues e imprecisos.
4. Tenen un cost computacional elevat.

La teoria de l'evidència de Dempster i Shafer [Dempster, 1967; Shafer, 1976], malgrat ser molt útil per manejar la incertesa, té un cost computacional molt alt, essent complicat el seu ús sobre bases de coneixement grans.

2.5.2 Mètodes possibilistes

La teoria *possibilista* està íntimament relacionada amb el concepte de *conjunts difusos* (*fuzzy sets*).

L'any 1965, en un treball clàssic, Zadeh [Zadeh, 1965] va establir per primera vegada el concepte de *conjunts difusos*. Per desenvolupar la teoria dels conjunts difusos es va basar en els principis de la *lògica multivaluada* [Zadeh, 1973]. De fet, la *lògica difusa* pot considerar-se una generalització de la lògica multivaluada, superant la restricció d'un nombre finit de valors de certesa.

En els conjunts difusos als objectes que componen aquests conjunts se'ls hi assigna un valor de certesa (FC) de tipus possibilístic que és una mesura del grau de pertinença de l'element al conjunt. El grau de pertinença de l'objecte al conjunt difús (A) s'estableix mitjançant una funció anomenada *funció de pertinença* o *característica* (μ_A).

En l'àmbit mèdic, en moltes ocasions, l'estat d'un pacient no ve definit per tenir una determinada situació patològica, sinó pel grau en què pertany a la determinada situació patològica.

Vegem, per exemple, *la febre*:

Un pacient que té una temperatura corporal de més de 38°C té febre i un altre pacient que té una temperatura corporal de menys de 37°C no en té, però, què passa amb els casos intermedis, com ara un pacient que té una temperatura corporal de 37,6°C? El pacient que té una temperatura corporal de 38°C, pertany clarament al conjunt de pacients que tenen febre. El que té una temperatura corporal de 37,6°C no pertany clarament al conjunt de pacients que tenen febre, però tampoc al dels que no en tenen. Així, tal com es representa en la figura 2.3, el pacient que té una temperatura corporal de 38°C té febre amb un valor de certesa *segur* i el pacient que té una temperatura corporal de 37,6°C té febre, amb un valor de certesa *bastant segur*, dins d'una escala entre *cert* i *fals*. Si el valor de febre es numèric dins d'una escala entre 0 (*cert*) i 1 (*fals*), el valor de $\mu_{febre}(37,6^{\circ}C)=0,8$.

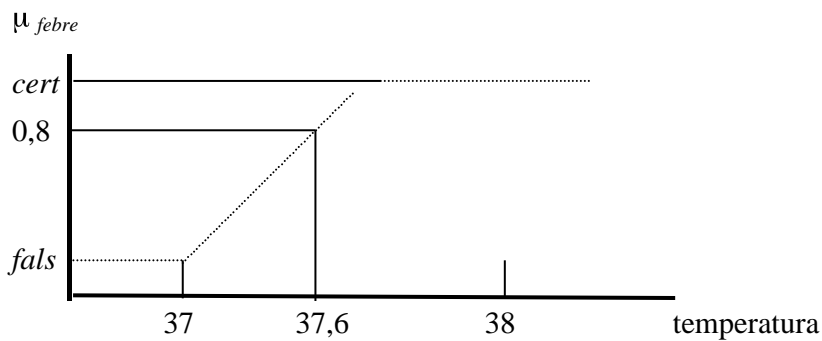
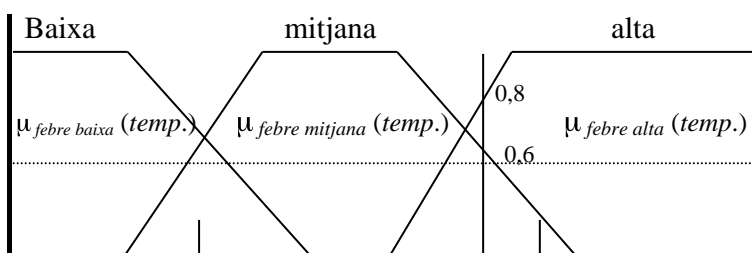


Figura 2.3. Funció de pertinença *febre* (*temperatura*).

Els dos pacients, tant el pacient que té una temperatura corporal de 38°C, com el que té una temperatura corporal de 37,6°C, tenen un grau de pertinença diferent al conjunt de pacients amb *febre* (μ_{febre}).

Un altre exemple es la declaració de diferents conjunts per febre: febre *baixa*, febre *mitjana*, febre *alta*. Si un pacient té una temperatura corporal de 39°C té un grau de pertinença *alt* al conjunt febre *alta* i no pertany als conjunts febre *mitjana* i febre *baixa*. En canvi si un pacient té una temperatura corporal de 37,6°C té un grau de pertinença $\mu_{febre\ mitjana}(37,6^{\circ}C)=0,6$ al conjunt de persones amb febre *mitjana*, i de $\mu_{febre\ alta}(37,6^{\circ}C)=0,8$ al conjunt de persones amb febre *alta* (figura 2.4).



Els termes lingüístics són dependents de l'aplicació i definits per l'expert. Aquests termes formen una escala ordenada que serà la utilitzada per l'expert per desenvolupar el sistema i pels usuaris del sistema per fixar la certesa dels fets de tipus difús.

El sistema expert PNEUMON-IA [Verdaguer, 1989] treballa amb una escala de termes lingüístics basada en l'opinió de diferents metges d'una àrea metropolitana de Barcelona, modificada per l'autor, que són els següents:

Gens possible

Molt poc possible

Lleugerament possible

Moderadament possible

Possible

Força possible

Molt possible

Pràcticament segur

Segur

Estudis psicològics efectuats per Beyth-Marom [Beyth-Marom, 1982] indiquen que el nombre d'etiquetes utilitzades pels experts per emetre els seus judicis estan al voltant de 7 termes lingüístics, més exactament 7 ± 2 .

2.6 Metodologies per modelitzar el coneixement en els sistemes experts

En els últims anys s'han desenvolupat diferents metodologies per modelitzar, a un nivell conceptual, el coneixement i les estratègies de raonament que els experts utilitzen per a resoldre els problemes. Totes aquestes metodologies es basen en la teoria del *nivell de coneixement (knowledge level)* la qual proposa que, abans d'implementar un sistema expert per solucionar un problema, es faci, a nivell abstracte, una identificació i descripció del coneixement i dels mètodes de raonament que l'expert utilitza per trobar la solució del problema.

2.6.1 Teoria del nivell de coneixement

La teoria del *nivell de coneixement*, va ser introduïda per Newell [Newell, 1982]. Més tard altres autors, utilitzant el *knowledge level (KL)*, van proposar diverses metodologies

per identificar i descriure, a nivell abstracte, el coneixement i l'expertesa. Encara que entre aquests autors hi ha diferències en algunes idees i s'utilitzen diferents terminologies tots estan d'acord en que, abans d'implementar un determinat problema, s'ha d'efectuar una descripció del problema, a un nivell abstracte (*knowledge level*), tant des del punt de vista del *coneixement* i de les *estratègies de raonament* que els experts utilitzen per resoldre'l, com de les *tasques* que s'han de dur a terme per solucionar-lo. Aquest nivell de descripció prèvia del problema serveix per descobrir els components de l'expertesa sense haver de pensar, encara, en aspectes d'implementació.

En l'última dècada s'han realitzat diferents aproximacions metodològiques a la construcció de bases de coneixements, per tal d'assolir dos reptes:

1. Proveir una direcció a l'adquisició del coneixement.
2. Facilitar el disseny a alt nivell dels sistemes experts.

Totes aquestes aproximacions comparteixen dos principis bàsics:

1. Identifiquen un nivell abstracte d'anàlisi del problema (*knowledge level*) per sobre del nivell simbòlic (*implementació*).
2. Identifiquen *tasques* que poden ser acomplertes per estratègies genèriques de resolució de problemes aplicables a diferents tipus de coneixement. Aquesta identificació de tasques es basa en l'assumpció que, malgrat que alguns coneixements són específics d'un determinat domini, altres són aplicables a una certa classe de problemes. Des del punt de vista de la tecnologia de sistemes experts, les discriminacions en les regularitats de la representació del coneixement representen un estalvi considerable d'esforços en la construcció de futures aplicacions.

En els apartats successius es descriuen les aproximacions més significatives, en enginyeria del coneixement, que utilitzen la teoria del *knowledge level* (KL).

2.6.1.1 Tasques genèriques i tasques estructurals

La noció de *tasca genèrica* va ser formulada per Chandrasekaran [Chandrasekaran, 1983]. Aquest autor identifica algunes tasques que tenen components genèrics, que poden ser utilitzats en la construcció de blocs de coneixement. Alguns exemples d'aquestes tasques són la classificació, l'adquisició de dades, la selecció d'estratègies i el seu refinament.

La classificació és un procés consistent a seleccionar un element, d'entremig d'un conjunt de possibilitats, a partir d'observacions de característiques rellevants del cas a classificar.

El raonament classificatori s'utilitza molt freqüentment en medicina per resoldre problemes diagnòstics o terapèutics. Habitualment la classificació és iterativa, és a dir, s'estableixen diferents nivells de classificació per delimitar progressivament el problema i focalitzar el procés de raonament.

Els principals mètodes de classificació utilitzats en medicina, per resoldre problemes diagnòstics i terapèutics són els següents:

1. *Establir/refinar.* Un dels mètodes iteratius més simples és el d'establir/refinar [Chandrasekaran, 1983]. Mitjançant aquest mètode s'estableix una jerarquia de classificació en la que, tot anant dels fets generals als més específics, les successives decisions preses restringeixen contínuament el rang de possibles solucions finals.

La figura 2.5 mostra un exemple de recorregut seguint el mecanisme d'establir/refinar per establir una jerarquia d'anèmies fins a arribar a una malaltia concreta.

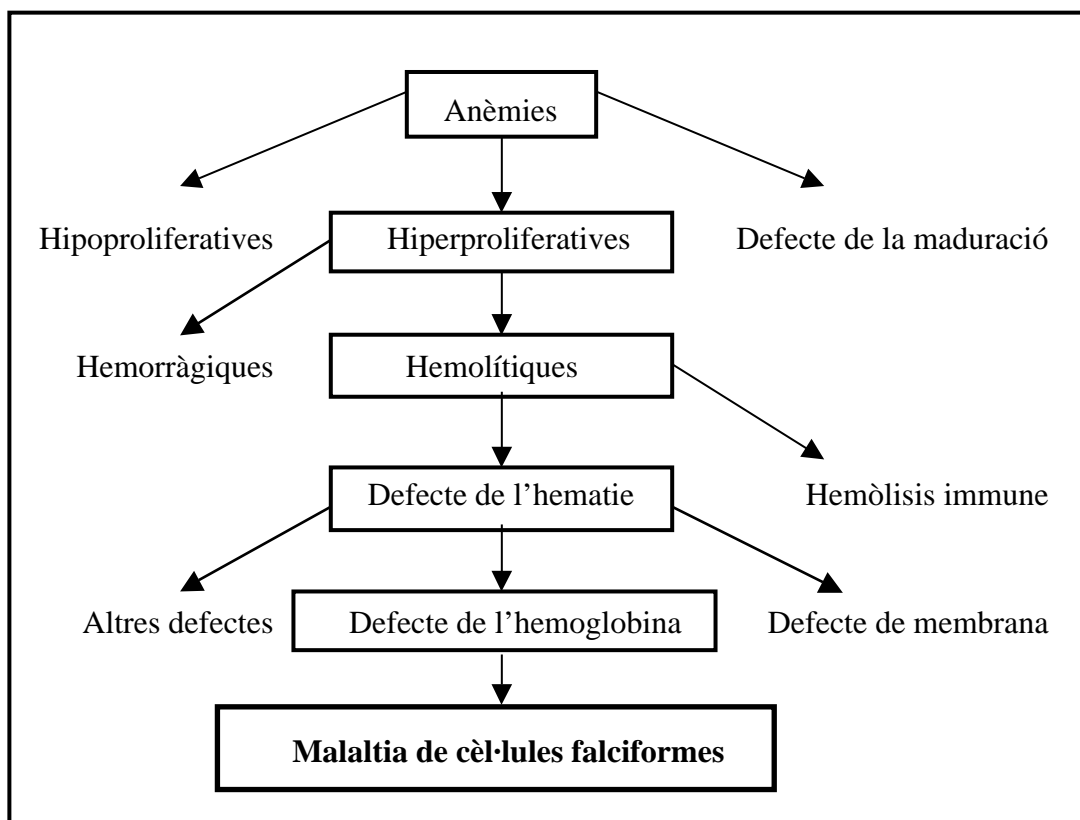


Figura 2.5. Camí seguit dins una jerarquia d'anèmies utilitzant el mecanisme d'establir/refinar fins la detecció de la malaltia de cèl·lules falciformes.

2. *Raonament hipotèticodeductiu* (vegeu l'apartat 1.2). Aquest mètode de classificació és un mètode iteratiu on, a cada pas, es generen hipòtesis de solució a partir de la informació disponible i de si s'obtenen dades que validin o rebutgin les hipòtesis generades.
3. *Raonament causal*. És un mètode de classificació que consisteix a trobar les relacions causals entre les manifestacions observables d'un fenomen i les causes que el poden produir, i utilitzar aquestes relacions per trobar la solució del problema. El raonament causal es pot entendre, des d'un punt de vista algorítmic, com recorreguts de *grafs* de relació causa efecte. Inicialment s'intenta utilitzar els coneixements més superficials per establir relacions causa efecte. Quan aquests coneixements superficials no expliquen les relacions entre les causes d'un fenomen i les seves manifestacions s'ha d'anar a un nivell més profund, on els coneixements són més detallats. Un exemple d'aquest mètode de raonament es descriu en l'apartat 2.3.1.1 on s'explica el *graf* de causalitat entre diarrea i deshidratació del sistema expert ABEL (figura 2.2).

El raonament causal es pot combinar amb l'establir refinar. Així, ens podem trobar amb un mètode de classificació iterativa utilitzant raonament causal per a cada pas de la iteració.

Chandrasekaran diferencia les tasques genèriques, de les tasques específiques que aconsegueix el sistema expert. Cada tasca genèrica té una caracterització clara de la classe de coneixement que requereix.

En els últims anys s'han construït diferents arquitectures que realitzen determinades tasques genèriques com, per exemple, CRSL [Bylander, 1986] per a la resolució de problemes mitjançant la classificació i PSPL [Brown, 1984] per a la resolució de problemes utilitzant refinament, plans d'actuació i redisseny. Cadascuna d'aquestes arquitectures realitza una determinada tasca quan s'aplica sobre el coneixement del domini.

El concepte de tasca genèrica s'ha anat desenvolupant progressivament en un marc anomenat *Task Structure Perspective* [Chandrasekaran, 1990], en el qual es defineixen els dos conceptes següents:

1. La *tasca*, que es refereix a un tipus de problema, per exemple el tractament antibiòtic.
2. Els *mètodes*, que són les estratègies per aconseguir les tasques, per exemple el mètode de classificació jeràrquica.

La *Task Structure* és un arbre de tasques, mètodes i subtasques que són instanciats pel coneixement del domini. Aquesta aproximació, des del punt de vista de la resolució de problemes complexos, es presenta com una interacció entre molts mètodes i moltes tasques locals.

2.6.1.2 Classificació heurística i Model-Construction Perspective

La *classificació heurística*, que ha estat desenvolupada per Clancey [Clancey, 1985] com un mecanisme de resolució de problemes, permet realitzar confrontacions heurístiques entre les dades d'un cas a resoldre i les característiques de les solucions. Aquestes confrontacions heurístiques s'han d'entendre com associacions directes entre els elements de diferents jerarquies. Per exemple confrontacions entre les dades d'un pacient o les seves abstraccions i una jerarquia de possibles malalties.

L'esquema d'aquest tipus de classificació pot observar-se en la figura 2.6:

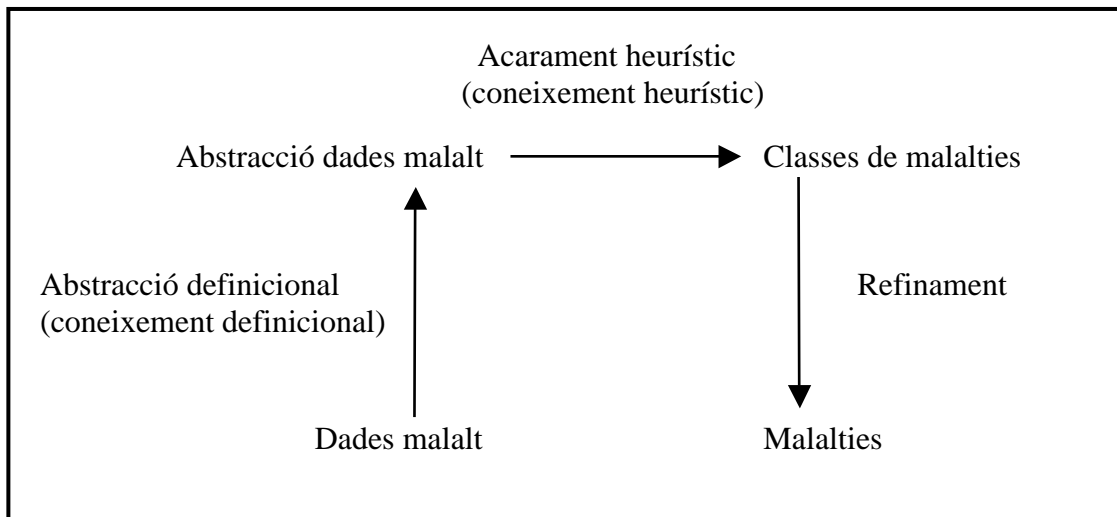


Figura 2.6. Mètode de classificació heurística en el model de Clancey.

Més recentment Clancey ha desenvolupat el que s'anomena el *Model-Construction Perspective* [Clancey, 1986] que es presenta com un sistema de coneixement en el qual l'estratègia és construir i manipular models de situacions. L'autor considera que el contingut d'una base de coneixements (fets i regles) pot ser utilitzat per construir models específics. Això vol dir que, quan una aplicació realitza una tasca de forma satisfactòria, el camí seguit en el procés d'inferència per solucionar el problema constitueix un model. D'aquesta manera el resultat del sistema no és només una resposta final sinó que és possible explicitar el recorregut seguit per anar des de la dada inicial

fins a la resposta final.

2.6.1.3 KADS

El projecte KADS concerneix tant a la metodologia per modelar el coneixement, com als mecanismes d'adquisició del coneixement, disseny i implementació de bases de coneixement [Wielinga, 1992].

En el projecte KADS es distingeixen quatre nivells de representació:

1. *Nivell de domini.*
2. *Nivell d'inferència.*
3. *Nivell de tasques.*
4. *Nivell d'estratègia.*

En el *nivell de domini* són modelitzats els objectes del domini i les seves relacions.

En el *nivell d'inferència* es descriu, explícitament, el paper que cada objecte pot tenir en el procés de resolució de problemes i s'identifiquen una sèrie de rols genèrics per a la resolució de problemes.

En el *nivell de tasques* es construeixen una sèrie d'operadors que es corresponen amb els rols descrits en el nivell anterior.

En el *nivell d'estratègia* s'efectuen diferents combinacions d'operadors en funció dels objectius que es volen aconseguir.

2.6.1.4 Components de l'expertesa

La identificació dels components de l'expertesa per analitzar un problema a nivell del KL ha estat proposada per Steels [Steels, 1990]. Aquest autor suggereix que un problema es pot analitzar des de tres perspectives:

1. La perspectiva dels *models*.
2. La perspectiva de les *tasques*.
3. La perspectiva dels *mètodes*.

La perspectiva dels *models* està relacionada amb els conceptes que concerneixen al coneixement del domini. La perspectiva de les *tasques* consisteix a identificar el tipus de treball que l'expert vol realitzar, per exemple una classificació. La perspectiva dels *mètodes* focalitza la forma en que es pot utilitzar el coneixement del domini per accomplir una tasca determinada.

La identificació dels components de l'expertesa proporciona un marc per descomposar el coneixement en tasques, models i mètodes a nivell del KL.

2.7 Desenvolupament d'un sistema expert

Els sistemes experts es desenvolupen amb entorns de programació en qualsevol llenguatge, encara que els més usuals són els llenguatges LISP o PROLOG. Aquests entorns de programació proveeixen al dissenyador del sistema expert d'una sintaxi i algunes estructures senzilles amb les quals construir-lo.

En el mercat existeixen algunes arquitectures comercials. La majoria només són útils per implementar sistemes experts curts. Algunes, com ara KEE [Kunz, 1984] i OPS5 [Forgy, 1982] són adequades per implementar sistemes experts llargs però el seu preu, i el de l'equip informàtic que requereixen, és elevat.

Malgrat que no existeix un acord respecte a quina metodologia s'ha de seguir per implementar bases de coneixements, el que sí està més ben establert són les etapes que s'han de seguir en el desenvolupament dels SE. Aquestes etapes són les següents:

1. Identificació del problema que es vol resoldre.
2. Conceptualització i implementació d'un prototipus. En aquesta etapa es realitza una conceptualització del tipus de coneixement que està implicat en el domini de la aplicació (tant el coneixement teòric com l'heurístic) i es formalitza aquest coneixement en una sintaxi. Seguidament s'implementa un prototipus que expressa la complexitat estructural del sistema.
3. Verificació i redefinició. Es tracta d'avaluar el funcionament del sistema en la resolució de casos del problema que l'usuari vol resoldre. Quan es considera que el funcionament del sistema és correcte es pot ampliar o modificar el coneixement per millorar la precisió de les respostes.
4. Manteniment, que implica l'actualització dels coneixements de la base de coneixements.

2.8 Arquitectura dels sistemes experts

Una de les característiques principals dels sistemes experts consisteix a separar clarament els coneixements de la forma de tractar-los. Aquesta separació és essencial perquè permet:

1. Tenir flexibilitat per adquirir i modificar els coneixements del sistema.

2. Poder explicar els raonaments i les conclusions.

En la figura 2.7 es poden distingir els tres components estructurals bàsics d'un sistema expert que són els següents:

La *base de fets*, que conté les unitats elementals de representació del coneixement a partir de les quals es construeix el sistema expert i els resultats intermedis o finals obtinguts en el procés de deducció (temperatura, freqüència respiratòria, febre, taquipnea).

La *base de coneixements*, formada pel coneixement específic d'un domini d'aplicació, creada per l'expert. Per extensió, s'anomena base de coneixements a la base de coneixements pròpiament dita juntament amb la base de fets. En els sistemes basats en regles aquest coneixement es representa en forma de regles d'inferència.

Els sistemes basats en regles poden utilitzar *metaregles* per establir mecanismes de control. Les *metaregles* són un tipus especial de regles, introduïdes per Davis en el sistema expert TEIRESIAS [Davis, 1980]. Tenen una estructura similar a la de les regles, però incorporen metaconeixement, és a dir, *coneixement que actua sobre el coneixement*.

El *motor d'inferències*, una vegada definit un conjunt de regles, utilitza les regles per a deduir nous fets. El motor d'inferències combina les conclusions d'una regla amb les premisses o clàusules d'una altra regla. D'aquesta forma les regles constitueixen un arbre o xarxa inferencial (*encadenament*) que conté el coneixement necessari per aconseguir la solució dels problemes plantejats.

El cicle d'actuació d'un motor d'inferències comporta diferents fases que es poden resumir en les següents:

1. La fase d'avaluació que comprèn tres etapes:

- La *selecció*. Per aconseguir un objectiu, el motor d'inferències selecciona primer aquelles regles que tenen aquest objectiu en la seva conclusió.
- El *filtratge*. Les regles només es poden aplicar d'una en una. Per aquest motiu és necessari triar quina de les regles del conjunt seleccionat s'aplicarà en un moment determinat utilitzant restriccions, per exemple, s'eliminen les regles que se sap que contenen algunes premisses falses o s'apliquen sistemes específics de control.
- La *resolució de conflictes*. Si després del filtratge encara queden diverses regles aplicables, ens trobem en una situació anomenada conjunt conflicte. La forma de

resoldre el conflicte la determina cada motor d'inferències. Existeixen diversos criteris per efectuar aquesta selecció, com poden ser:

- Seleccionar la regla més específica.
- Donar prioritat a la regla que té més certesa.
- Usar l'ordre d'escriptura donat per l'expert.
- Seleccionar la regla utilitzada amb més freqüència o la utilitzada més recentment.

2. La *fase d'execució*, en la qual el motor d'inferències comanda les accions definides per les regles activades.

El procés acaba quan s'han aconseguit els objectius finals, quan no hi ha més regles aplicables o quan no hi ha més informació disponible.

En tot sistema de producció el motor d'inferències pot raonar de dues maneres bàsiques:

1. *Encadenament endavant* i *encadenament endarrera*. L'*encadenament endavant* (*forward chaining*) és un procés d'inferència que, en cas que desitgem obtenir totes les conclusions possibles que es poden deduir a partir dels fets coneguts pel sistema, segueix una estratègia que consisteix a avaluar, seqüencialment, totes les regles possibles i aplicar aquelles en què es demostra que la condició és certa. L'*encadenament darrera* (*backward chaining*), o raonament dirigit pels objectius o hipòtesis, és un procés d'inferència que intenta demostrar un fet de la base de coneixements buscant totes les regles que tenen el fet que correspon a aquest objectiu en la seva conclusió i intentant demostrar les seves premisses. Si els fets de la premissa són desconeguts es busquen regles que puguin deduir-los i, si no n'hi ha, es demanen a l'exterior. Aquest procés, anomenat *cerca*, s'efectua de forma iterativa fins que es demostrin les premisses necessàries per aconseguir l'objectiu o fins que no hi ha més regles aplicables.

2. *Cerca en profunditat* i *cerca en extensió*. En una *cerca en profunditat* (*depth first*) el motor no canvia de línia d'anàlisi fins haver demostrat o rebutjat els objectius desitjats. La manera d'operar és la següent: per demostrar un determinat objectiu el motor d'inferències busca una regla que conclou el fet buscat i avalua la seva primera premissa. Si aquesta premissa es dedueix d'una altra regla, intenta demostrar la primera premissa d'aquesta nova regla i així successivament. Quan arriba a una premissa terminal sol·licita informació a l'exterior. Una vegada demostrada la primera premissa de la primera regla, passa a la segona premissa i procedeix de forma similar. El procés acaba quan s'han demostrat totes les premisses de la regla o quan una d'elles no es pot demostrar, moment en el qual la regla ja no és aplicable. Una *cerca en extensió* o

superfície (breath-first) utilitza l'estratègia contrària. Per demostrar una regla, el motor d'inferències analitza primer totes les seves premisses abans d'aprofundir i buscar més detalls. Si una regla resulta aplicable i amb ella es demostra l'objectiu plantejat, la busca en extensió és més eficaç.

Cada sistema té avantatges i desavantatges. La busca en extensió és més ràpida ja que descarta ràpidament les regles que tenen alguna clàusula falsa. La busca en profunditat és més costosa en temps de computació, però planteja les preguntes a l'usuari en un ordre més lògic.

La figura 2.7 mostra un esquema de l'arquitectura dels sistemes experts basats en regles.

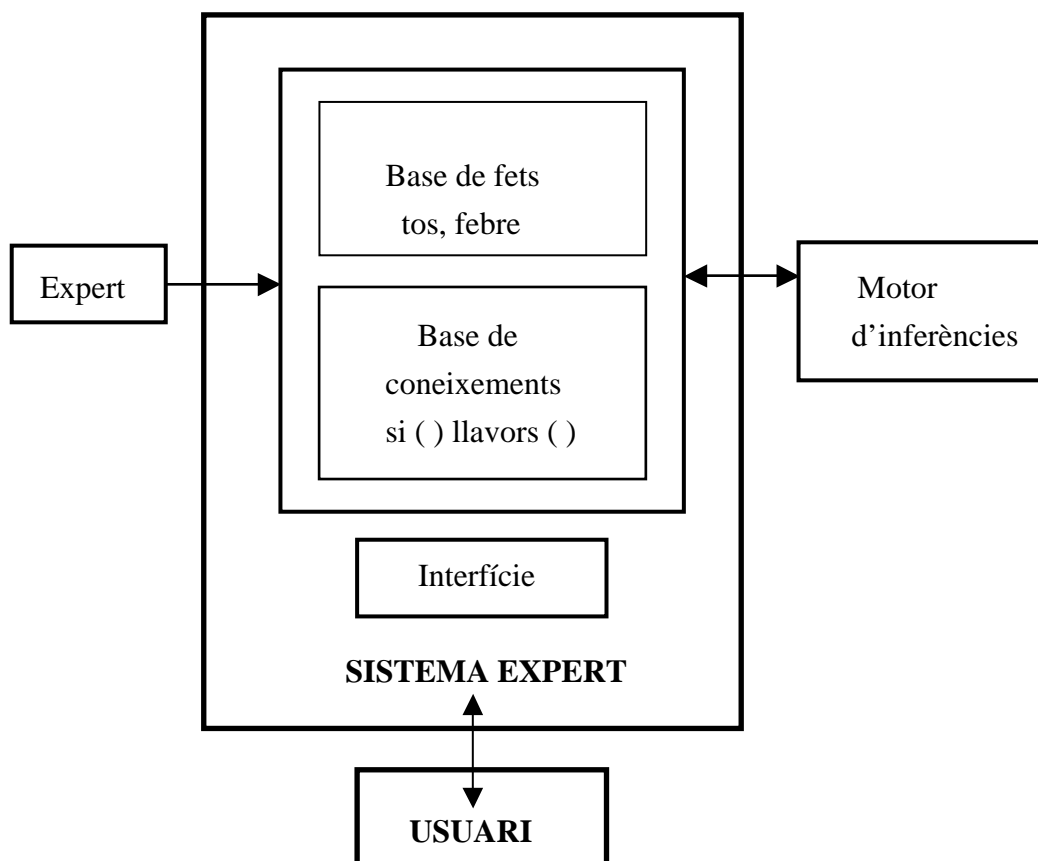


Figura 2.7. Estructura d'un sistema expert.

2.9 MILORD II

MILORD II [Sierra, 1992; Puyol, 1994; Puyol, 1996; Puyol, 1997], entorn de programació amb el qual s'ha desenvolupat TERÀP-IA, és una arquitectura i un llenguatge per al desenvolupament de sistemes basats en el coneixement. MILORD II ha estat dissenyat en el context d'un projecte de recerca en l'Institut d'Investigació en Intel·ligència Artificial (IIIA) del Consell Superior d'Investigacions Científiques (CSIC). És una extensió de MILORD [Sierra, 1989] entorn de programació amb el qual es van desenvolupar, entre altres, els sistemes experts mèdics PNEUMON-IA [Verdaguer, 1989] d'ajuda al diagnòstic de les pneumònies extrahospitalàries i RENOIR [Belmonte, 1990] d'ajuda al diagnòstic de les col·lagenosis i artropaties inflamatòries. MILORD II és un llenguatge basat en mòduls i amb un mètode de programació incremental que resulta especialment útil per desenvolupar aplicacions complexes i llargues. El seu maneig, per part d'experts que no són enginyers del coneixement ni especialistes en Intel·ligència Artificial, és senzill.

A continuació es descriuen les principals característiques de MILORD II. En l'exposició de la implementació de TERÀP-IA (capítol 5) es realitza una descripció més detallada del llenguatge, sobretot d'aquells elements que s'han utilitzat en el disseny del sistema expert.

2.9.1 Característiques de MILORD II

Les principals característiques de MILORD II són la modularitat, el raonament aproximat, el coneixement de control i la deducció basada en l'especialització. Algunes d'aquestes característiques han estat especialment útils en el desenvolupament del sistema expert TERÀP-IA.

2.9.1.1 Modularitat

TERÀP-IA és un sistema expert que aborda una situació complexa, el tractament de les pneumònies, en la qual la decisió de quin o quins són els millors antibiòtics que es poden administrar al malalt ha de tenir en compte molts factors. Alguns d'aquests factors són dependents del pacient, altres dels antibiòtics i altres dels possibles microorganismes causals de la infecció.

Intentar implementar el tractament de les pneumònies considerant com un sol problema tots els factors que el condicionen és una tasca difícil. En canvi, si cadascun dels factors que afecten al tractament de les pneumònies es considera un problema més senzill i

reduït que el problema general i es pot analitzar aïlladament i amb independència de la resta, la implementació del tractament de les pneumònies resultarà una tasca més fàcil.

MILORD II és un llenguatge basat en *mòduls*. El programa és una estructura jeràrquica de mòduls. Un mòdul és una estructura que conté una part del coneixement del domini que es representa i que es relaciona amb altres mòduls que contenen altres parts del coneixement mitjançant operacions raonablement comprensibles. Això permet construir bases de coneixement parcials (en el sentit que contenen una part de la informació, que resolten un determinat problema o que realitzen una determinada tasca). Aquestes bases de coneixement parcials es combinen entre elles formant una base de coneixements més àmplia i adequada pel problema que es representa.

La modularitat de MILORD II té els següents avantatges:

1. Facilita la construcció de sistemes experts extensos perquè permet una programació modular i incremental.
2. Facilita el manteniment de la consistència del sistema i la seva verificació.
3. Facilita la localització i actualització del coneixement, doncs està agrupat de forma específica.

2.9.1.2 Maneig de la incertesa

Usualment, la informació continguda en una base de coneixements és imperfecta ja que, fins i tot, un expert en un determinat domini maneja informació incerta, incompleta i imprecisa. Com que l'expert maneja informació imperfecta, un sistema expert ha d'ésser capaç de treballar amb aquest tipus d'informació.

En els sistemes experts la incertesa pot ser modelada mitjançant mecanismes de raonament aproximat. MILORD II per manejar la incertesa i la imprecisió utilitza una aproximació possibilista basada en la lògica difusa de Zadeh [Zadeh, 1975]. El coneixement incert s'expressa mitjançant etiquetes lingüístiques que corresponen a una escala verbal que els experts utilitzen en el seu domini per donar valor a les seves decisions o judicis. El conjunt d'etiquetes lingüístiques de l'aplicació la decideix l'expert que desenvolupa el sistema i pot ser diferent per a cada mòdul. Les etiquetes lingüístiques estan entre la primera que té un valor màxim *cert* i l'última que té un valor mínim *fals*. La combinació i propagació de la incertesa s'efectua mitjançant els connectius lògics la *conjunció*, la *negació* i la *implicació*.

MILORD II utilitza una *lògica proposicional multivaluada*. Una proposició és una declaració o un judici. Exemples de proposicions són els següents: *les pneumònies són*

més freqüents en les persones grans, les persones immunodeprimides que tenen una pneumònia han d'ésser hospitalitzades. La lògica proposicional (vegeu l'apartat 2.4.1) s'encarrega de la formalització de sentències d'aquest tipus que poden ser *certes* o *falses*. La lògica proposicional multivaluada fa servir més termes entre *cert* i *fals*. Les regles construïdes amb aquest tipus de lògica són fàcils d'entendre i, a més, és útil per diferents aplicacions.

La capacitat de raonament aproximat de MILORD II es basa, per defecte, en un conjunt de vuit etiquetes lingüístiques que són les següents: *Segur*, *Molt possible*, *Força possible*, *Possible*, *Moderadament possible*, *Lleugerament possible*, *Molt poc possible*, *Gens possible*. Aquest conjunt d'etiquetes lingüístiques està basat en els resultats d'una enquesta realitzada l'any 1987 a diferents metges de l'àrea metropolitana de Barcelona [Verdaguer, 1989].

En realitat, els fets de MILORD II tenen valors que són intervals de valors de certesa, que expressen evidència negativa i positiva sobre un fet. L'evidència negativa significa que es té una certa evidència que el fet és *fals*. L'evidència positiva significa que es té una certa evidència que el fet és *cert*. Donats [], representa l'evidència positiva del fet *cert* i l'evidència negativa del fet *fals*. Les regles sempre tenen valors que són intervals fins a cert, no hi ha evidència negativa.

MILORD II té la possibilitat de definir, en cada mòdul, una *lògica local* [Agustí, 1992] adequada al problema particular que es representa, és a dir, cada mòdul pot expressar l'incertesa amb un conjunt particular de termes lingüístics entre *cert* i *fals*. Quan s'utilitzen diferents lògiques es tenen que definir les equivalències entre els diferents termes lingüístics.

2.9.1.3 Deducció i especialització

El coneixement relatiu als fets i a les regles del mòdul s'anomena *coneixement deductiu* (*deductive knowledge*). Els fets són els conceptes que es manipulen en el mòdul. Les regles estableixen relacions entre els fets.

La *deducció* és el mecanisme fonamental de raonament dels sistemes experts basats en regles. MILORD II disposa, a més, d'una estratègia particular d'inferència anomenada *especialització* [Puyol, 1998a]

L'especialització permet al sistema treballar amb coneixement incomplet donant respostes condicionals com a solucions i produint suggeriments o informació complementària.

En sistemes experts basats en regles la deducció es basa en l'aplicació del *modus ponens* que com ja s'ha comentat en l'apartat 2.4.1.1 és la regla d'inferència bàsica de la lògica clàssica. El *modus ponens* indica que si coneixem un fet P i tenim una regla d'inferència que diu que P implica Q , llavors podem afirmar que Q és cert ($P, P \rightarrow Q$ llavors Q). El *modus ponens* només és aplicable quan la condició de la premissa d'una regla s'acompleix. D'una altra manera no es pot aplicar. L'especialització consisteix a realitzar una avaluació parcial per obtenir la màxima informació fins i tot quan tenim un coneixement incomplet respecte al valor de certesa de la premissa d'una regla. Per exemple si tenim un fet A amb un valor de certesa α :

(A, α) ,

i una regla amb un valor de certesa ρ :

$(A \rightarrow B \rightarrow C, \rho)$

i no coneixem el valor de B , la regla s'especialitza:

$(B \rightarrow C, \rho')$

on el valor de certesa de la nova regla especialitzada $\rho' = (f(\alpha, \rho), I)$ és el valor de la regla especialitzada, funció del valor de la regla i del fet conegut.

Considerem la regla següent:

Si *pacient amb pneumònia pneumocòccica* **i no** *antecedents d'al·lèrgia a la penicil·lina* **i** *pneumònia lleu* **llavors** *concloure el tractament amb penicil·lina és molt possible.*

Si totes les premisses de la regla són satisfetes, però el fet *antecedents d'al·lèrgia a la penicil·lina* es desconeix, l'especialització produeix una altra regla com la següent:

Si *no (antecedents d'al·lèrgia a la penicil·lina)* **llavors** *concloure el tractament amb penicil·lina és molt possible.*

Aquesta regla representa una resposta condicionada. Només quan el pacient no és al·lèrgic a la penicil·lina el valor del tractament amb penicil·lina és *molt possible*.

Aquesta resposta condicionada serveix perquè l'usuari conegui quins fets són necessaris per obtenir determinades solucions i li ofereix la possibilitat de tornar a considerar la resposta a determinades preguntes del sistema.

2.9.1.4 Coneixement de control (*control knowledge*)

El *coneixement de control* (*CK*) és el responsable del control de les activitats

relacionades amb el raonament, ordre d'avaluació de fets i regles, i control i ordre de les tasques. El coneixement de control s'expressa en *metaregles*.

A MILORD II el coneixement de control és local i per tant en cada mòdul es pot implementar una estratègia de control diferent depenent dels objectius que es vulguin aconseguir. A MILORD II el control són *metaregles* de primer ordre, basades en una *lògica de predicats*, és a dir, de variables i té una gran potència inferencial. Això permet la construcció de sistemes experts extensos utilitzant un nombre relativament reduït de *metaregles*.

2.9.1.5 Comunicació

MILORD II disposa de diferents estratègies de control que controlen l'ordre de les preguntes, per millorar la qualitat del procés d'interacció amb l'usuari, que s'expliquen amb més detall al capítol 5 quan s'explica la implementació de TERÀP-IA.

TERÀP-IA és interactiu amb l'usuari del sistema expert. Per als usuaris dels sistemes experts hi ha dos aspectes de la interacció amb l'aplicació que són importants:

1. Les preguntes a l'usuari han de fer-se amb una seqüència lògica, semblant, per exemple, a la que els metges utilitzen quan fan una història clínica. A més, ha de quedar clar per a l'usuari que la seqüència de preguntes que contesta és útil per obtenir la solució del seu problema.
2. La solució que el sistema li dona ha d'ésser informativa.

La taula 2.2 mostra un esquema de les principals característiques que defineixen MILORD II.

Estructuració	—————▶	Modularitat + control local
Incertesa	—————▶	Intervals de termes lingüístics
Lògica	—————▶	Local en els mòduls
Control	—————▶	Metaregles de primer ordre
Mecanisme d'inferència	—————▶	Especialització
Comunicació	—————▶	Comunicació enriquida

Taula 2.2. Principals característiques de MILORD II.

2.9.2 El llenguatge MILORD II

Les unitats bàsiques del llenguatge MILORD II són els *mòduls*. Un *mòdul* és una unitat encapsulada que té unes entrades, unes sortides i un nucli. Sintàcticament és una estructura que té un *identificador* i un *cos*. L'identificador és la paraula que s'utilitza per identificar-lo i que servirà per referenciar sempre el mòdul en la base de coneixements. El cos comprèn tots els components del mòdul que es declaren al voltant de les paraules *Begin*, *End*.

Module *identificador del mòdul*=

Begin

Cos del mòdul

End

El programa és constituït per un conjunt de mòduls que poden, recursivament, contenir altres mòduls formant una *jerarquia*.

Els components del mòdul són: *jerarquia de mòduls*, *interfície*, *coneixement deductiu* i *coneixement de control*. Un esquema dels component d'un mòdul de MILORD II es descriu a la figura 2.8.

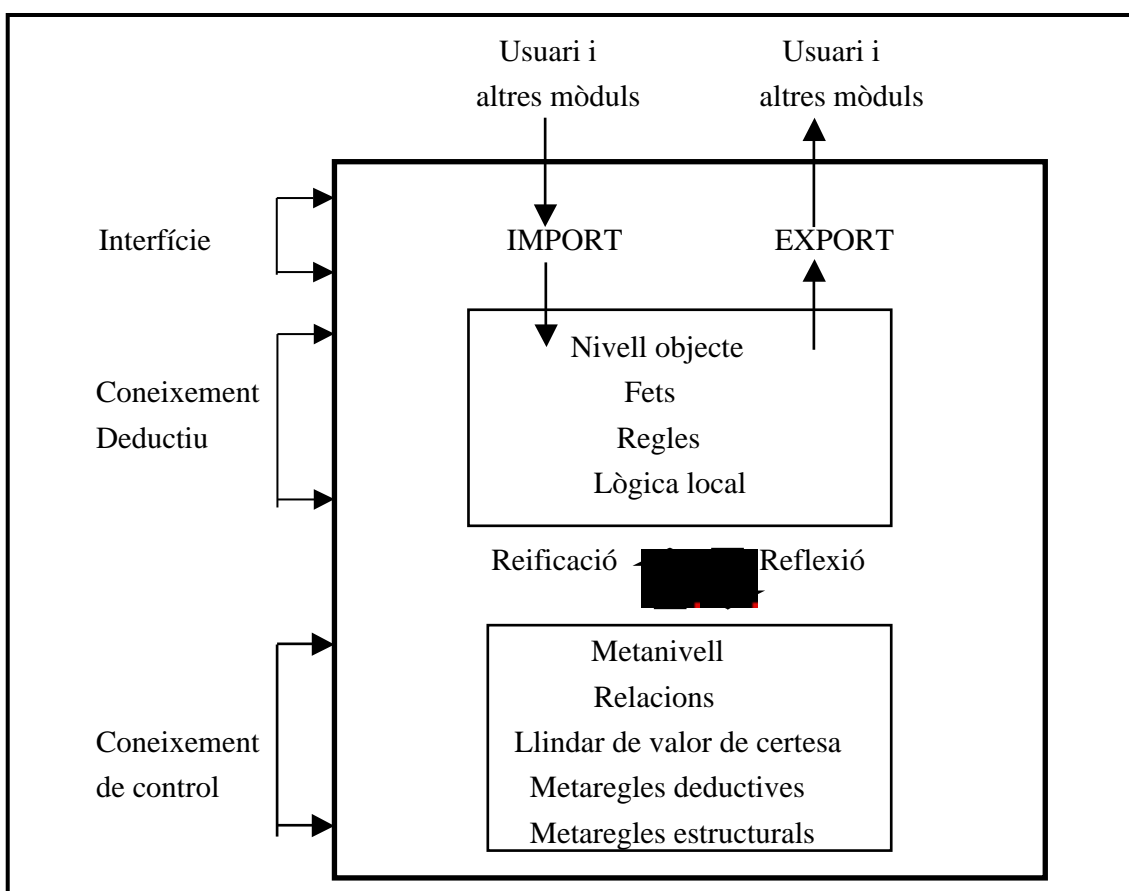


Figura 2.8. Esquema dels components d'un mòdul.

2.9.2.1 Jerarquia de mòduls

La *jerarquia de mòduls* és el conjunt de declaracions de mòduls. Aquest mòduls són els submòduls dels mòduls on són construïts.

Per exemple, el mòdul *Pneumococ resistant a la penicil·lina* de TERÀP-IA, construït per avaluar si existeixen en el pacient condicions clíniques per sospitar resistència de l'*Streptococcus pneumoniae* a la penicil·lina té declarats tres submòduls: *Anamnesi*, *Antecedents* i *Complicacions*:

Module Pneumococ_resistent_penicil·lina=
Module Anam= Anamnesi
Module Ant= Antecedents
Module Comp= Complicacions

Aquests mòduls són, com veurem al capítol 5, mòduls d'adquisició de dades del pacient als quals, el mòdul *Pneumococ resistant a la penicil·lina* pregunta pel valor dels fets que li calen per deduir si existeixen, o no, criteris de resistència de l'*Streptococcus pneumoniae* a la penicil·lina.

2.9.2.2 Interfície

La *interfície* és el mecanisme de comunicació del mòdul amb un usuari o amb un altre mòdul.

La *interfície* del mòdul té dos components l'*import* i l'*export*. La *interfície d'entrada* o interfície d'importació (*import*) està formada pel conjunt de conceptes que el mòdul preguntarà, si cal, a l'usuari del sistema expert. La *interfície de sortida* o *interfície d'exportació* (*export*) representa les dades accessibles des de l'exterior del mòdul a les que hi pot accedir l'usuari del sistema expert o un altre mòdul. Són una expressió dels resultats del mòdul i representen el conjunt de conceptes que el mòdul pot exportar amb un determinat valor.

Per exemple, el mòdul *Situació clínica* del sistema expert TERÀP-IA, construït per conèixer la situació clínica del malalt en el moment del diagnòstic, *importa* els fets *febre*, *tensió arterial*, *frequència cardíaca* (FC) i *frequència respiratòria* (FR) i *exporta* els fets *taquipnea* i *signes clínics de gravetat* que són deduïts en el mòdul:

Module Situació_clínica=
Import febre, tensió arterial sistòlica, tensió arterial diastòlica, FC, FR
Export taquipnea, signes clínics de gravetat

El mòdul conté la regla:

R004 If FR>30 then conclude taquipnea is segur
--

Per tant, per deduir el valor del fet *taquipnea*, el mòdul pregunta a l'exterior quin és el valor de la FR. Quan el mòdul coneix el valor de la FR s'aplica la regla (R004).

Si el valor de la FR és superior a 30 respiracions per minut el fet *taquipnea* es dedueix amb un valor de certesa *segur*. Si el valor de certesa de la FR és inferior a 30 respiracions per minut el fet *taquipnea* es dedueix amb un valor *desconegut*.

2.9.2.3 Coneixement deductiu (*deductive Knowledge*)

El *coneixement deductiu (DK)* és el coneixement relatiu als fets que poden ser deduïts pel mòdul. S'anomena també coneixement a nivell objecte i està compost per la *lògica local*, el *diccionari dels fets* i les *regles* del mòdul.

2.9.2.3.1 Lògica local

Tal com es descriu en l'apartat 2.9.1.2 la capacitat de raonament aproximat de MILORD II es basa en un conjunt finit de valors lògics que són locals en cada mòdul i que estan definits com una àlgebra de valors de certesa.

La lògica local dels mòduls es declara mitjançant:

1. Un conjunt d'etiquetes lingüístiques ordenades entre *cert* i *fals*.
2. L'operador *conjunció*. Els tres connectius lògics més habituals són la *conjunció*, la *negació* i la *disjunció*. A MILORD II només cal definir el conjunt d'etiquetes lingüístics i el connectiu *conjunció*. Els altres queden definits només declarant la *conjunció* [Reyes, 1999].
3. Una *comunicació entre mòduls* per rescriure els termes de la lògica quan un mòdul té declarat un submòdul que utilitza una lògica diferent de la del mòdul. Un mòdul no pot treballar directament amb les inferències exportades per un submòdul que utilitza una lògica diferent. Abans s'ha d'aplicar una *funció de mapejat* per rescriure els termes de la lògica del submòdul en els termes de la lògica del mòdul.

2.9.2.3.2 Diccionari

El *diccionari* conté els conceptes que representen el coneixement del domini. Aquests conceptes són els *fets*. Cada fet té associats una sèrie d'atributs:

1. Un *identificador*, que és una paraula curta que l'identifica i que s'utilitza per representar el fet en la base de coneixements.
2. Un *nom*, que permet representar de forma més acurada i extensa el concepte associat al fet.
3. Una *pregunta*, que s'utilitza en temps d'execució per demanar a l'usuari del sistema expert el valor del fet, en cas que aquest no sigui deduït pel sistema.
4. Un *tipus*, que determina el conjunt de valors que poden prendre els fets. És un atribut obligatori en la declaració dels fets. Tots els fets poden tenir el valor *desconegut* que significa que no es coneix el valor del fet.

A MILORD II els fets poden ser *proposicions* o *variables*. Existeixen tres *tipus* de proposicions i tres *tipus* de variables definides pel llenguatge [Puyol, 1998b].

Les proposicions poden ser *booleanes*, *multivaluades* (*many-valued*) i *difuses* (*fuzzy*)
 Les variables poden ser *numèriques*, *enumerades* (*set*) i *lingüístiques*.

Les proposicions de tipus *boolean* són conceptes que només poden tenir els valors *cert* (si), *fals* (no). Per exemple: *embaràs = type boolean*

Les proposicions *multivaluades*¹ representen conceptes que tenen un valor que es pot ponderar. Per exemple, la indicació d'un antibiòtic per tractar una pneumònia pot ser *molt certa*, *certa* o *falsa*.

Les proposicions *difuses* s'utilitzen per representar conceptes que tenen un grau d'ambigüïtat o d'incertesa difícilment quantificable, per exemple, la febre s'expressa com a un conjunt difús que depèn de la variable numèrica *temperatura*.

Febre 1 =
Type fuzzy (37, 38, 41, 48)
Relation: needs_quantitative temperature.

Tal com hem vist en l'apartat 2.5.2, quan un pacient té una temperatura corporal de més de 38°C, té febre i quan un altre pacient té una temperatura corporal de 37,6°C també, però el seu grau de pertinença a la situació patològica $\mu_{\text{febre}}(\text{temperatura})$ és diferent. El pacient que té una temperatura de més de 38°C té febre *segur* i el pacient que té una temperatura de 37,6°C té febre *bastant segur*. Així, tal com es mostra en la figura 2.3, la febre es pot representar com una proposició que té un valor *difús* (*fuzzy*) que depèn de la mesura quantitativa de la temperatura corporal.

¹ En el codi actual de TERÀP-IA que està escrit en una versió anterior de MILORD II, els fets de tipus *many-valued* s'anomenen *lògic*.

Les variables de tipus *numèric* tenen valors quantitius numèrics del rang dels números reals, per exemple: *temperatura = type: numèric*.

Les variables de tipus *conjunt (set)*² són aquelles que tenen un nombre limitat d'alternatives qualitatives per triar com a valors associats al fet. Per exemple, si es considera que la variable *tractament* és un conjunt d'antibiòtics: *tractament = type: (eritromicina, amoxicil·lina, cefuroxima)*, el valor de la variable *tractament* és un dels antibiòtics d'aquest conjunt.

Les variables de tipus *lingüístic*² s'utilitzen per a representar conceptes que tenen un valor dins d'un conjunt limitat d'etiquetes lingüístiques definides per l'expert. Per exemple, el concepte *febre*, que abans s'ha representat com una proposició difusa, es pot representar, d'una manera similar, com una variable de tipus *lingüístic* amb tres valors difusos relacionats amb la temperatura corporal:

Febre 2 = Type: (Low (37, 37,5, 38) Medium (37,5, 38, 38,5, 39) High (38,5, 39, 39,5, 40, 41)) Relation: needs_quantitative temperature.
--

La representació gràfica del concepte febre, com una variable lingüística amb tres valors difusos dependents de la temperatura corporal, es mostra en la figura 2.4 de l'apartat 2.5.2.

5. Una *relació*. Establir relacions entre els fets és un mecanisme molt útil per estructurar el coneixement. La relació defineix el lligam funcional que existeix entre un fet i la resta de fets de la base de coneixements. En un mateix fet es poden definir diferents relacions. Les relacions poden estar predefinides pel llenguatge o poden ser definides per l'expert. Les relacions predefinides pel llenguatge, que és descriuen breument a continuació, són les següents: *belongs to*, *needs*, *needs true*, *needs false*, *needs quantitative* i *needs value*.
 - *Relació belongs to*. La relació *belongs to (pertany)* serveix per agrupar fets que són susceptibles de classificar i entre els quals es pot establir una jerarquia de classificació. Per exemple, l'*ampicil·lina* te definida la relació *belongs to penicil·lines* per indicar que és una *penicil·lina*.

² En el codi actual de TERÀP-IA que està escrit en una versió anterior de MILORD II, els fets de tipus *conjunt (set)* i *lingüístic* s'anomenen *enumerats*.

- *Relació needs*. La relació *needs* (*necessita*) crea una interconnexió entre diferents fets relacionats entre si i que només tenen sentit en un determinat ordre. Per exemple el fet *embaràs* té definida una relació *needs* amb el fet *sexe* de tal manera que el sistema abans d'avaluar l'embaràs necessita conèixer el valor del sexe. Aquesta relació és útil per controlar l'ordre de les preguntes a l'usuari.
- *Relacions needs true i needs false*. Les relacions *needs true* i *needs false* són similars a *needs*, però es diferencien en que depenen del valor dels fets relacionats. Per exemple, el fet *diabetis mellitus* té definida una relació *needs true* amb el fet *malaltia crònica associada*. D'aquesta manera el sistema primer avalua si el pacient té una malaltia crònica i només si la té, avalua el fet *diabetis mellitus*.
- *Relació needs quantitative*. En els exemples previs, on es descriu el concepte *febre* com una *proposició difusa* (*febre 1*) i com una *variable lingüística* (*febre 2*) es declara la relació *needs quantitative temperature*. Aquesta relació indica que el sistema, per donar-li un valor a *febre*, necessita conèixer quina és la temperatura corporal expressada com una variable numèrica.

Un fet necessita, com a mínim, un *identificador* i un *tipus*.

2.9.2.3.3 Les regles (rules)

Les regles són els mecanismes de representació del coneixement. Serveixen per establir relacions entre els fets. El tipus de coneixement que contenen està referit en la literatura relativa al domini del sistema expert. El treball de l'expert dissenyador del sistema consisteix a seleccionar quin és el coneixement més útil en el domini de la seva aplicació, per incloure'l en les regles que formen part de la base de coneixements.

A MILORD II l'estructura de les regles és la següent:

R001 If *premissa-rule* **then** *conclusion-rule* **is** *valor de certesa*

"Documentació"

Una regla té un *identificador* (*R001*), una *premissa* que és una conjunció de condicions i una *conclusió* amb un *valor de certesa* que és un terme lingüístic entre *cert* i *fals* definit en la lògica de MILORD II. Per exemple:

<p>R001 If quinolones then conclude ciprofloxacina is moderadament possible. "Kobayashi H. Clinical efficacy of ciprofloxacina in the treatment of patients with respiratory tract infections in Japan. Am J Med 1987, 82 (40): 169-73"</p>
--

Les premisses de les regles són conjuncions de condicions que poden ser afirmatives o negatives. Una regla només s'aplicarà quan el valor de la premissa sigui més gran que un cert valor (*threshold*). Les condicions de les regles poden ser *proposicions* o expressions de tipus *predicat/variable*. Aquestes variables poden ser *numèriques*, *enumerades* i *lingüístiques*.

1. Proposicions:

- Fets de tipus *boolean* que es declaren mitjançant l'identificador del fet en forma afirmativa:

```
R003 If embaràs then conclude no(quinolones) is segur
```

o negativa:

```
R003 If no (embaràs) then conclude quinolones is segur
```

- Fets de tipus *many-valued*:

```
R006 If macròlids is possible then conclude claritromicina is segur
```

Quan les premisses de la regla són fets de tipus *many-valued* la regla només es dispararà si la condició supera un determinat llindar de valor de certesa (*threshold*) definit en el mòdul. El valor de la conclusió dependrà del valor de la condició i del valor de la regla.

2. Expressions de tipus *predicat/variables*.

- Predicats *numèrics*. S'associen, a l'identificador del fet, operadors aritmètics, relacionals o números reals. Els operadors definits a MILORD II són els següents: = igual, > més, ≥ igual o més, < menys, ≤ igual o menys, + suma, - resta, * multiplicació, ÷ divisió:

```
R003 If freqüència cardíaca>140 then conclude taquicardia is segur
```

En l'exemple, si la $FC > 140$ la condició de la regla és *certa* i per tant el valor de *taquicardia* és *segur*. Altrament, la condició de la regla és *falsa* i el valor de *taquicardia* és *desconegut*.

- Predicats de tipus *conjunt* (*set*). Són semblants als numèrics, però les operacions són entre conjunts:

R002 If antecedents/tipus_malaltia_crònica_associada
int (malaltia pulmonar obstructiva crònica)
then conclude insuficiència respiratòria crònica is possible

En l'exemple, si el conjunt *tipus malaltia crònica associada* té una intersecció no buida amb el conjunt que només conté *insuficiència renal crònica, insuficiència renal crònica és segur*.

- Predicats lingüístics:

R006 If febre is high then conclude ingrés hospitalari is possible

La *conclusió* de les regles assigna un valor al fet al qual es refereix la conclusió. Les conclusions de les regles només poden ser proposicions *multivaluades* (*many-valued*) o predicats de tipus *conjunt* (*set*). Les conclusions poden ser afirmatives i negatives.

Vegem la regla següent:

R007 If macròlids then conclude eritromicina is segur

La conclusió d'aquesta regla constitueix un exemple de proposició multivaluada que assigna al fet eritromicina un valor que es pot ponderar, dependent del valor de la premissa.

2.9.2.4 Coneixement de control (*control Knowledge*)

Aquest és el coneixement que controla el funcionament dels fets i de les regles dels mòduls. També s'anomena metaconeixement perquè ha de tenir l'habilitat de controlar el coneixement a nivell objecte. En el component de control del mòdul es defineix: el *tipus d'avaluació* del mòdul, el *llindar de valor de certesa* (*threshold*) a partir del qual s'activen les regles del mòdul, un subcomponent de control del coneixement deductiu del mòdul (*control deductiu*) i un subcomponent de control sobre els mòduls i submòduls (*control estructural*). El control deductiu i el control estructural s'expressen amb *metaregles*.

2.9.2.4.1 Control deductiu i control estructural

El component de *control deductiu* i *estructural* del mòdul s'expressen amb *metaregles* de *primer ordre*. La seva funció és la d'efectuar una recerca eficient en la base de coneixements i modelar les estratègies que l'expert utilitza per prendre decisions. L'estructura de les metaregles és similar a la de les regles, però tenen una potència d'expressió més gran, ja que estan construïdes amb una *lògica de primer ordre*, és a dir, amb expressions de tipus *predicat/variable*. Els tipus de predicats estan definits pel llenguatge.

El component de *control deductiu* actua mitjançant diferents mecanismes sobre els fets i les regles del mòdul. Alguns d'aquests mecanismes són els següents:

1. Controlar l'ordre de les preguntes a l'usuari. Per exemple, la metaregla *M001* del mòdul *Anamnesi dona* de TERÀP-IA controla que, si el pacient que s'avalua és un home no es preguntí a l'exterior el valor del fet *embaràs*:

M002 If K(=(sexe, home),int(s,s)) then conclude K(not(embaràs),int(s,s))

2. Transmetre les modificacions dels valors de certesa dels fets exportats per un mòdul, quan sobre aquest mòdul s'hi apliquen uns altres mòduls que modifiquen els valors de certesa d'aquests fets:

M001 If K(Y/\$z,\$c) and K(X/\$z,int(gp,s)) then conclude K(\$z,\$c)

Si els submòduls X i Y exporten el mateix fet z^3 , el submòdul X amb un valor de certesa *desconegut* i el submòdul Y amb un valor de certesa qualsevol, aquest és el valor de certesa que s'assigna al fet en el mòdul que conté la metaregla.

3. Apujar d'un terme el valor de certesa d'un fet de la conclusió d'una regla. Per exemple, la *metaregla M001* del mòdul de tractament de la pneumònia pneumocòccica apuja d'un terme, mitjançant la funció *suc* (*successor*), el valor certesa de la conclusió de les regles que dedueixen *ceftriaxona*, *cefepima*, *vancomicina*, *teicoplanina* i *imipenem* quan existeixen criteris de resistència del pneumococ a la penicil·lina, ja que tots aquests antibiòtics són actius enfront al *Streptococcus pneumoniae* resistent a la penicil·lina.

M001 If K(\$x, int(\$mina,\$maxa)) and no(p(\$x)) and K(criteris_resistència, int(s, s)) then conclude K(\$x, int(suc(\$mina,\$maxa)) conclude p(\$x)

³ Són variables.

Si un fet $\$x$ té un determinat valor de certesa i un altre fet *critèris de resistència* té un valor de certesa *segur*, la metaregla conclou x amb el valor de certesa incrementat en un terme. Existeix un predicat ($p(\$x)$) que serveix per no apujar el valor de certesa de x indefinidament. Quan es dedueix ($p(\$x)$) *cert*, la metaregla ja no es pot tornar a aplicar.

El component de *control estructural* està format per un conjunt de metaregles que actuen sobre la jerarquia dels mòduls ordenant mòduls (*order modules*), inhibint mòduls (*filter modules*) o creant-ne de nous (*module*).

2.9.2.4.2 Tipus d'avaluació dels mòduls

El tipus d'avaluació dels mòduls determina el seu comportament quan se li pregunta pel valor d'un fet que el mòdul exporta. Els dos tipus possibles d'estratègies d'avaluació d'un mòdul en MILORD II són les següents:

1. *Lazy*. En un mòdul amb un tipus d'avaluació *lazy* els fets són investigats només quan és necessari, és a dir, els fets importats pels mòduls i els fets exportats pels submòduls sols s'avaluen quan és necessari per deduir un fet del mòdul.
2. *Eager*. En un mòdul amb un tipus d'avaluació *eager* s'obté primer el valor de tots els fets importats pel mòdul, després el de tots els fets exportats pels submòduls i s'utilitza el coneixement deductiu per obtenir el valor dels fets exportats pel mòdul. L'estratègia d'avaluació *eager* es semblant a la d'un motor d'inferències amb encadenament endavant (vegeu l'apartat 2.8).

2.9.2.4.3 Llindar de valor de certesa (*truth threshold*).

El llindar de valor de certesa també anomenat *truth threshold* és el valor de certesa que imposa als fets la mínima certesa necessària perquè siguin considerats significatius en el procés d'inferència. Per exemple, no es pot disparar una regla si el valor de la seva premissa està per sota del valor del *truth threshold*. El *truth threshold* és local en cada mòdul i permet controlar el grau de precisió que és significatiu en cada mòdul en funció del problema que s'aborda.

2.9.2.5 Semàntica operacional

El codi que es presenta a continuació és un exemple d'una part del mòdul *Hospitalització* de TERÀP-IA, en el qual s'avalua si és necessari l'ingrés hospitalari per tractar una pneumònia en un determinat pacient. Aquest mòdul, per avaluar el fet *ingrés hospitalari*, disposa d'un conjunt de regles, que conclouen *ingrés hospitalari* amb

diferents valors de certesa.

<p>Module Hospitalització= Import..... Export..... Rules: R001 If anamnesi/edat 65 then conclude ingrés_hospitalari is possible R003 If situació_clínica/febre>38.3 then conclude ingrés_hospitalari is possible R004 If antecedents/malaltia_crònica_associada then conclude ingrés_hospitalari is moderadament possible R017 If tractament_ambulatori_correccte then conclude ingrés_hospitalari is molt possible R019 If problema_social then conclude ingrés_hospitalari is segur R020 If via_administració/via_ad int (parenteral) then conclude ingrés_hospitalari is segur</p>

Quan diferents regles tenen la mateixa conclusió, MILORD II disposa d'una sèrie de criteris per decidir l'ordre en el qual s'aplicaran. Aquests criteris són els següents:

1. *Subsumció*: si les regles tenen diverses condicions amb una relació d'inclusió, primer s'aplica la que té més condicions, és a dir, la més específica.
2. *Certesa intrínseca*: primer s'apliquen les regles que tenen un valor de certesa més alt.
3. *Ordre* en el que estan escrites.

En l'exemple anterior MILORD II, per deduir el valor certesa del fet *ingrés hospitalari*, procedeix de la forma següent: primer avalua totes les regles del mòdul (*R001, R003, R004, R017, R019, R020*). Com que no hi ha relació d'inclusió entre les premisses, no es pot aplicar la subsumció com a criteri de l'ordre d'avaluació. Per tant segueix avaluant totes regles del mòdul (*R001, R003, R004, R017, R019, R020*). Després, considerant els valors de certesa de tot el conjunt de regles (*R001, R003, R004, R017, R019, R020*), les regles que avalua primer són (*R019, R020*) perquè són les que tenen el valor de certesa més alt i d'aquestes la *R019* perquè és la que està escrita en primer lloc.

Respecte als mecanismes per combinar els valors de certesa de les regles MILORD II treballa amb *interval·ls de valors de certesa*. Si s'utilitza el mòdul de l'exemple anterior per avaluar un pacient de 80 anys i amb problemes socials per prendre el tractament antibiòtic al seu domicili, s'observa que les dues regles que s'han d'aplicar són la regla:

R001 **If** anamnesi/edat ≥ 65 anys **then conclude** ingrés hospitalari **is** possible.

i la regla:

R019 **If** problema_social **then conclude** ingrés hospitalari **is** segur.

La regla *R001* conclou que *ingrés hospitalari* es [*possible, 1*]. La regla *R019* conclou que *ingrés hospitalari* es [*sure, 1*]. El valor de certesa final és el resultat de la intersecció de [*segur, 1*] i [*possible, 1*] que és [*possible, 1*]. L'interval resultant [*possible, 1*] és el que es propaga en el procés d'inferència. Aquest mecanisme de combinació dels valors de certesa té la particularitat de no anar incrementant, progressivament, el valor de certesa d'un fet deduït en diferents regles amb un valor de certesa moderat. Per exemple, si dos regles que tenen un valor de certesa [*possible, 1*] quan s'apliquen, el valor de certesa final és [*possible, 1*], és a dir, el resultat de la intersecció [*possible, 1*] [*possible, 1*].

Actualment, en el procés d'inferència, és suficient aplicar la regla *R019* perquè conclou el fet *ingrés hospitalari* amb la màxima certesa. És a dir, quan un fet és deduït en una regla amb la màxima certesa no s'avaluen més regles, ja que no és possible millorar el resultat.

2.9.2.5.1 Reificació i reflexió

El coneixement deductiu i el coneixement de control del mòdul, per ser operatius, han de treballar en estreta col·laboració. Aquesta col·laboració està basada en un procés de *reificació/reflexió* que pot interpretar-se com un mecanisme d'actualització contínua del coneixement del sistema. En temps d'execució, el component deductiu i el component de control del mòdul estan actius i executant-se. La *reificació/reflexió* es realitza cada cop que es disposa de nova informació aportada per l'usuari del sistema, per una consulta als submòduls del mòdul i després de cada vegada que es modifica el coneixement a nivell objecte per deducció d'una nova informació en una regla. Per expressar-ho més senzillament, el coneixement de control està sempre vigilant el coneixement del domini. Cada cop que a nivell de coneixement de domini se li assigna un valor a un fet, el coneixement de control actua per avaluar si es pot disparar una metaregla.

2.9.2.6 Operacions entre mòduls a MILORD II

MILORD II disposa de tres mecanismes per establir relacions entre els mòduls: la declaració de *submòduls*, la definició de *mòduls genèrics* i el *refinament* de mòduls.

2.9.2.6.1 Declaració de submòduls

La declaració de *submòduls* és idèntica, sintàcticament a la declaració de mòduls i és la clau de l'organització jeràrquica de la base de coneixements. La interfície d'exportació d'un submòdul és visible des del mòdul que el conté, per tal d'accedir a les seves

conclusions. A MILORD II els submòduls es poden declarar de tres formes diferents: mitjançant l'operació *inherit*, *renombrant* el mòdul amb un altre nom i mitjançant l'operació *open*.

L'operació *inherit* permet fer referència a un mòdul sense necessitat de canviar el seu nom. Exemple:

```
Module Pneumonia_pneumococ_tractament_2: Antimicrobians =  
  Inherit Gravetat
```

Quan es *renombra* un mòdul amb un nom local dins del mòdul en el que es declara com a submòdul es fa de la forma següent:

```
Module Pneumonia_pneumococ_tractament_2: Antimicrobians  
  Module Grav=Gravetat
```

Tant en el cas de l'operació *inherit* com quan es *renombra* un mòdul amb un nom local, els fets dels submòduls s'identifiquen, en les premisses de les regles del mòdul, mitjançant el nom del submòdul, separat pel símbol "/" que indica com s'accedeix al fet en la jerarquia de mòduls i el nom del fet. Exemple:

```
R015 If penicil·lina and gravetat/grav_malalt int (lleu, moderadament_greu)  
  and VA/via_administració int (oral) then conclude amoxicil·lina is possible
```

L'operació *open* permet que els fets exportats per un submòdul, puguin ser exportats directament pel mòdul on està declarat el submòdul. En aquest cas no és necessari utilitzar el símbol "/". Solament s'ha de escriure el nom del fet. Exemple:

```
Module Anamnesi_dona=  
  Open Anamnesi  
  Export embaràs, lactància, sexe, edat
```

2.9.2.6.2 Refinament de mòduls

Les relacions de *refinament* es basen en una idea de programació incremental i realitzen tasques *d'enriquiment*, *amagament d'informació* i *herència*. La programació incremental és considerada una manera segura de construir sistemes experts. Aquest mètode de programació consisteix a definir petits trossos de codi que es poden estendre, combinar o redefinir posteriorment. La relació entre el mòdul inicial (*A*) i el mòdul posterior refinat (*B*) s'anomena refinament, s'escriu $C : A$, es llegeix *C* és un refinament de *A* i és

un nou mòdul B.

En la figura 2.9 es pot veure un esquema de l'operació de refinament.

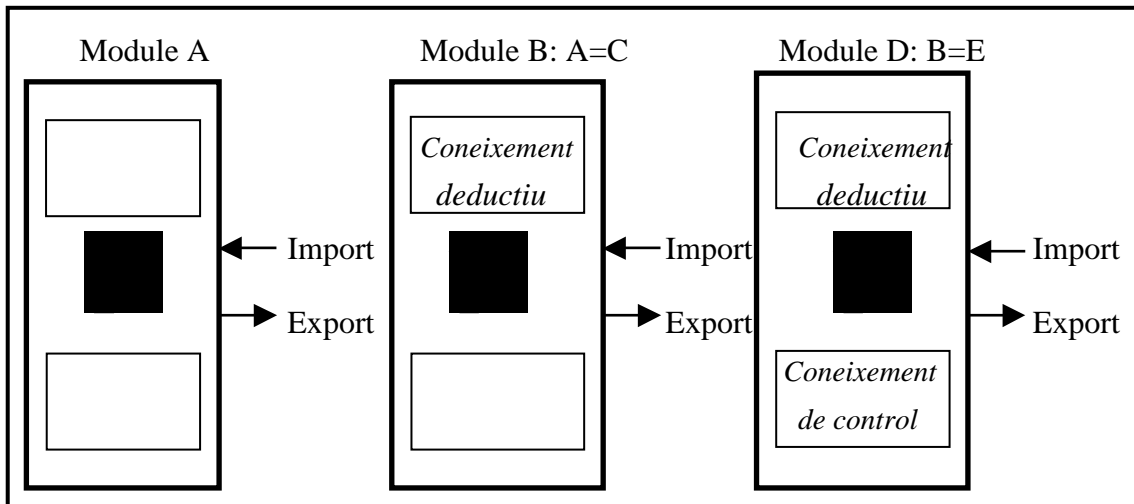


Figura 2.9. Esquema de l'operació de refinament.

En la figura 2.9 el mòdul A té declarada la interfície d'importació i d'exportació del mòdul. El nou mòdul B és el resultat de l'expansió d'alguns components del mòdul A com, per exemple, les definicions del diccionari i les regles definides al mòdul C. El nou mòdul D, refinament de B, és el resultat d'afegir a B el metanivell definit al mòdul E.

En les relacions de refinament amb les quals es realitzen tasques d'*enriquiment* es preserven les interfícies d'importació i d'exportació dels mòduls, és a dir, el mòdul inicial (A) i el mòdul posterior refinat (B: A=C) mantenen la mateixa interfície. El cos del mòdul refinat (B: A=C) és una extensió del mòdul inicial (A). Exemple:

Module Antimicrobians: Antimicrobians_general=

El mòdul *Antimicrobians general* de TERÀP-IA té declarada la interfície d'exportació del mòdul que conté tots els *antimicrobians* utilitzats pel sistema expert. El mòdul *antimicrobians* és un refinament d'*Antimicrobians general*, resultat de l'expansió del mòdul amb l'addició del diccionari.

L'*amagament* d'informació actua sobre la interfície d'exportació del mòdul. Amaga els components de la interfície d'exportació presents en el mòdul refinat que no existeixen en el mòdul inicial. Exemple:

Module Antibiotics_Mycoplasma=Antimicrobians:

El mòdul *Antimicrobians* de TERÀP-IA conté el coneixement respecte a tots els *antimicrobians* utilitzats pel sistema expert:

Module Antimicrobians=

Export ciprofloxacina, ofloxacina, doxiciclina, cotrimoxazol, vancomicina, teicoplanina, amikacina, gentamicina, clindamicina, imipenen, penicil·linaG_Na, cloxacil·lina, ampicil·lina, amoxicil·lina, eritromicina, claritromicina, amoxicil·lina_ac.clavulànic, cefuroxima, ceftriaxona, aztreonam.....

i el mòdul *Antibiòtics Mycoplasma* és un refinament del mòdul *Antimicrobians*, construït per amagar tots els antibiòtics del mòdul *Antimicrobians* que no són actius pel tractament de les pneumònies causades per *Mycoplasma pneumoniae*.

Module Antibiòtics_Mycoplasma=Antimicrobians:

Export ciprofloxacina, ofloxacina, doxiciclina, eritromicina, claritromicina

L'*herència* consisteix a efectuar una còpia dels elements que no s'han modificat en el refinament . Els elements d'un mòdul sobre els quals s'efectua l'herència per còpia són els submòduls, els fets del diccionari i la lògica local. Exemple:

Module Grups_antimicrobians 1: Grups_antimicrobians=

El mòdul *Grups d'antimicrobians* de TERÀP-IA té declarada la interfície d'exportació del mòdul, que conté tots els grups d'antimicrobians utilitzats pel sistema expert, i el diccionari dels fets. El mòdul *Grups d'antimicrobians 1* és un refinament de *Grups d'antimicrobians*, que hereta el diccionari dels fets i, a més, conté regles que assignen a tots els fets del mòdul *Grups d'antimicrobians* un valor de certesa *segur*. D'aquesta manera no cal declarar, una altra vegada, al mòdul *Grups d'antimicrobians 1*, el diccionari dels fets.

2.9.2.6.3 Mòduls genèrics

La definició de *mòduls genèrics* permet a l'expert definir operacions específiques i reutilitzables de composició de mòduls. Un mòdul *genèric* és una funció que s'aplica sobre uns arguments (X,Y) que són mòduls i dona com a resultat un nou mòdul. És a dir, els mòduls genèrics són mòduls que s'apliquen sobre uns altres mòduls i donen lloc a nous mòduls.

Un esquema de mòdul genèrics és el següent:

Module *G* (*X:S1*; *Y:S2*): *S3*=

Begin

Cos del mòdul

End

Un exemple de mòdul genèric de TERÀP-IA és el següent:

Module *Filtrar_Grups_antimicrobians*(*X: Grups_antimicrobians*;
Y: Grups_antimicrobians): *Grups_antimicrobians* =

Els *grups d'antimicrobians* sempre es filtren igual i, per tant, el filtratge es pot definir en un sol mòdul, que després s'ha d'instanciar amb els mòduls que es vulguin filtrar.

Tant els arguments (*X: Grups_antimicrobians*; *Y: Grups_antimicrobians*) del mòdul genèric com el mòdul obtingut han de satisfer una relació de refinament i la seva interfície d'importació ha d'ésser igual.

La instanciació de mòduls genèrics estalvia esforços d'implementació. Això és, s'obté el mateix efecte instanciant un mòdul genèric amb dos paràmetres, que construint dos mòduls diferents amb el mateix cos.

3 Sistemes experts en medicina

Els primers sistemes experts en medicina (SEM) es presenten en la dècada dels 70. Des de llavors fins a l'actualitat el nombre de SEM desenvolupats en dominis molt variats de les ciències mèdiques és molt elevat. En una cerca bibliogràfica obtinguda de la base de dades MEDLINE, des de l'any 1996 fins al 1999 utilitzant les paraules claus sistemes experts i medicina, s'han obtingut 258 cites bibliogràfiques que tracten de sistemes experts en medicina.

En aquest capítol es descriu, en primer lloc, el marc històric que va possibilitar l'origen i el desenvolupament dels SEM, s'explica quin és el concepte de sistema expert mèdic i es revisen alguns models reals representatius, cadascun d'ells, d'algun aspecte d'interès. Seguidament es descriu, breument, en què consisteix l'avaluació dels SEM, les seves implicacions ètiques i legals, es discuteixen les dificultats que aquestes aplicacions informàtiques tenen per convertir-se en una eina d'utilitat en la pràctica assistencial i se situa TERÀP-IA dins els sistemes experts mèdics.

3.1 Marc històric

Des de la primera meitat d'aquest segle, les hipòtesis sobre el funcionament de les neurones van permetre suposar que era possible desenvolupar màquines que imitessin el funcionament del cervell humà. A la dècada dels 50, Alan M. Turing va desenvolupar el concepte de *màquina intel·ligent*, la màquina de Turing, i va dissenyar una experiència, el test de Turing, que consistia a fer dialogar un experimentador amb un interlocutor que podia ser un home o una màquina, per determinar si l'interlocutor era intel·ligent. La comunicació de l'experimentador es duia a terme mitjançant un teclat. Si l'experimentador no aconseguia endevinar si s'estava comunicant amb un home o amb una màquina es considerava que la màquina era intel·ligent. Per altra banda, aquest mateix investigador va participar en la posta a punt d'un dels primers ordinadors.

L'any 1956, J. McCarthy va construir el llenguatge LISP. Aquest llenguatge, que permet manejar símbols, va afavorir la separació, per primera vegada, de la part declarativa (coneixement) i la part procedimental (manera de tractar el coneixement) d'un programa informàtic. Va ser el mateix McCarthy qui, l'any 1956, va proposar englobar dins una disciplina anomenada Intel·ligència Artificial totes les teories que es plantejaven desenvolupar sistemes informàtics intel·ligents per resoldre problemes que es donen en situacions reals.

L'any 1969 Newell i Simon crearen el principi de *l'anàlisi mitjans-fins (means-ends)*

que programaren com a mecanisme de raonament en el *General Problem Solver*. Aquest programa pretenia servir com un programa general de resolució de problemes. A la pràctica, resolva problemes de lògica. Posteriorment es va generalitzar a resoldre altres categories de problemes [Ernst, 1969].

A l'etapa inicial, per representar el comportament intel·ligent, es desenvoluparen dues grans línies d'actuació:

1. Els mètodes de cerca heurística.
2. Els mètodes de deducció automàtica.

En els *mètodes de cerca heurística*, la resolució d'un problema consisteix en la cerca, en un espai d'estats possibles, de la seqüència d'operacions de transformació que condueixen de la situació inicial (dades del problema) fins a una situació final que compleix les condicions exigides per a la solució del problema. El control dels processos de cerca heurística es realitza mitjançant *heurístiques* basades en el coneixement del tema. Una *heurística* consisteix en una estratègia que, empíricament, permet reduir o limitar la recerca en grans *espais de problema*, és a dir, en *espais* en els quals es consideren un gran nombre d'objectes i de relacions entre ells. La formalització dels processos de cerca heurística la van realitzar Newell, Shaw i Simon mitjançant les *regles d'inferència* que estan constituïdes per parells d'antecedents conseqüents. La dinàmica d'aplicació de les regles és la següent:

1. Es comparen els antecedents (condicions) de les regles i l'estat del problema per seleccionar el conjunt de regles que compleixen les condicions.
2. Entre aquest conjunt es selecciona la regla més convenient a aplicar.

En els *mètodes de deducció automàtica* es modela el conjunt de condicions descriptives d'un problema i els mecanismes de transformació mitjançant fórmules de càlcul de predicats. El desenvolupament d'aquests mètodes va portar a la formulació, per Robinson en 1965, de la regla universal d'inferència, resolució i unificació, que permet reduir el problema de deducció automàtica a una cerca de resolucions entre clàusules.

Després d'una etapa inicial de gran optimisme, els programes per a resoldre els problemes d'una manera universal com, per exemple, el de *traducció paraula a paraula*, van fracassar. El seu fracàs va provocar als EU un atur en les subvencions d'aquests projectes d'investigació. Caldria esperar fins la dècada dels 70 pel ressorgiment de la investigació en IA que va ser possible gràcies a l'aparició dels sistemes experts.

L'any 1969, es presenta el primer sistema expert DENDRAL [Buchanan, 1978] per a la

manipulació d'estructures químiques. Amb la presentació de DENDRAL apareix la idea que fonamenta els sistemes basats en el coneixement: *tractar el coneixement que serveix per a la resolució del problema com una dada exterior al programa.*

L'any 1976, es presenta el primer sistema expert dins l'àmbit de la medicina, MYCIN [Shortliffe, 1976] un sistema per al diagnòstic i ajuda al tractament de les infeccions bacterianes. A partir de MYCIN es desenvolupa una interfície de diàleg i d'assistència per a l'adquisició i la modificació del coneixement en llenguatge quasi natural, TEIRESIAS [Davis, 1979]. L'any 1979 van Melle [van Melle, 1980] aïlla de MYCIN el motor d'inferències i els mecanismes de diàleg creant EMYCIN (essential MYCIN). Mitjançant EMYCIN es demostra, la possibilitat de separar, a la pràctica, els coneixements dels mecanismes de raonament.

Des del disseny de DENDRAL i MYCIN s'han desenvolupat sistemes experts en diferents camps de la ciència com, per exemple, la química, la biologia, la geologia, les matemàtiques, l'administració i gestió, la informàtica, el control de processos i la medicina.

A Espanya, l'any 1985 s'inicia la creació d'un entorn de programació aplicant tècniques d'IA, MILORD (**M**otor d'**i**nferències amb **l**ògica de raonament **d**ifús). Amb MILORD es van desenvolupar dos sistemes experts en el camp de la medicina: PNEUMON-IA [Verdaguer, 1989] i RENOIR [Belmonte, 1990] que van ser motiu de diferents treballs en validació [Meseguer, 1992; Martín, 1996]. A partir de MILORD es va començar a dissenyar, l'any 1990, un nou entorn de programació MILORD II, amb el qual s'han implementat alguns sistemes experts en diferents dominis com el diagnòstic psicopedagògic, ENS-AI [Barroso, 1992] la biologia, SPONG-IA [Domingo, 1995], la medicina, TERÀP-IA [Barrufet, 1998] i altres.

3.2 Concepte

Els sistemes experts mèdics s'emmarquen dins dels sistemes d'ajuda a les decisions clíniques. Els sistemes d'ajuda a les decisions clíniques, malgrat la freqüència amb què s'utilitza aquesta expressió, no tenen una definició universalment acceptada. Johnston [Johnston, 1994] opta per considerar que un sistema d'ajuda a les decisions clíniques és un sistema actiu de coneixement que, a partir d'algunes dades d'un pacient, genera un consell específic per a un cas concret. D'una forma menys restrictiva Shortliffe i Clayton [Shortliffe, 1987; Clayton, 1995] consideren que un sistema d'ajuda a les decisions clíniques és tot programa informàtic dissenyat per donar suport als professionals de la medicina en la presa de decisions. En aquest sentit, qualsevol

programa que maneja dades clíniques procedents de pacients o coneixement mèdic, pot servir d'ajuda en la presa de decisions clíniques. Seguint l'última definició es poden diferenciar tres grans tipus de sistemes d'ajuda a les decisions clíniques:

1. Els sistemes de gestió de la informació.
2. Els sistemes d'alerta o recordatori.
3. Els sistemes de consulta de pacients.

Malgrat que la delimitació entre aquests tres tipus de sistemes d'ajuda a les decisions clíniques no és rígida, el primer grup inclou tant els sistemes d'informació hospitalària com els sistemes de recerca bibliogràfica. Els dos proporcionen la informació sol·licitada pel clínic, però generalment no realitzen el procés d'aplicar aquesta informació a la resolució d'un cas concret.

En el segon grup de sistemes d'ajuda a les decisions clíniques s'inclouen, per exemple, els sistemes de Farmàcia que alerten respecte a possibles interaccions medicamentoses; els sistemes de Laboratori que assenyalen els valors situats fora dels límits de la normalitat i els recordatoris d'intervencions preventives incorporats a la història clínica informatitzada [Rind, 1995]. Habitualment aquest programes segueixen lògiques molt senzilles, mostrant llistes o paràgrafs de text prefixats com resposta estàndard a determinades situacions.

El tercer tipus de sistema d'ajuda a les decisions clíniques ofereix assessorament a partir de dades específiques del pacient. Els sistemes experts mèdics pertanyen al tipus de sistemes d'ajuda a les decisions clíniques que ofereixen assessorament a partir de dades específiques dels pacients. Assisteixen al clínic en situacions complexes o excessivament específiques per a l'usuari no especialista en l'àmbit del diagnòstic, la planificació terapèutica, la monitorització i el seguiment de malalties i tractaments. Per representar el coneixement apliquen tècniques d'IA.

3.3 Principals sistemes experts en medicina

En els últims 20 anys s'han desenvolupat nombrosos sistemes experts mèdics, en àrees molt variades de la medicina i amb diferents funcions. Inicialment es van desenvolupar, sobre tot, sistemes d'ajuda al diagnòstic mèdic. Posteriorment es van realitzar també sistemes experts de consell terapèutic i monitorització de malalties i tractaments.

A continuació, molt breument, es descriuen alguns sistemes experts que per algun motiu han tingut una rellevància especial en el desenvolupament d'aquesta tecnologia en l'àmbit de la medicina.

3.3.1 MYCIN

Aquest sistema, desenvolupat a la Universitat d'Stanford està dissenyat per a l'ajut al diagnòstic i consell terapèutic en sepsis i meningitis. El coneixement respecte a les malalties infeccioses es representa en forma de regles d'inferència. Té un procés de raonament dirigit pels objectius o hipòtesis a aconseguir. L'objectiu principal que inicia el procés és trobar un tractament adequat per al pacient que s'està estudiant. Per aconseguir-ho s'estableixen una sèrie de subobjectius que s'analitzen de forma seqüencial:

1. La infecció del pacient necessita tractament mèdic? Si no és així, finalitzar el procés.
2. Si necessita tractament activar el procés per a la identificació del microorganisme o grup de microorganismes que poden explicar el quadre clínic del pacient.
3. Si el microorganisme és tractable, és a dir, no és un virus, seleccionar un grup de fàrmacs actius per aquest microorganisme.
4. Seleccionar el medicament adequat de la llista abans obtinguda.

Com s'ha vist, el punt de partida del model està dirigit a l'obtenció de l'objectiu final (tractament antibiòtic) i, a partir d'aquí, el sistema sol·licita les dades que necessita per aconseguir aquest objectiu.

Un exemple d'una sessió de consulta a MYCIN es mostra a la taula següent:

MYCIN: de quin teixit s'ha obtingut la mostra pel CULTIU-1?

METGE: sang

MYCIN: després de quants dies de símptomes s'ha extret aquest cultiu (CULTIU-1) de sang?

METGE: 2

MYCIN: faré referència al primer organisme patògen trobat en aquest cultiu (CULTIU-1) de sang sota l'anotació: ORGANISME-1. Digui la identitat de l'ORGANISME-1.

METGE: desconeguda

MYCIN: gram de l'ORGANISME-1

METGE: ?

MYCIN: les respostes possibles són : grampositiu, gramnegatiu, àcid alcohol resistent

METGE: gramnegatiu.

.....

Taula 3.1. Exemple conversacional durant l'execució de MYCIN.

Les tasques del programa són múltiples. Ha de decidir si el pacient que s'està estudiant necessita tractament antibiòtic i quin tractament necessita amb informació que freqüentment és només orientativa. Ha d'ésser robust, evitant fracassar en cas que la informació sigui fragmentària, desconeguda, imprecisa o, fins i tot, parcialment contradictòria. Per decidir quins microorganismes s'han de tractar MYCIN té en compte situacions clíniques específiques, l'existència d'immunodepressió i la possibilitat que la infecció estigui causada per patògens poc freqüents. També considera factors bacteriològics com la sensibilitat dels microorganismes als antibiòtics i factors relatius al tractament, com les combinacions antibiòtiques sinèrgiques i determinades condicions del pacient que afecten l'elecció dels antibiòtics com, per exemple, les al·lèrgies prèvies.

Al sistema expert original se li van afegir, posteriorment, dos extensions:

1. TEIRESIAS que dóna explicacions a l'usuari, en un llenguatge pròxim al llenguatge natural, respecte a com s'han aconseguit els resultats i quin ha estat el motiu de les conclusions i dels consells de MYCIN. Aquesta extensió també ajuda a depurar d'errors la base de coneixements i a mantenir la seva consistència interna. Per poder realitzar aquestes funcions TEIRESIAS necessita més coneixement que MYCIN. Aquest coneixement es representa mitjançant un conjunt addicional de metaregles que contenen coneixement respecte a com el sistema raona i respecte a quant sap. Utilitzant aquest coneixement addicional es pot proporcionar una explicació tot seguint, a la inversa, el camí que ha recorregut MYCIN per aconseguir un determinat objectiu.
2. GUIDON [Clancey, 1979] es va desenvolupar amb finalitats educatives. El sistema presenta a l'usuari informació relativa a un pacient real o hipotètic i l'usuari proposa algunes accions a realitzar per arribar al diagnòstic o iniciar un tractament. El sistema jutja fins a quin punt són correctes les accions proposades per l'usuari mitjançant una sèrie de regles específicament adaptades a la base de coneixement de MYCIN per aquesta missió. El nivell de dificultat pot adaptar-se a quatre categories: estudiant novell, estudiant avançat, metge no expert, metge expert.

EMYCIN, motor d'inferències de MYCIN, és totalment independent del domini de l'aplicació i ha estat utilitzat per a la construcció d'altres sistemes experts com ONCOCIN que s'explicarà posteriorment, HEAMED [Helser, 1978] per a la dosificació de psicofàrmacs en psiquiatria, VM [Fagan, 1980] per a la interpretació de dades fisiològiques en pacients postoperats sotmesos a ventilació mecànica, Puff [Kunz, 1987] per a la interpretació de proves funcionals respiratòries, que és una aplicació que

s'utilitza actualment en la pràctica clínica amb supervisió.

L'any 1979 es va publicar una validació de MYCIN [YU, 1979], sobre 10 casos de meningitis, comparant els consells terapèutics del sistema expert amb els de 8 metges experts en malalties infeccioses. Els metges experts van avaluar els resultats de MYCIN, sense saber que els proporcionava el sistema expert, i els van considerar correctes en el 65% dels casos. En cap cas MYCIN va deixar de cobrir un patògen tractable. Aquests resultats van evidenciar una gran eficiència del sistema expert.

3.3.2 INTERNIST

Desenvolupat per Miller a la Universitat de Pittsburg ha estat descrit en detall en diverses monografies [Miller, RA 1982; Pople, 1985]. És una aplicació dissenyada per ajudar en la presa de decisions diagnòstiques, en l'àmbit de la medicina interna. La seva base de coneixements conté informació respecte a unes 500 malalties i unes 3500 manifestacions clíniques.

És un sistema expert basat en *esquemes (frames)* que, tal com es descriu en el capítol 2, són conjunts de propietats que descriuen les característiques d'un objecte. Té una estructura similar a un registre d'una base de dades, però més flexible.

Mitjançant una laboriosa revisió bibliogràfica i múltiples sessions de discussió de casos es va realitzar, per a cada malaltia, una llista de troballes clíniques, unes 75-100 de mitjana. Aquest conjunt de troballes clíniques que s'anomenen *manifestacions* poden ser símptomes, signes, resultats de laboratori i altres diagnòstics associats, i s'emmagatzemen en forma de *perfils de malalties*.

El sistema està construït a partir de classificacions jeràrquiques que consideren successivament les diferents malalties agrupades per òrgans: les malalties del fetge, del cor, etc.

En la figura 3.1 es pot veure un exemple de classificació jeràrquica d'INTERNIST.

Malaltia del fetge

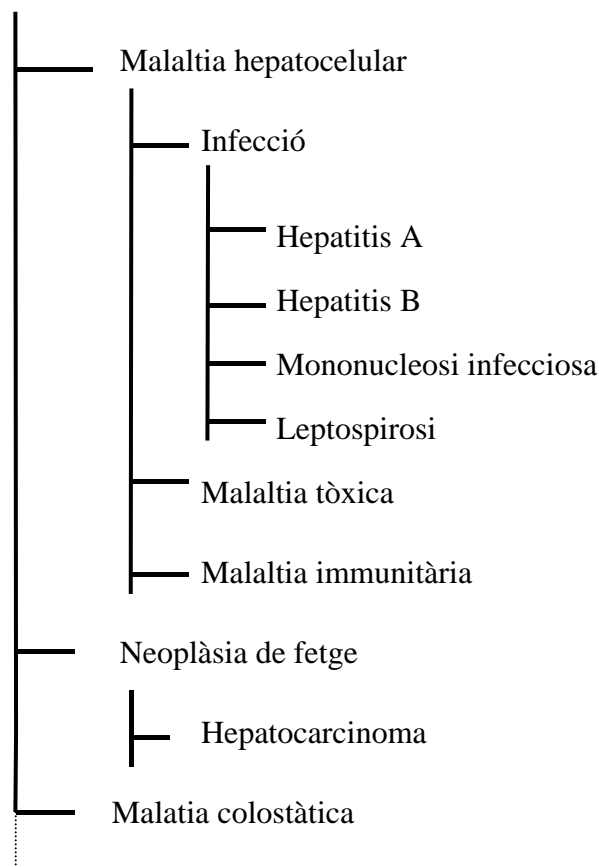


Figura 3.1. Classificació jeràrquica d'INTERNIST.

Cadascuna de les manifestacions té un atribut anomenat *importància*, que és independent de la malaltia en la que aquesta manifestació estigui considerada. Aquest atribut és un valor numèric, de rang entre l'1 i el 5, seguint una escala heurística en relació a la importància que té aquesta manifestació per suggerir l'existència de patologia en un determinat individu. Així, a INTERNIST, la manifestació *astènia* té un valor d'1, en canvi les manifestacions *esplenomegàlia* i *rigidesa de clatell* tenen un valor de 4 i 5 respectivament, en el sentit que, la manifestació astènia pot menysprear-se en absència d'altres dades suggestives de malaltia, en canvi les altres dues han d'ésser necessàriament explicades per un dels diagnòstics que proposi el sistema.

Els autors distingeixen tres relacions importants per utilitzar el coneixement mèdic. Aquestes relacions són les següents:

1. La relació *evoca*, que permet associar una manifestació a una malaltia.
2. La relació *forma de*, que afirma que una malaltia D1-1 es forma d'una altra malaltia D1. Per exemple, D1-1 pot ser una hepatitis i D1 una malaltia del fetge.

3. La relació *manifest*, que és la relació inversa d'evoca i permet associar diferents malalties a una manifestació.

Per avaluar la versemblança d'una hipòtesi, cada manifestació llistada en cadascun dels perfils de malaltia té associats uns atributs anomenats *força d'evocació* i *freqüència*. La *força d'evocació* té una ponderació entre 0 i 5 i reflexa la versemblança que un pacient amb una determinada manifestació tingui una determinada malaltia i que aquesta malaltia expliqui la troballa. Una força d'evocació 0 significa que la malaltia mai es diagnosticaria en base a aquesta troballa aïllada. Una força d'evocació 5 indica que la troballa és patognomònica de la malaltia. La *freqüència* té una ponderació entre 1 i 5, el valor 1 indica que la troballa és molt rara en la malaltia estudiada, en canvi el valor 5 es correspon amb una troballa pràcticament constant en les persones amb aquesta malaltia.

En la taula 3.2 es pot observar un fragment de la llista de manifestacions associades a la hepatitis alcohòlica del SE INTERNIST amb els seus atributs ponderats.

MALATIA: HEPATITIS ALCOHÒLICA

MANIFESTACIÓ	FORÇA D'EVOCACIÓ	FREQÜÈNCIA
Edat 16 a 25	0	1
Alcohol, ingestió recent	2	4
Febre	0	4
.....		
GOT 120-400	2	3
GOT > 400	1	2
.....		
PBH: cossos de Mallory	3	3
PBH: degeneració grassa	2	4
.....		
MALALTIES ASSOCIADES:		
Hipertensió portal (causa)	1	2
Pancreatitis aguda (concomitant)	2	2

Taula 3.2. Perfil de malaltia a INTERNIST [Miller RA, 1982].

Per consultar a INTERNIST el metge introdueix un conjunt inicial de troballes clíniques a partir de les quals el programa elabora una sèrie d'hipòtesis diagnòstiques inicials. Un diagnòstic està *actiu* si, al menys, s'observa una de les seves manifestacions. Per a cada

hipòtesi activa, el sistema calcula una puntuació tenint en compte la força d'evocació i la freqüència de totes les manifestacions. Les hipòtesis s'ordenen segons la seva puntuació i aquest conjunt d'hipòtesis ordenades és el que dirigeix l'anàlisi del cas. Després de separar la hipòtesi que té la puntuació més alta, el sistema separa les altres hipòtesis en dues llistes: els diagnòstics *complementaris* i els diagnòstics *competitius*. Un diagnòstic és *complementari* del que s'ha escollit, si junts expliquen més manifestacions clíniques que cadascun d'ells per separat. En cas contrari, el diagnòstic és *competitiu*, és a dir, constitueix un diagnòstic diferencial. La llista de diagnòstics complementaris es deixa de banda temporalment i es sol·liciten noves dades a l'usuari del sistema amb les estratègies següents:

1. *Perseguir*. Quan una hipòtesi competitiva destaca sobre la majoria de les seves competidores, les preguntes que es fan a l'usuari estan dirigides a demostrar aquesta hipòtesi.
2. *Descartar*. És la situació inversa. El sistema fa preguntes dirigides a eliminar les hipòtesis menys probables.
3. *Discriminar*. S'utilitza quan les hipòtesis competitives estan equilibrades i no es poden utilitzar les estratègies descrites prèviament.

Cada vegada que s'aporta una nova dada, el sistema redistribueix els diagnòstics competitius i complementaris i demana més informació.

Aquesta estratègia global d'avaluació pot implicar seqüències de preguntes que, en ocasions, a l'usuari li semblen erràtiques.

L'any 1982 es va publicar una experiència de validació d'INTERNIST [Miller RA, 1982]. El nombre global d'encerts, sobre un màxim possible de 43, va ser de 25 per INTERNIST, 28 pels metges de l'*staff* i 34 pels metges experts. Si considerem només els diagnòstics amb un grau de certesa definitiu, el nombre d'encerts va ser de 17, 23 i 29 respectivament. El nombre de diagnòstics incorrectes va ser d'11, 13 i 13 i el nombre d'errors durant el diagnòstic de 29, 21 i 28.

Alguns projectes relacionats amb el sistema expert INTERNIST són els següents:

1. CADUCEUS [Pople, 1985]. És la versió actual d'INTERNIST. En ella es millora la relació amb l'usuari del sistema, millorant l'ordre de les preguntes, s'integren possibilitats de raonament a partir de dades anatòmiques i temporals i de proposar diagnòstics diferencials per pacients que tenen varies patologies a la vegada.

2. QMR [Miller RA, 1986a]. Aquest projecte és una versió reduïda d'INTERNIST adaptada per al seu ús en ordinadors personals. Més recentment s'ha procedit a una reformulació probabilística del QMR [Middleton, 1992].
3. DX-PLAIN [Barnett, 1987]. És un projecte desenvolupat a l'Hospital de Massachussets amb la col·laboració de l'American Medical Association i és accessible a tota la comunitat mèdica dels EU, mitjançant una xarxa de comunicacions informàtiques finançada per aquest organisme, denominada AMA/NET. La seva base de coneixements conté informació sobre 2000 malalties i 4500 manifestacions clíniques, establint 65.000 relacions entre elles.

3.3.3 ONCOCIN

ONCOCIN [Shortliffe, 1981] és un sistema expert desenvolupat a principis de la dècada dels 80 a la Universitat d'Stanford per aconsellar els oncòlegs en la planificació de la quimioteràpia en pacients oncològics inclosos en algun assaig clínic. Utilitzant una interfície gràfica, el sistema va reproduir el format tradicional sobre paper utilitzat pels oncòlegs. D'aquesta manera el metge introduïa en l'ordinador la mateixa informació que hagués escrit en el full de medicació del pacient i el sistema expert li oferia recomanacions en diferents aspectes del tractament com, per exemple, el moment d'inici de la quimioteràpia, la dosificació dels fàrmacs, etc. i abans de prendre una decisió sol·licitava la informació que necessitava (per exemple un recompte de leucòcits). Per facilitar la incorporació de nous protocols de quimioteràpia, es va dissenyar un nou sistema OPAL que permetia l'entrada d'aquests protocols i exportava la nova informació a la base de coneixements d'ONCOCIN.

3.3.4 El sistema HELP

HELP (*Health Evaluation Through Logical Processing*) [Pryor, 1988] és un sistema d'informació hospitalària desenvolupat durant les dues últimes dècades a l'Hospital de Latter Day Saints (LDS) a Salt Lake City, Utah. L'hospital LDS és un centre privat, d'alta tecnologia, amb 520 llits. Està vinculat a la Universitat de Medicina de Utah, a Salt Like City.

HELP va ser dissenyat per cobrir les necessitats clíniques, administratives, docents i d'investigació de l'hospital i per donar suport als metges en la presa de decisions clíniques. En l'actualitat constitueix una part essencial de la rutina diària de l'hospital.

Les seves funcions d'ajuda a la decisió mèdica es basen en *esquemes (frames)* de coneixement, que són mòduls especialitzats que permeten que el sistema reaccioni,

davant la introducció de noves dades dels pacients, generant alertes, recordatoris, suggeriments diagnòstics i, fins i tot, algunes recomanacions terapèutiques [Evans, 1991; Evans, 1993]. Aquests mòduls s'emmagatzemen en sectors del sistema d'informació anomenats HELP. Quan s'incorpora informació nova a la història clínica d'un pacient, el sistema l'examina per verificar si s'acompleixen els criteris d'invocació d'algun dels sectors de HELP. La lògica incorporada a aquests sectors ha estat elaborada per experts clínics. La seva creació i manteniment és un dels principals reptes del sistema. Per això els constructors de HELP han desenvolupat un llenguatge específic (*HELP frame language*) que permet una escriptura i una posterior visualització més intuïtives del coneixement contingut en els sectors HELP. D'aquesta manera els mòduls de coneixement de HELP poden ser útils per altres sistemes.

Alguns dels sistemes d'ajuda a les decisions clíniques desenvolupats al LDS, dins dels mòduls especialitzats de HELP, són els següents:

1. Programes per millorar la utilització dels antibiòtics en el centre. Concretament s'han desenvolupat programes per millorar el tractament antibiòtic de les infeccions confirmades microbiològicament [Pestotnik, 1990], la profilaxi antibiòtica en cirurgia [Classen, 1992], el tractament antibiòtic empíric [Evans, 1994] i un extens programa de maneig general dels antiinfecciosos basat en els anteriors [Evans, 1998].
2. Programes de vigilància de les reaccions adverses a fàrmacs produïdes en l'hospital [Classen, 1997].
3. Programes d'interpretació de dades de laboratori [Clayton, 1987].

3.3.5 Altres sistemes experts mèdics

En els anys posteriors a MYCIN s'han publicat nombrosos treballs en els quals es presenten SEM desenvolupats en dominis molt diversos de la medicina. Molts d'ells són encara, en l'actualitat, eines experimentals. Només alguns, molt pocs, s'utilitzen de forma rutinària en les institucions sanitàries.

En la taula següent, que no pretén ser exhaustiva, es presenten diversos exemples de sistemes experts mèdics publicats en els últims anys.

SE	Domini de l'aplicació	Autor/Any
PIP	Diagnòstic i maneig de malalties renals	Pauker 1976
CASNET	Tractament del glaucoma	Weiss 1978
AI/RHEUM	Diagnòstic de les malalties del col·lagen i artritis	Lindberg 1980
PROTIS	Maneig de la hipertensió arterial, icterícies i diabetis	Soula 1981
SPHINX	Tractament de la diabetis i diagnòstic de la icterícia	Fieschi 1984
ANEMIA	Diagnòstic de malalts amb anèmia	Cristiani 1985
LITO 2	Diagnòstic de malalties hepàtiques	Cravetto 1985
RHINOS	Diagnòstic de les cefalees i dolor facial	Matsumura 1986
PSYXPERT	Diagnòstic en psiquiatria	Overby 1987
	Classificació i diagnòstic del vertigen	Mira 1988
OVERSEER	Monitorització de l'ús de psicofàrmacs	Bronzino 1989
COMRADD	Diagnòstic diferencial radiològic	Hubar 1990
UNIS	Maneig de la incontinència urinària	Petrucci 1991
VALAB	Validació de dades bioquímiques	Valdiguie 1992
MENINGE	Diagnòstic i tractament de meningitis en pacients pediàtrics	Francois 1993
	Cribatge i intervencions relacionades amb el VIH	Xu 1994
VentEx	Maneig de la ventilació mecànica	Shahsavar 1995
SIR I2A	Monitorització d'infeccions nosocomials per <i>Pseudomonas sp.</i>	Watine 1996
THEMPO	Planificació de la teràpia en oncologia pediàtrica	Müller 1997
CTSHIV	Maneig dels pacients infectats pel VIH	Pazzani 1997
TACHY	Tractament de les taquiarítmies supraventriculars	Wang 1998

Taula 3.3. Alguns exemples de sistemes experts mèdics.

3.3.6 Sistemes experts mèdics a Espanya

En el nostre país s'han dissenyat i implementat alguns sistemes experts mèdics en el marc de projectes de recerca vinculats a instituts d'investigació o a la indústria, entre els quals destaquen els següents:

3.3.6.1 PNEUMON-IA

Desenvolupat per Verdaguer [Verdaguer, 1989] a l'Institut d'Investigació en Intel·ligència Artificial (IIIA) del Consell Superior d'Investigacions Científiques (CSIC), per aconsellar el diagnòstic etiològic de les pneumònies extrahospitalàries en pacients adults, considerant 21 etiologies possibles. Consta de 487 fets i 659 regles. El sistema s'ha validat comparant els diagnòstics proposats pel sistema expert amb els proposats per cinc experts mèdics en base a 76 històries clíniques de pacients amb pneumònia extrahospitalària. Els resultats de la validació han mostrat que PNEUMON-IA se situa molt a prop de l'expert, que des d'un punt de vista professional, era el més ben considerat per la resta.

3.3.6.2 RENOIR

Desenvolupat per Belmonte [Belmonte, 1990] a l'Institut d'Investigació en Intel·ligència Artificial (IIIA) del Consell Superior d'Investigacions Científiques (CSIC), per aconsellar el diagnòstic de les col·lagenosis i artropaties inflamatòries. Consta de 978 fets i 1058 regles i la seva eficiència s'ha verificat mitjançant un procés de validació sobre 81 històries clíniques de pacients amb malalties reumatològiques. La concordança del model experimental amb els diagnòstics emesos pels validadors ha estat considerada acceptable.

3.3.6.3 Altres sistemes experts mèdics a Espanya

CARRUSEL [Gavilan, 1990] és un sistema expert d'ajuda en el diagnòstic del vertigen desenvolupat en el Departament d'ORL de l'Hospital de la Paz de Madrid. La validació va mostrar un elevat percentatge d'encerts del sistema quan els seus resultats es van comparar amb els resultats de metges experts en aquest domini.

ESTER [Hernandez Sande, 1989] és un sistema expert desenvolupat a la Universitat de Santiago de Compostela per assistir, mitjançant l'ordinador, la desintubació de pacients ingressats en unitats de cures intensives. S'ha desenvolupat amb un entorn de programació comercial GENIE que utilitza simultàniament esquemes (*frames*) i regles

d'inferència.

URGSANT [Baños, 1992] és un sistema expert d'ajuda en situacions d'urgència. Està estructurat en mòduls que formen una jerarquia. Considera 44 situacions urgents en relació a malalties del sistema nerviós central, hematopoiètiques, vasculars, respiratòries, gastrointestinals, genitourinàries, endocrinològiques i una miscel·lània.

3.4 Sistemes d'ajuda al tractament mèdic

En els últims anys s'estan produint importants canvis en la prescripció terapèutica. Aquests canvis estan determinats per diferents factors, alguns del quals són els següents [Codina, 1997]:

1. L'evolució creixent de la indústria farmacèutica en la investigació i desenvolupament de noves molècules està condicionant una ràpida introducció en el mercat de nous medicaments, resultant difícil conèixer l'ampli arsenal terapèutic existent.
2. Els medicaments, encara que tinguin una gran especificitat i eficàcia, també tenen efectes adversos.
3. Molts pacients hospitalitzats estan afectes simultàniament de diferents processos i necessiten ser tractats conjuntament amb diferents medicaments, situació que complica la decisió terapèutica.

Totes aquestes circumstàncies, que s'han produït al mateix temps que la informatització dels hospitals, han determinat l'aparició de nombrosos sistemes informàtics d'ajuda a la presa de decisions terapèutiques en diferents dominis com: la teràpia oncològica [Ardizzone, 1988; Leaning, 1992; Giovagnorio, 1993; Müller, 1997]; les malalties cardiovasculars [Gondek, 1988; Degoulet, 1990; Perlini, 1990; Zvárová, 1997; Wang, 1998]; la diabetis [Hovorka, 1990; Lehmann, 1992; Hejlesen, 1997]; les dislipèmies [Benson, 1997]; els trastorns psiquiàtrics [Bronzino, 1989; Steffens, 1996]; la dosificació dels fàrmacs, monitorització d'efectes adversos, detecció d'interaccions medicamentoses, l'anàlisi cost benefici identificant medicaments alternatius als prescrits i cost dels mateixos [Classen, 1997; Codina, 1997]; la utilització d'antibiòtics [Pestotnik, 1990; Lenert, 1992; Le Normand, 1994] i el tractament de les malalties infeccioses [Suan, 1990; Pazzani, 1997; Warner, 1997].

3.4.1 Sistemes d'ajuda al tractament de les malalties infeccioses

Els sistemes d'ajuda al tractament de les malalties infeccioses es poden agrupar en tres grans classes:

1. Sistemes per millorar la utilització dels antibiòtics. Alguns exemples d'aquest tipus de SEM són els següents:
 - Sistema d'ajuda en la dosificació dels aminoglucòsids [*Lenert, 1992*]
 - TOBRA-DIDACT i VANCO-DIDACT [*Le Normand, 1994*] desenvolupats amb finalitat educatives per estudiants. Aquests programes il·lustren la influència de l'edat, obesitat, funció renal, localització de la infecció i microorganisme causal en el tractament antibiòtic. També il·lustren la importància de la via d'administració, dosis i intervals d'administració en la resposta terapèutica.
 - TAM [*Pestotnik, 1990*] és un programa per detectar pacients amb tractaments antibiòtics inadequats (TAM) tenint en compte les dades de sensibilitat bacteriana disponibles al Laboratori de Microbiologia.
 - MONI [*Chizalli, 1995*] és un exemple de sistema expert dissenyat per a la vigilància de les infeccions nosocomials, que també ofereix ajut al tractament antibiòtic, detectant quins pacients són tractats amb antibiòtics ineficaços i possibles teràpies alternatives de menor cost.
2. Sistemes d'ajuda al tractament de les malalties infeccioses:
 - IMEX [*Suan, 1990*], sistema expert per al diagnòstic i tractament de la malària.
 - CTSHIV [*Pazzani, 1997*], SE basat en regles que aconsella el tractament de la infecció pel virus de la immunodeficiència humana (VIH) amb dades respecte a la seqüència del RNA víric, resistències del virus, activitat antivírica, mecanismes d'acció redundants i toxicitat additiva dels fàrmacs.
3. Sistemes d'ajuda al tractament antibiòtic empíric:
 - ANTIBIOTIC ASSISTANT [*Evans, 1995; Evans, 1998*] és un menú d'accés a un sistema expert integrat en el sistema d'informació hospitalària HELP que alerta de la necessitat d'iniciar tractament antibiòtic. Per a cada pacient, el sistema utilitza els diagnòstics d'ingrés, la xifra de leucòcits, la temperatura i el resultat de la radiografia de tòrax. També revisa les dades de microbiologia, de patologia i les serologies i identifica si s'ha de tractar algun agent patògen. Per recomanar el tractament antibiòtic, el programa utilitza els resultats dels antibiogrames i

algunes regles d'inferència que, a més d'informació respecte a la infecció, contenen informació respecte a antecedents d'al·lèrgia, insuficiència renal o hepàtica, interaccions medicamentoses, toxicitat i cost dels fàrmacs.

- Q-ID [Warner, 1997] és un sistema d'ajuda al tractament antibiòtic empíric que comença a partir d'un diagnòstic diferencial generat per un SE de diagnòstic, en base a unes determinades manifestacions clíniques i factors de risc. La possibilitat de cadascuna de les malalties del diagnòstic diferencial es multiplica pel benefici esperat en quant a disminució de la morbiditat i la mortalitat amb un tractament antibiòtic òptim per a cada malaltia. Per generar recomanacions terapèutiques empíriques s'utilitzen dades de sensibilitat dels microorganismes als antibiòtics i es fa una estimació de la probabilitat d'aconseguir el màxim benefici per a cadascuna de les malalties del diagnòstic diferencial. Combinant aquests resultats amb informació específica del pacient i dels medicaments, el sistema recomana els antibiòtics més adequats per al pacient.

3.5 Avaluació dels sistemes experts mèdics

La utilització d'un SEM només té sentit quan produeix una millora de la qualitat de l'atenció mèdica o bé redueix els costos i riscos d'aquesta atenció sense produir perjudicis en el pacient. Per aquests motius és necessari, abans de distribuir un SEM, que aquest hagi estat avaluat amb el propòsit d'establir:

1. La facilitat de maneig del sistema.
2. La seva seguretat per a l'ús clínic.
3. La millora que la seva utilització suposa en el procés i el resultat de l'atenció al pacient.

El procés d'avaluació dels sistemes experts mèdics és complex. Inclou tres fases fonamentals que són les següents:

1. La verificació.
2. La validació.
3. L'avaluació en el seu entorn natural.

La *verificació* consisteix en una revisió interna del sistema i dels seus components bàsics. Els aspectes que cal analitzar, fonamentalment, són els següents: el *software* utilitzat per construir el sistema per tal d'avaluar la seva fiabilitat, les regles de la base de coneixements per tal d'identificar errors i omissions i els mòduls del sistema per

analitzar la seva consistència i integritat, detectar errors sintàctics, circularitats, redundàncies i inconsistències lògiques.

La *validació* d'un sistema expert consisteix a investigar si l'aplicació aconsegueix les funcions especificades en els seus requeriments i és útil per als propòsits per als quals va ser realitzat [Geissman, 1988]. És un procés que intenta definir el nivell d'excel·lència del sistema, identificar allò que és capaç de fer, quines són les seves limitacions [Rushby, 1988] i descriure la qualitat de les recomanacions efectuades.

Encara que no existeix una metodologia de validació estàndard [Ohmann, 1994], la validació dels SEM acostuma a estar basada en dissenys clàssics d'investigació mèdica i es realitza en diferents etapes. Primer es selecciona una mostra de casos de prova que s'extreuen de la pràctica clínica. En aquesta mostra es prova per una part, el rendiment del sistema i, per l'altra, el rendiment d'un grup d'usuaris potencials. Les diferents conclusions es presenten a un grup d'experts per a la seva valoració. Finalment, s'analitzen els resultats i es fa una predicció del rendiment futur. Segons Miller [Miller PL, 1986] la validació d'un sistema expert ha d'incloure, també, l'avaluació subjectiva de la seva contribució a la investigació en IA quant a estructura de sistemes experts.

L'*avaluació* dels SEM, en el seu entorn natural, es realitza mitjançant assaigs de camp limitats i generals. L'objectiu dels assaigs de camp limitats és valorar els resultats del sistema en un entorn controlat on qualsevol problema o error es pugui corregir sense afectar a l'atenció del pacient. Aquesta fase té principalment una funció formativa, però al ser la primera vegada que el sistema s'exposa a dades prospectives no filtrades, també és molt important per avaluar la influència dels factors humans en la utilització del sistema expert i permet detectar, per exemple, opcions no considerades i procediments que són impossibles en la pràctica. Els assaigs de camp generals constitueixen l'última fase d'avaluació d'un SEM. Malgrat que, com qualsevol sistema aplicat a la pràctica clínica, s'hauria de sotmetre a un assaig clínic, en realitat és molt difícil o quasi impossible aplicar la metodologia de l'assaig clínic a la tecnologia de la informació [Anderson, 1994; vanGennip, 1995]. Com a estratègia alternativa a l'assaig clínic es poden efectuar estudis quasi experimentals que, com que es realitzen en l'entorn real dels usuaris, ofereixen una major generalització dels seus resultats, encara que el nivell de control experimental acostuma a ser relativament dèbil.

3.6 Dificultats en la implantació dels SEM

L'experiència dels últims anys, durant els quals s'han desenvolupat nombrosos sistemes experts que no s'utilitzen en la pràctica clínica, demostra que la capacitat d'efectuar

diagnòstics correctes o d'aconsejar tractaments comparables als recomanats pels experts no és suficient per garantir que un sistema expert mèdic sigui utilitzat [Shortliffe, 1982]. De fet, sistemes experts com MYCIN que, en la seva validació, van obtenir uns resultats excel·lents, quant a l'eficiència del sistema, no han estat mai àmpliament utilitzats.

Existeixen diferents factors, ja comentats en l'apartat 1.4, que han dificultat l'acceptació per part dels metges dels SEM i que han limitat la implantació d'aquestes eines informàtiques en els centres sanitaris. Molts usuaris potencials han perdut el seu entusiasme inicial davant de programes poc àgils, d'execució molt lenta i d'aprenentatge difícil. En general, la utilització d'un sistema expert no ha de suposar una ruptura de la rutina de treball, obligant al metge a introduir en un ordinador dades que ja ha anotat en algun altre registre informàtic o no. De fet, en els centres sanitaris que disposen de sistemes experts integrats al sistema d'informació hospitalària que el metge ja utilitza habitualment, ha resultat més fàcil la seva acceptació. Per una altra banda, en l'acollida d'un SEM influeixen altres aspectes com són: el dispositiu d'interacció (teclat, punter, pantalles tàctils, reconeixement de veu) i el disseny de la interfície d'usuari. Finalment, és important, per millorar l'acceptació d'un SEM que aquest expliqui el raonament que utilitza per prendre decisions [Erdman, 1985].

Per facilitar la incorporació dels SEM, com a eines de consulta en els centres sanitaris, cal desenvolupar diverses estratègies en relació a quatre aspectes fonamentals que són els següents: connexió al sistema d'informació clínica, utilització, desenvolupament i manteniment [Morrell, 1994].

1. La connexió dels SEM al sistema d'informació clínica dels centres és fonamental per incrementar la seva utilització. Per aquest motiu cal desenvolupar sistemes d'informació clínica que tinguin capacitat de connexió amb aquests SEM. HELP (vegeu l'apartat 3.3.4) constitueix un exemple d'un sistema d'informació hospitalària que té integrats sistemes experts que poden ser consultats per tots els metges de l'hospital i que il·lustra fins a quin punt la integració dels SEM en el sistema d'informació de l'hospital pot superar moltes de les barreres tradicionalment associades a la implantació dels SEM, millorant la seva acceptació i incrementant el seu ús.
2. Utilització. Els sistemes experts mèdics ofereixen ajuda en diferents àmbits que inclouen: la consulta de casos, finalitats educacionals, anàlisi retrospectiu de dades, intervenció en les decisions detectant discrepàncies en el maneig dels pacients, millora de la comunicació afegint valor a la informació mèdica abans que aquesta

sigui transmesa a l'usuari. Tant l'anàlisi retrospectiu de dades com la intervenció dels SEM en les decisions poden causar friccions en els professionals. Aquestes friccions s'han de minimitzar, per una banda, mitjançant el reconeixement de les limitacions dels SEM i, per una altra, utilitzant l'anàlisi retrospectiu de les dades com una estratègia de millora de la qualitat, és a dir, per identificar problemes, dissenyar intervencions per solucionar-los i avaluar l'impacte de les intervencions realitzades.

3. Desenvolupament. El desenvolupament de SEM comercials és, en l'actualitat, molt limitat. Els principals motius d'aquest escàs desenvolupament són l'existència, en cada centre assistencial, d'un sistema d'informació clínica diferent i l'absència de protocols de comunicació. Pharm-Link (Baxter Diagnostics Incorporated, West Sacramento, Califòrnia) és un sistema d'avaluació del tractament antibiòtic que creua dades dels pacients disponibles a les bases de dades de Farmàcia amb dades de sensibilitat bacteriana del Laboratori de Microbiologia. Medisource (Multum Information Services, Inc., Denver; EU) és un sistema expert comercial que pot estar incorporat en una xarxa informàtica o bé operar des d'un ordinador personal IBM compatible. El sistema actua de forma individualitzada a partir de la selecció d'un medicament i la indicació dels motius de la seva utilització. El sistema recomana la dosi més adequada del medicament, detecta possibles interaccions medicamentoses amb altres fàrmacs administrats simultàniament, adverteix de possibles efectes adversos, realitza recomanacions en cas d'embaràs i lactància i suggereix tractaments alternatius especificant el seu cost.

El fet de no disposar de SEM comercials, fa que la majoria de SEM siguin desenvolupats pels seus usuaris finals generalment en resposta a un problema específic. En aquest context, per assegurar el manteniment i continuïtat del sistema, és important que en el seu disseny hi participin un programador, un enginyer del coneixement i un metge expert, no essent recomanable combinar aquests tres rols en una sola persona ja que, si aquesta persona deixa la institució, existeix el risc que el sistema es torni ràpidament obsolet.

4. Manteniment. Els SEM necessiten manteniment tant a nivell tècnic com a nivell operacional. A nivell tècnic tot el coneixement del sistema ha d'ésser fàcilment identificable i accessible i s'ha d'actualitzar periòdicament. A nivell operacional ha d'existir un responsable del manteniment del sistema.

3.7 Aspectes legals i ètics dels SEM

Tots els autors coincideixen que un sistema d'ajuda a les decisions clíniques és, tan sols, una eina informàtica més, en la qual el metge es pot recolzar per obtenir consell o ajuda. La *Food and Drug Administration* (FDA) americana ha assenyalat que els SEM no estan subjectes a la legislació vigent, sempre que sigui un professional amb la formació i titulació adequada qui prengui la decisió final respecte al maneig del pacient. En canvi, els sistemes electrònics de monitorització com els desfibriladors implantables, que poden actuar directament davant d'un problema i els programes que controlen tractaments, com les bombes d'infusió i els respiradors, estan subjectes a la normativa de la FDA.

Miller i de Dombal [*Miller RA, 1985; de Dombal, 1987*] han realitzat una àmplia revisió dels aspectes ètics i legals dels sistemes experts mèdics.

Considerats globalment, els errors que es cometen quan s'utilitza un SEM són els següents:

1. Error del metge en obtenir les dades del pacient.
2. Error de transcripció d'aquestes dades.
3. Errors del programa informàtic.
4. Deficiències en el funcionament de l'ordinador.
5. Errors en la interpretació del metge dels resultats del sistema.
6. Aplicació dels resultats del sistema en un context inadequat.

De la mateixa manera que no és realista exigir que un metge arribi sempre a una conclusió correcta sota qualsevol circumstància, tampoc es pot exigir que el sistema expert ofereixi sempre un resultat correcte. En relació a la responsabilitat del metge que, havent utilitzat un sistema expert, no segueixi els consells oferts pel sistema i s'equivoqui, els precedents suggereixen que el metge només tindrà responsabilitat legal quan l'ús de sistemes de consulta constitueixi un estàndard d'atenció mèdica en la comunitat on exerceixi la seva professió.

3.8 Situació de TERÀP-IA entre els SEM

Entre els anys 1985 i 1989, a l'Institut d'Investigació en Intel·ligència Artificial (IIIA) del Consell Superior d'Investigacions Científiques (CSIC) es va realitzar amb l'entorn de programació MILORD [*Sierra, 1989*], el sistema expert PNEUMON-IA [*Verdaguer, 1989*]. Inicialment, quan es va plantejar la realització de PNEUMON-IA es va enfocar per a l'ajut en l'orientació diagnòstica i terapèutica de les pneumònies. El projecte va

resultar més difícil de portar a la pràctica del que inicialment semblava, motiu pel qual llavors només es va desenvolupar i avaluar la part d'orientació diagnòstica de les pneumònies i la part d'orientació terapèutica va quedar per desenvolupar.

L'acceptació de MILORD i de les aplicacions realitzades amb aquesta eina, tant en el domini de la medicina, com en altres, va conduir al desenvolupament, a partir de l'any 1990, d'una extensió de MILORD, MILORD II [Puyol, 1994]. Amb aquest nou entorn de programació s'ha desenvolupat TERÀP-IA, sistema expert d'ajuda al tractament antibiòtic i la indicació d'hospitalització de les pneumònies que es pot relacionar amb el d'orientació diagnòstica.

Dins dels sistemes experts mèdics TERÀP-IA se situa com un SE d'ajuda al tractament d'una malaltia infecciosa. TERÀP-IA és una aplicació que pretén millorar la utilització dels antibiòtics en els pacients amb pneumònia i ajudar a decidir si cal hospitalitzar al malalt. Per aconsellar una teràpia antimicrobiana adequada el sistema utilitza dades del pacient, de la infecció, resultats analítics i radiològics i informació respecte als antibiòtics. Quan existeix un diagnòstic cert, TERÀP-IA aconsella el tractament antibiòtic del microorganisme del diagnòstic. Quan no existeix un diagnòstic cert, que és la situació més freqüent quan s'ha de decidir el tractament d'una pneumònia, TERÀP-IA aconsella el tractament antibiòtic empíric del conjunt de microorganismes del diagnòstic. Aquest conjunt de microorganismes del diagnòstic es pot obtenir de l'usuari del sistema expert o del sistema expert PNEUMON-IA [Verdaguer, 1989].

El desenvolupament d'un sistema expert mèdic pot tenir diferents objectius que, en aquest treball, es poden agrupar en dues classes:

1. El disseny d'una arquitectura útil per a la construcció de sistemes d'ajuda al tractament antibiòtic de les malalties infeccioses.

El punt de partida d'un sistema basat en el coneixement consisteix a capturar el coneixement i l'experiència de l'expert per informatitzar-los. Aquest procés d'adquisició del coneixement és complex. Una de les causes de la seva complexitat és l'absència d'una metodologia per conceptualitzar i estructurar el coneixement i l'experiència. Per aquest motiu, abans d'implementar TERÀP-IA, s'ha realitzat un treball de conceptualització i estructuració del coneixement i s'ha obtingut una estructura conceptual general que, no és específica de l'aplicació, sinó que pot ser útil per a la construcció de sistemes d'ajuda al tractament d'altres malalties infeccioses. Aquest treball de conceptualització i estructuració del coneixement està basat en la teoria del *knowledge level*, més concretament, en una aproximació a la representació del coneixement efectuada per Steels [Steels, 1990]. Aquest autor estudia els components de l'expertesa i els classifica bàsicament en tres conceptes:

models del domini, mètodes i tasques (vegeu al capítol 2, l'apartat 2.7.1.4). En el capítol 4 s'explica com s'han utilitzat alguns d'aquests conceptes per dissenyar una arquitectura que pugui ser útil per implementar SE d'ajuda al tractament de diferents malalties infeccioses.

2. La construcció d'una aplicació per aconsellar el tractament antibiòtic i la indicació d'hospitalització de les pneumònies adquirides a la comunitat.

En l'aplicació, dissenyada per aconsellar el tractament i la indicació d'hospitalització de les pneumònies, el coneixement s'ha representat en forma de regles d'inferència. El sistema té capacitat d'explicar els seus raonaments i deduccions, pot manipular la incertesa i es pot adaptar al tractament de la informació incompleta. S'ha intentat que la relació del sistema amb l'usuari sigui interactiva i que, per obtenir les dades dels pacients, es segueixi un ordre semblant al que s'utilitza habitualment quan es realitza una història clínica. S'ha posat un especial èmfasi en la validació del sistema, intentant comprovar si els seus resultats són comparables als obtinguts per diferents metges experts

4 Descripció d'una arquitectura per implementar SE de tractament de les infeccions

Tot i que fa dues dècades que s'utilitzen sistemes basats en el coneixement per a la resolució de problemes, trobar la manera de capturar el coneixement de l'expert per representar-lo segueix suposant un gran esforç.

Al llarg del capítol 2 s'han mostrat diverses aproximacions metodològiques per modelitzar el coneixement i els mecanismes de raonament dels experts basades en la teoria del *knowledge level* [Newell, 1982] com, per exemple, la definició de tasca genèrica i tasca estructural formulada per Chandrasekaran [Chandrasekaran, 1983], el *Model-Construction Perspective* desenvolupat per Clancey [Clancey, 1986], la identificació dels components de l'expertesa proposada per Steels [Steels, 1990] i el projecte KADS [Wielinga, 1992].

Totes aquestes aproximacions metodològiques recomanen que, abans d'implementar una base de coneixements per resoldre un problema, s'efectuï una descripció del problema a un nivell abstracte (*knowledge level*) per tal d'identificar, per una banda, el coneixement i les estratègies de raonament que els experts utilitzen per resoldre el problema i, per l'altra, les tasques que els experts duen a terme per solucionar-lo.

Aquest capítol es centra en la presentació d'una estructura conceptual de tractament de les infeccions basada en la teoria del *knowledge level*.

En aquesta estructura s'hi identifica el tipus de coneixement que els experts utilitzen quan han de decidir un tractament antibiòtic i s'hi descriuen les tasques que els experts realitzen per seleccionar el tractament antibiòtic més adequat.

Quant als conceptes que representen el coneixement del domini, estan relacionats amb el coneixement de tots els factors que s'han de tenir en compte al prescriure un tractament antibiòtic. Alguns d'aquests factors són dependents del pacient, altres són dependents de l'antimicrobià. Hi ha factors com, per exemple, l'al·lèrgia a la penicil·lina que són generals i no depenen del tipus d'infecció, altres, com per exemple, l'existència de criteris de resistència de l'*Streptococcus pneumoniae* a la penicil·lina, són específics i depenen del tipus d'infecció. Quant a les tasques que es realitzen quan s'ha de decidir el tractament d'una infecció el seu objectiu és adequar els antibiòtics que són actius per al tractament de la infecció a les característiques del pacient i seleccionar els millors antibiòtics per al pacient. Aquestes tasques, que estan basades en els principis generals

d'administració dels antimicrobians, poden ser generals i aplicar-se al tractament de diferents infeccions, o específiques i dependents del tipus d'infecció.

L'estructura conceptual que es proposa pot utilitzar-se per implementar sistemes experts de tractament d'infeccions causades per un sol microorganisme i sistemes experts de tractament d'infeccions causades per conjunts de microorganismes i s'ha utilitzat, tal com ja s'ha descrit en treballs previs [Barrufet, 1998] i com es veurà al capítol 5, per desenvolupar la tasca de tractament de les pneumònies de TERÀP-IA.

Els continguts del capítol són els següents: primer es revisen els principis bàsics del tractament de les infeccions. A continuació es descriu la conceptualització i l'estructuració d'un sistema expert de tractament de les infeccions. S'expliquen els conceptes que s'han utilitzat per representar el coneixement del domini i les tasques que s'han modulats per aconseguir uns determinats objectius. Finalment es descriu la implementació d'una arquitectura per al tractament de les infeccions i el seu desenvolupament amb MILORD II.

4.1 Tractament de les malalties infeccioses

Les malalties infeccioses han influenciat profundament el curs de la història humana. La pesta va canviar l'estructura social de l'Europa Medieval. Els resultats de campanyes militars van ésser alterats per malalties com la còlera, la sífilis i el tifus.

Si bé el progrés de la Medicina i la Salut Pública han disminuït el risc de contraure malalties infeccioses, algunes infeccions encara constitueixen una patologia freqüent tant a la comunitat com als individus ingressats als hospitals, sobretot si pateixen malalties debilitants.

Les infeccions més freqüents a la comunitat són les que afecten al tracte respiratori, urinari, les malalties de transmissió sexual, diarrees agudes i infeccions cutànies. Altres malalties menys freqüents, però més greus, són les meningitis, endocarditis i septicèmies. La tuberculosi pulmonar i, en alguns països, el paludisme són també malalties freqüents. A més, en l'última dècada, el virus de la immunodeficiència humana (VIH), responsable de la síndrome de la immunodeficiència humana, s'ha convertit en la primera causa de morbiditat i mortalitat per infecció en els països en vies de desenvolupament.

Les infeccions més freqüents en els hospitals són les respiratòries i les del tracte urinari. En moltes ocasions aquestes infeccions es produeixen en persones afectes de processos debilitants i estan causades per microorganismes més resistents als antibiòtics.

Les infeccions es defineixen com la multiplicació de microbis (virus, bacteries, fongs, protozous i paràsits) en els teixits de la persona infectada. Alguns microbis causen infecció per producció de toxines com, per exemple, el *Clostridium botulinum*. La persona infectada pot estar o no, simptomàtica. Tant si la infecció és clínicament simptomàtica, com si no ho és, el seu resultat final és un dels següents:

1. Eradicació del microorganisme (guariment).
2. Infecció crònica.
3. Eliminació perllongada del microorganisme (estat de portador).
4. Latència del microorganisme en els teixits de l'hoste.

Moltes malalties infeccioses es poden tractar i curar, però és important fer un diagnòstic etiològic acurat i instaurar ràpidament un tractament antibiòtic adequat. En les infeccions agudes com les meningitis, les pneumònies i les sepsis, la instauració ràpida d'un tractament antibiòtic adequat pot salvar la vida del pacient i per tant s'ha d'establir un diagnòstic de presumpció abans de conèixer el diagnòstic etiològic definitiu. Aquest diagnòstic de presumpció s'ha de basar en la història clínica, examen físic, dades epidemiològiques i tècniques microbiològiques ràpides. El tractament antibiòtic ha de ser actiu enfront tots els presumptes agents etiològics i s'ha de reavaluar quan es tingui una informació més definitiva.

L'elecció d'aquest tractament antibiòtic, tant si és empíric com dirigit pel coneixement de l'agent causal de la infecció, s'ha de fonamentar en els principis bàsics del tractament antibiòtic que es descriuen a continuació.

4.1.1 Principis bàsics del tractament antibiòtic

La utilització de fàrmacs efectius per al tractament de les infeccions, que és un dels avenços més importants de la medicina moderna, va començar l'any 1936 amb el descobriment de les sulfamides i, posteriorment, de la penicil·lina i l'estreptomina l'any 1940 [Moellering, 1990].

Des de llavors, fins a l'actualitat, s'han anat definint quins són els principals factors que s'han de considerar en l'elecció d'un agent antimicrobià i que es poden dividir en dos grans grups:

1. Factors dependents del pacient.
2. Factors dependents de l'agent antimicrobià.

4.1.1.1 Factors dependents del pacient

Els factors dependents del pacient que condicionen l'elecció d'un antibiòtic són l'edat, l'embaràs, algunes malalties cròniques com la insuficiència renal i la insuficiència hepàtica i determinades anormalitats genètiques o metabòliques. Un altre factor, que també depèn del malalt, és la via d'administració del fàrmac, que està determinada, fonamentalment, per la gravetat.

1. L'edat del malalt és una de les condicions que més afecta l'elecció dels antibiòtics. L'edat avançada comporta el deteriorament de nombrosos processos fisiològics, entre els quals s'inclou la funció renal. En una persona gran l'aclariment de la creatinina pot estar significativament reduït, fins i tot si té unes xifres d'urea o creatinina en sang normals. Per tant, en persones d'edat avançada, encara que no tinguin insuficiència renal, pot alterar-se l'eliminació renal d'alguns antibiòtics, per exemple els aminoglucòsids augmentant el seu risc de nefrotoxicitat i d'ototoxicitat.

Alguns efectes adversos són més freqüents en les persones grans. Un exemple és l'hepatotoxicitat de la isoniacida que, malgrat ser excepcional en persones fins als 20 anys, s'observa en un 2,3% dels pacients de més de 50 anys [Moellering, 1990]. També les reaccions al·lèrgiques s'observen amb més freqüència en els vells. El seu increment és degut a l'existència d'una major probabilitat d'exposició prèvia a l'antibiòtic i per tant de sensibilització prèvia.

Determinats antibiòtics, com les tetraciclins i les fluoroquinolones, no es poden administrar als nadons o als nens petits. Les tetraciclins tenen afinitat per fixar-se en les dents i per aquest motiu no s'han de prescriure en nens de menys de 8 anys [Moellering, 1990]. Les fluoroquinolones es fixen en els cartílags de creixement i la seva administració està contraindicada abans de la pubertat [Neu, 1989].

2. L'embaràs és una altra condició que afecta l'elecció dels antimicrobians. Tots els antibiòtics travessen la barrera placentària i, per tant, el fetus està directament exposat als efectes adversos dels fàrmacs. Les tetraciclins estan contraindicades en l'embaràs perquè produeixen decoloració, displàsies dentals i inhibició del creixement dels ossos en el fetus. Les sulfamides s'han d'utilitzar amb precaució durant tot l'embaràs i estan contraindicades al final de la gestació, perquè augmenten el risc de *kernicterus* i causen hemòlisi en els nadons amb dèficit de glucosa-6-fosfat deshidrogenasa (G6PD). Altres agents com les penicil·lins i les cefalosporines són probablement segurs [Anonymus, 1987; Wise 1987].

3. *Factors metabòlics.* L'existència de determinades *anormalitats genètiques o metabòliques* també s'ha de tenir en compte quan es prescriu un tractament antibiòtic.

La rapidesa amb la qual la isoniacida és conjugada i biològicament inactivada en el fetge està determinada genèticament. Alguns estudis suggereixen que la polineuritis produïda per isoniacida és més freqüent en els acetiladors lents de la isoniacida. Determinats antibiòtics, com les sulfamides, causen hemòlisi en persones amb dèficit de glucosa-6-fosfat deshidrogenasa (G6PD) [Markowitz, 1987].

4. *Malalties cròniques associades.* L'alteració de la funció renal o hepàtica dels pacients té molta importància en l'elecció dels antimicrobians, sobretot quan s'han d'administrar en dosis altes.

Els pacients amb insuficiència renal poden prendre quasi tots els antibiòtics, ajustant les dosis perquè no s'acumulin nivells tòxics. Uns antibiòtics contraindicats en la insuficiència renal són les tetraciclins, ja que nivells alts d'aquests fàrmacs en sang poden empitjorar la urèmia [Standiford, 1990].

L'alteració de la funció hepàtica té uns efectes complexos en la farmacocinètica dels antimicrobians. L'efecte de les hepatopaties en l'eliminació dels antibiòtics varia segons la gravetat de la malaltia hepàtica i és sovint imprevisible. Alguns antibiòtics com la clindamicina o l'eritromicina que s'eliminen, fonamentalment, per la bilis, s'han d'utilitzar amb cura en malalts amb alteració de la funció hepàtica [Davey, 1988; Tschida, 1995].

5. *Via d'administració.* La via d'administració dels antibiòtics la determina, fonamentalment, la gravetat del pacient. En general, les infeccions greus es tracten per via parenteral i les infeccions lleus per via oral. En els darrers anys s'han obtingut fàrmacs molt actius per via oral i amb una vida mitjana més llarga que permet una administració menys freqüent. Alguns estudis suggereixen que alguns antimicrobians administrats per via oral poden ser igual d'eficaços que si s'administren per via parenteral [Craig, 1995]. Gran part dels bons resultats obtinguts amb la via oral són deguts a una millor farmacocinètica i una millor activitat antibacteriana de les fluoroquinolones i de les noves cefalosporines. Amb alguns d'aquests productes s'obtenen les mateixes concentracions de fàrmac per via oral que per via parenteral. Un dels principals avantatges de l'administració dels antibiòtics per via oral és el seu menor cost.

Tal com es veurà més endavant, en l'apartat 4.2, els factors del pacient són dades necessàries per decidir el tractament antibiòtic. Alguns d'aquests factors constitueixen restriccions o filtres dels possibles antibiòtics actius per al tractament d'una infecció.

4.1.1.2 Factors dependents de l'antibiòtic

Els principals factors dependents de l'antibiòtic que s'han de considerar a l'hora de decidir el tractament d'una infecció són l'activitat antimicrobiana, les resistències bacterianes, les reaccions adverses, les interaccions farmacològiques entre l'antibiòtic i altres medicaments administrats simultàniament i el seu cost.

1. *Activitat antimicrobiana*. S'han de triar fàrmacs que siguin actius davant els agents patògens identificats o sospitats i que tinguin capacitat d'assolir concentracions suficients en el lloc d'infecció. En general, tots els antibiòtics actuen per mecanismes específics d'unió en un determinat lloc de la bactèria i per interrupció d'alguna de les seves funcions normals. El mecanisme específic pel qual els antibiòtics causen la mort de les bactèries, és diferent per a cadascun dels diferents grups d'antimicrobians. Els antibiòtics betalactàmics bloquegen l'activitat transpeptidasa de les proteïnes fixadores de penicil·lina de la paret bacteriana. Les fluoroquinolones actuen inhibint la girasa del DNA bacterià.

Per actuar davant els microorganismes patògens és necessari que els antimicrobians arribin a la paret bacteriana, entrin dins la bactèria en concentracions suficientment altes, arribin als llocs específics d'unió de la bactèria i tinguin afinitat per aquests llocs específics d'unió. El temps de permanència en els llocs d'unió ha de ser suficientment llarg per interrompre algunes funcions cel·lulars essencials i causar la mort del microorganisme. Aquest procés es denomina *activitat microbiològica* dels antibiòtics.

La influència de l'organisme en la biotransformació o *farmacocinètica* dels antimicrobians és molt important per eradicar les infeccions, ja que és la farmacocinètica dels antibiòtics en l'organisme la que determina, tant la forma en que els agents antimicrobians entren en contacte amb les bactèries, com el temps de permanència dels antimicrobians en els llocs d'unió dels microorganismes. L'*activitat microbiològica* i la *farmacocinètica* dels antibiòtics en l'organisme són les que determinen la *farmacodinàmica antimicrobiana* i la mort de les bactèries. (vegeu la figura 4.1).

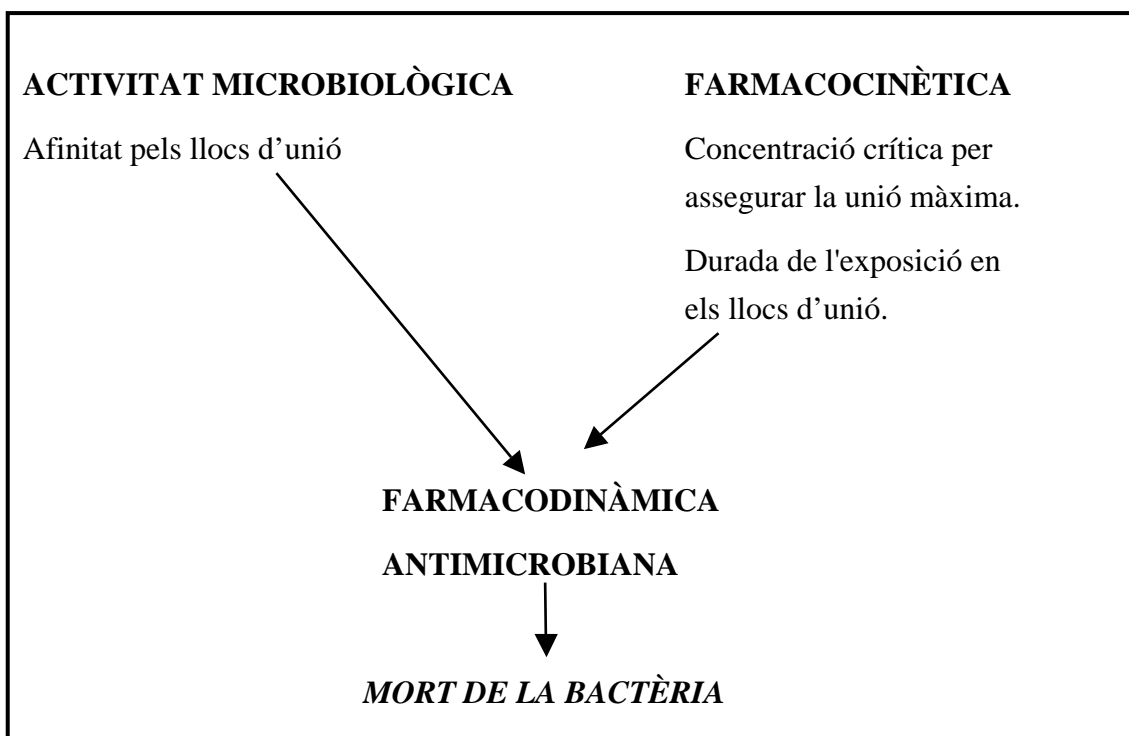


Figura 4.1. Integració de l'activitat microbiològica i la farmacocinètica [Nightingale, 1994].

La farmacocinètica dels antimicrobians depèn de l'absorció de l'antibiòtic, la seva unió a les proteïnes plasmàtiques, el seu volum de distribució, és a dir, la quantitat de fàrmac que es distribueix als teixits, el seu metabolisme i la seva eliminació.

En l'actualitat es disposa de molta informació respecte a la farmacocinètica dels antimicrobians, però en canvi, no es coneixen tant bé quines són les formes d'administració dels antibiòtics amb les quals s'aconsegueixen els màxims efectes i la mínima toxicitat [Lietzman 1990; Nicolau 1995]. Com ja hem vist anteriorment (figura 4.1) la farmacodinàmica dels antibiòtics representa la integració de la seva activitat microbiològica i les seves característiques farmacocinètiques.

L'activitat antimicrobiana pot ser independent de la concentració de l'antibiòtic o dependre d'ella. L'activitat antimicrobiana que depèn de la concentració de l'antibiòtic es pot mesurar mitjançant dos paràmetres microbiològics: la *concentració inhibidòria mínima (CIM)*, que és la menor concentració de l'antibiòtic capaç d'inhibir el creixement de 10^5 bactèries en 1 ml de mitjà de cultiu després de 18 hores d'incubació i la *concentració bactericida mínima (CBM)*, que és la menor concentració de l'antibiòtic capaç de matar a 10^5 bactèries en 1 ml de mitjà de cultiu després de 18 hores

d'incubació. La mort d'una bactèria com a conseqüència de la seva exposició a un antibiòtic pot ser independent de la concentració de l'antibiòtic o dependre d'ella. Els antibiòtics betalactàmics inhibeixen el creixement de la paret cel·lular dels cocos grampositius i causen la mort de la bactèria, fins i tot, quan la concentració entre dosis està per sota de la CIM. Amb aquests microorganismes i agents, el metge no necessita mantenir el nivell dels antibiòtics per damunt de la CIM durant tot l'interval entre dosis. Quan les bactèries són bacils gramnegatius, el comportament dels antibiòtics betalactàmics és diferent i el creixement bacterià comença tant aviat com la concentració de l'antibiòtic baixa per sota de la CIM. Per tant, per tractar les infeccions per bacils gramnegatius, s'han de mantenir sempre concentracions d'antibiòtics betalactàmics per sobre de la CIM durant tot l'interval entre dosis.

El coneixement de la farmacocinètica i la farmacodinàmica serveix per planificar règims terapèutics amb els quals el fàrmac té la màxima capacitat bactericida i els mínims efectes adversos. Un exemple de l'intent d'aprofitar al màxim la capacitat bactericida d'un antibiòtic i disminuir la seva toxicitat és l'administració dels aminoglucòsids en dosi única diària. Els estudis efectuats en animals i en humans suggereixen que una dosi única diària d'aminoglucòsids és igual d'eficaç que les dosis fraccionades i disminueix la nefrotoxicitat i l'ototoxicitat d'aquest grup de fàrmacs [Rello, 1997].

2. *Resistències bacterianes.* La resistència de les bactèries als antibiòtics està determinada per canvis genètics que es produeixen per mutació dels gens que codifiquen les diferents estructures *diana* dels microorganismes, o per adquisició de material genètic condicionant de resistència, procedent d'altres bactèries. Existeixen diferents mecanismes de resistència dels antibiòtics a les bactèries entre els quals destaquen els següents:

- Producció d'enzims inactivants: Hi ha diferents tipus d'enzims inactivants. Els més importants són les betalactamases, que trenquen, per hidròlisi, l'anell dels antibiòtics betalactàmics. Les betalactamases poden ser *constitutives*, és a dir, que estan sempre presents en més o menys quantitat o, *induibles* produint-se només en presència d'un antibiòtic betalactàmic que actua com a inductor. Hi ha nombroses betalactamases codificades per gens cromosòmics (*cromosòmiques*) o per gens transferibles localitzats en plàsmids (*plasmídiques*). Els plàsmids són elements genètics extracromosòmics formats per DNA bicatenari.

- Alteracions de les proteïnes *diana* de la paret bacteriana (PBP), amb disminució de l'afinitat per l'antibiòtic. És un mecanisme de resistència als antibiòtics betalactàmics.
- Alteracions de la permeabilitat de la paret cel·lular. Habitualment la resistència es produeix per disminució de la permeabilitat de la paret bacteriana que dificulta la penetració d'una quantitat suficient d'antibiòtic.
- Modificació enzimàtica mitjançant enzims modificadors que són codificats per gens localitzats en plàsmids o en el cromosoma. És el mecanisme de resistència més freqüent dels aminoglucòsids.
- Alteracions en el transport actiu de l'antibiòtic a l'interior de la bactèria.
- Alteració dels ribosomes per mutacions cromosòmiques o modificacions per plàsmids. La modificació del ribosoma bacterià per plàsmids és el mecanisme més freqüent de resistència als macròlids.
- Mutacions en el gen que codifica el DNA girasa. És el mecanisme de resistència més freqüent de les fluoroquinolones.

En els últims anys s'ha observat un increment progressiu de les resistències bacterianes als antibiòtics. Els dos factors que condicionen aquest augment progressiu de les resistències bacterianes són: la utilització d'antibiòtics d'ampli espectre que afavoreixen la selecció de microorganismes resistents i l'ús excessiu dels antibiòtics, sobretot, en situacions en què no són necessaris. Un exemple de l'increment progressiu de les resistències bacterianes associat a l'ús indiscriminat d'una classe d'antibiòtics és la resistència bacteriana a les fluoroquinolones. La utilització indiscriminada de fluoroquinolones en la pràctica clínica ha fet que la incidència de resistències de les bactèries a aquest grup d'antimicrobians, inicialment quasi anecdòtica, vagi augmentant progressivament al llarg dels anys [Giner, 1996].

3. *Reaccions adverses.* Amb l'ús progressivament creixent d'antibiòtics s'han incrementat les seves reaccions adverses. Segons un estudi publicat per Caldwell i Leighton [Caldwell, 1974] el 5% dels pacients hospitalitzats tractats amb antibiòtics experimenten durant el tractament alguna reacció adversa. Aquestes reaccions adverses poden variar des de les lleus, fins a les greus que poden ser causa d'incapacitat o mort. Els efectes adversos poden ser generals per a cada classe d'antimicrobians, com la nefrotoxicitat dels aminoglucòsids, o específics d'un determinat antibiòtic, com la eosinofília produïda per aztreonam [Ma, 1995]. Abans de decidir l'administració d'un antimicrobià és important conèixer els seus efectes adversos més freqüents. Si és

possible, és preferible triar productes que tinguin pocs efectes secundaris i que no tinguin efectes secundaris seriosos.

Les reaccions al·lèrgiques, probablement, constitueixen menys del 25% de totes les reaccions adverses dels antibiòtics. En moltes ocasions és difícil saber si un pacient és realment al·lèrgic a un medicament. Una vegada que una reacció causada per un fàrmac s'ha classificat com una reacció d'hipersensibilitat convé no tornar a utilitzar aquest fàrmac o aquesta classe de fàrmacs [Segreti, 1995].

4. *Interaccions medicamentoses.* Al prescriure un antibiòtic és important conèixer les seves interaccions medicamentoses amb altres fàrmacs administrats simultàniament.

La teofil·lina és un fàrmac que s'utilitza amb molta freqüència en els pacients amb malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC) i que té un marge terapèutic molt estret (10-20 mcg/ml). Per aquest motiu, els seus nivells sèrics s'han de monitoritzar de forma sistemàtica. La toxicitat de la teofil·lina afecta preferentment als sistemes gastrointestinal, cardiovascular i sistema nerviós central. Encara que alguns malalts presenten efectes adversos amb concentracions sèriques de teofil·lina dins els marges terapèutics, aquests són més freqüents i més greus quan les concentracions de teofil·lina en plasma són altes. Així, quan les concentracions de teofil·lina en plasma superen els 30-40 mcg/ml es pot produir toxicitat cardíaca o neurològica greu i potencialment letal.

Un 90% de la dosi de teofil·lina que s'administra, s'elimina de l'organisme per metabolització hepàtica. Els nivells plasmàtics de teofil·lina poden incrementar-se per l'administració simultània de fàrmacs capaços d'inhibir el seu metabolisme i, per tant, disminuir la seva eliminació. Qualsevol medicament que disminueix més d'un 25% l'eliminació de la teofil·lina produeix una interacció amb significació clínica. La importància clínica de la interacció depèn de la intensitat amb que disminueix l'eliminació de la teofil·lina i de la concentració sèrica del fàrmac abans de la interacció.

Els antibiòtics del grup de les fluoroquinolones i els macròlids inhibeixen el metabolisme hepàtic de la teofil·lina. Dins el grup de les fluoroquinolones els diferents productes produeixen diferents graus d'inhibició. La ciprofloxacina causa un descens del 25% en l'eliminació de la teofil·lina. En canvi, l'ofloxacina té molt poc efecte sobre el metabolisme de la teofil·lina. Per evitar una intoxicació per teofil·lina, en pacients que han de començar un tractament amb fluoroquinolones, és convenient utilitzar una fluoroquinolona que no tingui una interacció amb significació clínica o bé, si s'administren conjuntament ciprofloxacina i teofil·lina, reduir la dosi de teofil·lina en un 25% i controlar els seus nivells sèrics [Martinez, 1992]. Dins el grup dels macròlids la interacció farmacològica més freqüentment descrita és la de l'eritromicina amb la

teofil·lina. L'administració conjunta d'aquests dos fàrmacs incrementa els nivells plasmàtics de la teofil·lina i es pot produir sobredosificació.

La importància de les interaccions medicamentoses, al prescriure un tractament antibiòtic, depèn de la malaltia que s'ha de tractar. En algunes infeccions com, per exemple, la síndrome de la immunodeficiència humana les interaccions medicamentoses són fonamentals per decidir el tractament, ja que els fàrmacs que s'han d'utilitzar s'associen a nombroses interaccions medicamentoses, clínicament significatives, que poden limitar l'eficàcia del tractament i ocasionar que medicaments administrats simultàniament causin efectes tòxics greus. En canvi, en les pneumònies les interaccions medicamentoses són poc importants ja que els antibiòtics que s'han d'utilitzar s'associen a poques interaccions medicamentoses clínicament significatives.

5. *Cost.* El cost és un altre aspecte important que cal considerar al prescriure un tractament antibiòtic. A l'analitzar els costos dels antimicrobians s'han de valorar, a més del preu d'adquisició, els costos addicionals derivats de la seva toxicitat. Un exemple representatiu el constitueixen els aminoglucòsids, dels quals la gentamicina té un cost d'adquisició inferior al de la tobramicina i de l'amikacina. La principal diferència entre la tobramicina i la gentamicina és la major toxicitat de la segona. Per valorar correctament el cost dels dos fàrmacs s'ha de calcular quin estalvi suposa seleccionar la gentamicina en funció del seu menor preu d'adquisició enfront dels costos addicionals derivats de la seva nefrotoxicitat [Calvo, 1990].

Un factor que influeix molt en els costos dels antimicrobians és la substitució de fàrmacs antics per altres més nous i més cars. Molts dels nous antimicrobians són molt similars o equivalents als que ja existeixen. Alguns tenen una millor cobertura i, en general, tots tenen millors característiques farmacocinètiques o de toxicitat a canvi d'uns costos superiors. Els avantatges farmacocinètics i de toxicitat poden justificar la utilització de nous antimicrobians d'espectre antibacterià equivalent a altres ja existents, però cal tenir en compte que les activitats de promoció són agressives i que alguns avantatges poden ser poc rellevants o estar poc documentats. Per tant, quan es disposi d'antibiòtics terapèuticament equivalents, s'han d'utilitzar els de menor cost. En els casos en que els avantatges farmacocinètics o de toxicitat siguin rellevants, caldrà valorar la relació cost benefici dels dos productes abans de decidir quin és més convenient d'administrar.

6. *Altres consideracions.* Altres aspectes que cal considerar abans de prescriure un tractament antibiòtic són els següents:

- És preferible indicar productes de fàcil administració, ja que les pautes amb menys nombre de dosis al dia faciliten l'acompliment de la medicació.
- És millor la monoteràpia que el tractament combinat. La monoteràpia escollida acuradament pot estalviar costos i disminuir el risc d'efectes adversos [Moellering, 1990].
- És millor utilitzar fàrmacs amb un espectre d'activitat reduït. La prescripció empírica de nous agents antimicrobians per aconseguir un major espectre d'activitat, solament incrementa els costos de la teràpia sense cap benefici clar [Calvo, 1990].

Tal com s'explicarà seguidament, en l'apartat 4.2, els factors dependents dels agents antimicrobians constitueixen el coneixement farmacològic dels antibiòtics. Alguns d'aquests factors, poden considerar-se restriccions o filtres dels possibles tractaments antibiòtics útils per al tractament d'una infecció.

4.2 Conceptualització i estructuració d'un SE de tractament de les infeccions

Les aproximacions metodològiques per a la construcció de bases de coneixements basades en la teoria del nivell de coneixement recomanen identificar un nivell abstracte de representació del problema, tant des del punt de vista dels conceptes que representen el coneixement del domini, com de les tasques que es duen a terme per resoldre el problema i identificar tasques que puguin ser acomplertes per estratègies genèriques de resolució de problemes aplicables a diferents tipus de coneixements.

En els apartats següents veurem com s'ha utilitzat la teoria del KL en el domini del tractament de les infeccions.

4.2.1 Models que representen el coneixement del domini

Els conceptes que s'utilitzen per seleccionar el tractament antibiòtic més adequat d'una infecció estan relacionats amb el coneixement farmacològic dels antibiòtics que són actius per al tractament de la infecció i el coneixement de determinades dades del pacient.

Considerem *coneixement farmacològic* el coneixement de la classificació dels antibiòtics segons el seu grup farmacològic, el seu espectre antibacterià, els mecanismes de resistència dels microorganismes, les característiques farmacocinètiques i

farmacodinàmiques, la via d'administració, la toxicitat, les interaccions medicamentoses, la posologia i el cost.

Considerem *dades del pacient* el coneixement de tots els factors de pacient que son necessaris per deduir el millor tractament antibiòtic.

4.2.1.1 Coneixement farmacològic

Els antibiòtics, agents antivírics i agents antifúngics són productes farmacològics que tenen acció antimicrobiana. Segons la seva estructura química pertanyen a diferents grups farmacològics. Per exemple, els antibiòtics betalactàmics són un grup d'antimicrobians que inclouen totes les molècules que tenen en la seva estructura un anell betalactàmic. Les penicil·lines són un subgrup d'antibiòtics betalactàmics, derivats acetilats de l'àcid 6-aminopenicil·lànic, i l'amoxicil·lina és una penicil·lina.

Generalment els productes d'un mateix grup farmacològic tenen una activitat antimicrobiana similar, comparteixen els mateixos mecanismes de resistència i tenen una toxicitat semblant, però tenen diferències importants quant a característiques farmacocinètiques, via d'administració, interaccions medicamentoses, posologia i cost.

En l'arquitectura dissenyada per construir SE de tractament de les infeccions, que es mostra a la figura 4.2, s'utilitzen els conceptes següents:

Un *grup d'antimicrobians* correspon a tots els antibiòtics, agents antivírics o antifúngics de la mateixa classe o grup. Per exemple, les *penicil·lines* constitueixen un grup d'antimicrobians. Aquest grup d'antimicrobians a la vegada pot formar part d'una classe o grup més general, per exemple, els *antibiòtics betalactàmics*.

Un *antimicrobià* correspon a un determinat antibiòtic, agent antivíric o antifúngic d'una determinada classe o grup. Per exemple, la *penicil·lina G Na* és un antibiòtic del grup de les *penicil·lines*.

Un *tractament antibiòtic*, per a un microorganisme, és un conjunt d'antimicrobians útils per al tractament del microorganisme.

Un *tractament antibiòtic combinat* (*combinacions d'antimicrobians* a la figura 4.2) és el resultat del tractament conjunt de més d'un microorganisme. És un conjunt d'antimicrobians útils per al tractament dels presumptes microorganismes del diagnòstic.

El coneixement farmacològic s'estructura en *fets* i *relacions* entre els fets. Cada concepte és un *fet*. Per a cada fet es defineixen unes *relacions*.

Així, cada grup d'antimicrobians i cada antimicrobià útil per al tractament d'una infecció, es representa com un *fet* que té definides unes *relacions* que representen el coneixement farmacològic del grup d'antimicrobians o de l'antimicrobià.

Tots els *antimicrobians* tenen definida una relació *belongs to group*⁴ (*pertany*), que indica el grup farmacològic al qual pertanyen i permet establir una jerarquia de classificació entre ells.

L'exemple mostra com s'ha definit el concepte *Ciprofloxacina* a l'aplicació TERÀP-IA:

Cipro=

Name: "Ciprofloxacina 500-750 mg cada 12 hores OR o 200-400 mg cada 12 hores IV"

Relation: belongs_to antimicrobians/quinolones

Relation: espectre molt ampli

Relation: inclou_espectre_de cloxacil.lina

Relation: inclou_espectre_de vancomicina

Relation: inclou_espectre_de amoxicil.lina

.....

Relation: interacciona_amb teofil.lina

Relation: interacciona_amb antiàcids

Relation: belongs_to via d'administració parenteral

Relation: belongs_to via d'administració oral

Relation: ajustar_per anam/insuficiència_renal

El fet *cipro* (Ciprofloxacina 500-750 mg cada 12 hores OR o 200-400 mg cada 12 hores IV) és un antibiòtic que pertany al grup d'antimicrobians *quinolones*, té un espectre antibacterià *molt ampli* que inclou diferents antibiòtics, té interacció medicamentosa amb la *teofil.lina* i *alguns antiàcids*, es pot administrar per via *oral* i *parenteral* i cal ajustar la dosi en els malalts amb *insuficiència renal*.

4.2.1.2 Dades del pacient

El coneixement de determinades característiques del pacient serveix per deduir el millor tractament per al pacient.

La informació més important del pacient és el diagnòstic que pot consistir en un agent causal específic, quan es tracta una infecció d'etiologia coneguda, o bé en una llista de presumptes agents causals quan, en el moment de decidir el tractament antibiòtic, no es coneix quin és el microorganisme que causa la infecció.

Una altra informació rellevant són algunes dades generals del malalt (edat, sexe), els seus antecedents, l'examen físic, els resultats analítics i radiològics, l'existència de criteris de gravetat i complicacions de la infecció i tots els factors del malalt que

⁴ Les relacions *belongs to group* de l'actual codi de TERÀP-IA, que està escrit en una versió anterior de MILORD II, s'anomenen *belongs to* en l'última versió de MILORD II.

influencien en l'eficàcia i toxicitat del fàrmac.

Aquest coneixement es pot estructurar en grups de dades consistents. Per exemple l'embaràs, el temps d'embaràs i la lactància, són dades d'anamnesi específica per a dones. Els resultats analítics i radiològics són dades que s'utilitzen per avaluar la gravetat de la infecció.

4.3 Estructura conceptual

Com ja s'ha comentat abans en aquest capítol, el tractament de les infeccions pot ser empíric i basar-se en una llista de possibles microorganismes causals de la infecció, o pot estar dirigit pel coneixement precís del microorganisme causal i la seva sensibilitat antimicrobiana.

L'objectiu del tractament de les infeccions és trobar, en cada cas, el millor tractament antibiòtic de la infecció. Per aconseguir-ho, durant tot el procés de generar el tractament antibiòtic, s'ha de efectuar una valoració de l'adequació de cadascun dels possibles tractaments antibiòtics, fins a obtenir un conjunt de resultats finals que inclouen els millors tractaments antibiòtics per a cada cas.

En l'arquitectura dissenyada per implementar SE de tractament de les infeccions, que es descriu a continuació (vegeu la figura 4.2), i que s'ha utilitzat a TERÀP-IA per desenvolupar la tasca de tractament antibiòtic de les pneumònies (vegeu l'apartat 5.3.3), les recomanacions terapèutiques es divideixen en dos grups:

1. Tractament de cadascun dels microorganismes que causen una determinada infecció.
2. Tractament de conjunts d'hipòtesis etiològiques.

Inicialment, el sistema decideix, de manera independent, quin és el millor tractament per a cadascun dels microorganismes que poden causar la infecció i, posteriorment, combina aquests tractaments per obtenir el millor tractament del conjunt d'hipòtesis etiològiques que es consideren en cada cas.

L'estructura conceptual (vegeu la figura 4.2) té quatre parts:

1. Independentment del diagnòstic, i tenint en compte els factors dependents del pacient (vegeu l'apartat 4.1.1.1) que condicionen el tractament antibiòtic, el sistema determina tots els grups antibiòtics que és possible administrar al pacient.

Els factors dependents del pacient s'apliquen sobre grups d'antimicrobians perquè, en general, afecten per igual a tots els antimicrobians de la mateixa classe o grup i és

més senzill aplicar-los sobre grups d'antimicrobians, que sobre cadascun dels antimicrobians d'un grup.

Per exemple, la condició del pacient *al·lèrgia a la penicil·lina* s'aplica sobre el grup d'antibiòtics *penicil·lines*, no essent necessari aplicar-la sobre cada antibiòtic del grup de les penicil·lines perquè quan un pacient és al·lèrgic a la penicil·lina ho és a tots els antibiòtics del grup de les penicil·lines.

2. Tenint en compte les possibles hipòtesis etiològiques, un microorganisme o un conjunt de microorganismes, i el coneixement de l'espectre antibacterià dels antibiòtics i les resistències bacterianes (vegeu l'apartat 4.1.1.2), el sistema decideix quins són els grups d'antimicrobians i, de cada grup, quins són els antimicrobians més útils per als microorganismes del diagnòstic.

Imaginem un pacient amb una pneumònia per *Mycoplasma pneumoniae* que no presenta cap dels factors que condicionen l'elecció dels antibiòtics (vegeu l'apartat 4.1.1.1). Malgrat que el pacient no té contraindicació per a l'administració de cap grup d'antimicrobians, no tots els grups d'antimicrobians són útils per tractar una pneumònia per *Mycoplasma pneumoniae*, només ho són aquells que, en funció de l'espectre antibacterià i els mecanismes de resistència (vegeu l'apartat 4.1.1.2), són actius per al tractament del *Mycoplasma pneumoniae*, en aquest cas les *quinolones*, *tetraciclins* i *macròlids*. Amb aquesta informació el sistema decideix que poden administrar-se aquests tres grups d'antimicrobians i, de cada un d'aquests grups, determina quins són els antimicrobians més adequats per al tractament de la pneumònia per *Mycoplasma pneumoniae*.

3. Els antimicrobians útils per tractar cadascun dels microorganismes es combinen per obtenir un tractament (*combinacions d'antimicrobians*) adequat per a tots els microorganismes del diagnòstic d'un pacient concret.
4. La combinació d'antimicrobians es refina tenint en compte alguns dels factors dependents dels antibiòtics que s'han descrit a l'apartat 4.1.1.2 i que són, bàsicament, la toxicitat prèvia del fàrmac, les interaccions medicamentoses, l'especificitat, la posologia i el cost.

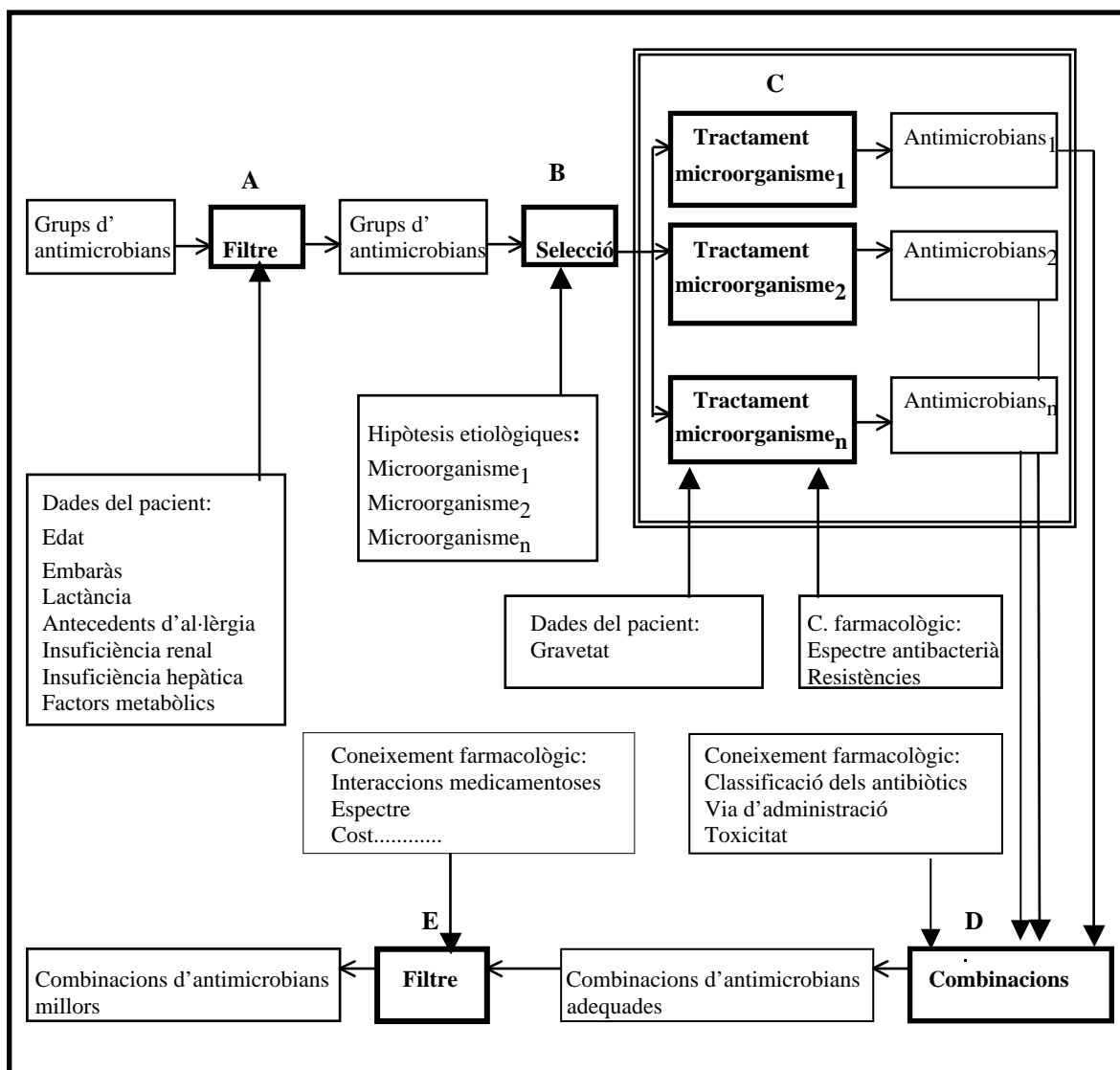


Figura 4.2. Arquitectura per implementar sistemes experts per al tractament de les infeccions.

4.4 Tasques

En la implementació de l'arquitectura per al tractament de les infeccions, la solució del problema s'ha modulada en una sèrie de tasques que es van realitzant consecutivament (vegeu a la figura 4.2 els quadres que tenen el text en negreta). Aquestes tasques són les següents:

1. *Filtre* (tasca A de la figura 4.2): el sistema comença considerant tots els grups d'antimicrobians que són actius per al tractament d'una determinada malaltia infecciosa. Aquests grups d'antimicrobians són *filtrats* (tasca A) considerant les

condicions del pacient que influeixen en l'elecció dels antimicrobians (vegeu l'apartat 4.1.1.1), és a dir, la tasca consisteix a trobar el grau d'adequació de cadascun dels grups d'antimicrobians al pacient.

Les condicions del pacient que influeixen en l'elecció dels antimicrobians tenen dos característiques importants:

- Afecten al tractament antibiòtic amb independència del microorganisme que es vol tractar. Així, per exemple, en una embarassada no es poden utilitzar fluoroquinolones perquè produeixen alteracions del cartílag de creixement en els nadons. Per aquest motiu, per al tractament d'una infecció en una embarassada les fluoroquinolones no s'han de considerar com una alternativa terapèutica vàlida, encara que siguin molt actives enfront l'agent etiològic de la infecció.
- Afecten per igual a tots els antimicrobians d'una determinada classe o grup. La contraindicació d'administrar penicil·lina a les persones que són al·lèrgiques a aquest fàrmac, afecta per igual a totes les penicil·lines.

Per això, les condicions del pacient s'apliquen sobre grups d'antimicrobians.

El resultat de la tasca de *filtrar* és l'adequació de cada grup d'antimicrobians al pacient concret. És independent de la malaltia que es vol tractar.

2. *Selecció* (tasca B de la figura 4.2): després, tenint en compte les hipòtesis etiològiques del pacient (una llista de possibles microorganismes causals), es generen, dinàmicament, per *selecció*, un conjunt de tasques de *tractament* (tasca C) una per a cada microorganisme que pot causar la infecció.
3. *Tractament* (tasca C de la figura 4.2): una vegada obtinguda l'adequació de cada grup d'antimicrobians al pacient (tasca A), cada tasca de *tractament* (tasca C) obté, per a cada microorganisme, el millor conjunt d'antimicrobians de cadascun dels grups d'antimicrobians filtrats. La tasca de *tractament* utilitza el coneixement farmacològic de l'espectre antibacterià i resistències dels microorganismes als antibiòtics i dades del pacient que poden ser generals com, per exemple, l'existència de trastorns en la deglució, que dificulten l'administració dels antibiòtics per via oral, o específiques d'una determinada infecció com, per exemple, la gravetat. El conjunt d'antimicrobians que s'obté constitueix el *tractament antibiòtic* per a un microorganisme.
4. *Combinació* (tasca D de la figura 4.2): el conjunt d'antimicrobians adequats per a cada microorganisme es *combinen* (tasca D). Les combinacions es realitzen

considerant criteris basats en el coneixement farmacològic dels antibiòtics, alguns dels quals són els següents:

- No es combinen antibiòtics del mateix grup farmacològic.
- No es combinen antibiòtics amb la mateixa activitat antimicrobiana.
- No es combinen antibiòtics amb toxicitat additiva.

5. *Filtre*: finalment s'aplica un nou *filtre* (tasca E de la figura 4.2), ara per ordenar els conjunts de combinacions d'antimicrobians, tenint en compte la seva toxicitat, interaccions medicamentoses, especificitat i cost, i d'aquesta manera s'obtenen, com a resultat final, els conjunts ordenats de combinacions d'antimicrobians més adequades per al tractament de cada pacient.

Quan existeix una única hipòtesi etiològica o, quan es coneix l'agent causal de la infecció, el segon *filtre* (tasca E) s'aplica després de la tasca de *tractament* (tasca C), per ordenar el conjunt d'antimicrobians obtingut per tractar el microorganisme, tenint en compte la seva toxicitat, interaccions medicamentoses, especificitat i cost.

El resultat final del procés és un conjunt, adequadament ordenat, de tractaments (*antimicrobians* o *combinacions d'antimicrobians*) per al tractament de la infecció en un pacient concret.

4.5 Implementació d'una arquitectura per al tractament de les infeccions

MILORD II és un entorn de programació per al disseny de sistemes basats en el coneixement amb el qual s'ha implementat l'arquitectura de la figura 4.2.

Quan es desenvolupa un sistema expert amb MILORD II els conceptes, estructurats en grups de dades consistents, i les tasques, es representen mitjançant mòduls.

4.5.1 Mòduls de coneixement farmacològic

Els mòduls que representen el coneixement farmacològic dels antibiòtics són el mòdul *Grups d'antimicrobians* i el mòdul *Antimicrobians*. En aquests mòduls es defineixen els diccionaris per a tots els grups d'antimicrobians i antimicrobians i les seves relacions.

El mòdul *Grups d'antimicrobians* té l'estructura següent:

Module *Grups_antimicrobians*=

Begin

Export grup₁, grup₂.....grup_n

.....

End

Cada grup d'antimicrobians definit en el diccionari del mòdul té declarada una relació *belongs to* (*pertany*) a un grup d'antimicrobians més ampli, quan aquest existeix.

El mòdul *Antimicrobians* conté el coneixement dels antimicrobians:

Module *Antimicrobians*=

Begin

Export antimicrobià₁, antimicrobià₂.....antimicrobià_n

.....

End

Cada antimicrobià definit en el diccionari del mòdul té declarada una relació *belongs to* (*pertany*) amb el seu grup farmacològic. També té declarades unes altres relacions que representen el coneixement farmacològic de l'espectre antibacterià de l'antimicrobià, via d'administració i interaccions medicamentoses.

A l'apartat 5.5.4.2 on s'expliquen els mòduls *Grups d'antimicrobians* i *Antimicrobians* de TERÀP-IA es descriu, més extensament, l'estructura d'aquests dos mòduls.

4.5.2 Mòduls de filtratge

Els mòduls de filtratge representen les condicions del malalt que modifiquen l'adequació dels grups d'antimicrobians actius per al tractament d'una infecció. La seva estructura és la següent:

Module *Filtratge_1: Grups_antimicrobians*=

Begin

Export grup₁, grup₂.....grup_n

.....

End

Hi ha un mòdul de filtratge especial que és el mòdul de *Filtratge inicial*, que assigna un valor de certesa *segur* a tots els grups d'antimicrobians:

Module *Filtratge_inicial: Grups_antimicrobians*=

Begin

Export *grup₁, grup₂.....grup_n*

Deductive knowledge

Rules

R001 If *s* then conclude *grup₁ is segur*

R002 If *s* then conclude *grup₂ is segur*

.....

R003 If *s* then conclude *grup_n is segur*

End

Aquests mòduls de filtratge es combinen dos a dos amb el mòdul genèric *Filtrar grups*. Aquest mòdul genèric modifica, si cal, el valor de certesa dels grups d'antimicrobians, és a dir, si un mòdul de filtratge modifica el valor de certesa d'un determinat grup d'antimicrobians, el mòdul genèric *Filtrar grups* el modifica, sinó li assigna el valor de certesa que aquest grup d'antimicrobians té al mòdul de filtratge anterior. Això es fa fins que s'arriba al mòdul de *Filtratge inicial* de manera que, si cap mòdul de filtratge modifica el valor del grup d'antimicrobians, el mòdul de *Filtratge inicial* li assigna a aquest grup d'antimicrobians un valor de certesa *segur*, que és el valor de certesa assignat a tots els grups d'antimicrobians en el mòdul de *Filtratge inicial* (tasca A de la figura 4.2).

Module *Filtrar_grups(X:Grups_antimicrobians;Y:Grups_antimicrobians):*
Grups_antimicrobians=

Begin

Export *grup₁,grup₂.....grup_n*

Control knowledge

Evaluation type: eager

Deductive control:

Metarules

.....

End control

End

Les metaregles del mòdul *Filtrar grups* són les que determinen que, si un mòdul de filtratge modifica el valor d'un grup d'antimicrobians i un altre no, s'assigni al grup d'antimicrobians el valor de certesa modificat. Quan els dos mòduls de filtratge modifiquen el valor d'un grup d'antimicrobians, el valor de certesa que s'assigna al grup d'antimicrobians és el *mínim*.

4.5.3 Mòduls de microorganismes

En aquests mòduls, una vegada filtrats els grups d'antimicrobians (tasca A de la figura 4.2) s'obtenen, per a cada grup d'antimicrobians i per a cada hipòtesi etiològica, conjunts d'antimicrobians cada un amb un valor de certesa associat (tasca C de la figura 4.2) que constitueixen el *tractament antibiòtic* per a un microorganisme. Els mòduls de microorganismes tenen com a submòduls els grups d'antimicrobians filtrats.

Les regles dels mòduls de microorganismes tenen, en les seves premisses, a més del grup d'antimicrobians, altres condicions que afecten a l'elecció dels antimicrobians.

Module *Microorganisme_1: Antimicrobians*=

Begin

Module *Grups*= *Filtrar_grups* (*Filtratge_1*, *Filtrar_grups* (*Filtratge_2*, *Filtratge_inicial*))

Export *antimicrobià₁*, *antimicrobià₂*, *antimicrobià₃*,..... *antimicrobià_n*

Deductive knowledge

Rules:

R001 If *grup₁* and *condició₁* and *condició₂* then **conclude** *antimicrobià₁*
is segur

R002 If *grup₁* and *condició₃* and *condició₄* then **conclude** *antimicrobià₂*
is segur

R003 If *grup₂* and *condició₅* and *condició₆* then **conclude** *antimicrobià₃*
is segur

.....

End

4.5.4 Mòdul de Combinacions

Una vegada obtinguts els *tractaments antibiòtics* per a cada microorganisme (tasca C de

la figura 4.2) els conjunts d'antimicrobians es combinen per obtenir *combinacions d'antimicrobians*.

Les *combinacions d'antimicrobians* s'obtenen amb el mòdul genèric *Combinar*, que combina els mòduls de microorganismes de dos en dos (correspon a la tasca D de la figura 4.2).

```
Module Combinar (X: Antimicrobians;Y:Antimicrobians): Antimicrobians=
```

```
Begin
```

```
    Export antimicrobià1, antimicrobià2 antimicrobià3.....antimicrobiàn
```

```
End
```

4.5.5 Mòduls de filtratge de les combinacions

Els mòduls de filtratge de les combinacions representen el coneixement farmacològic dels antibiòtics que determina quines, de totes les *combinacions d'antimicrobians* adequades, són les millors (tasca E de la figura 4.2).

```
Module Filtrar_combinacions_1 (X:Antimicrobians):Antimicrobians=
```

```
Begin
```

```
    Export antimicrobià1, antimicrobià2 antimicrobià3.....antimicrobiàn
```

```
End
```

```
-----  
Module Filtrar_Combinacions_2 (X:Antimicrobians):Antimicrobians=
```

```
Begin
```

```
    Export antimicrobià1, antimicrobià2 antimicrobià3.....antimicrobiàn
```

```
End
```

4.5.6 Mòdul Diagnòstics

El mòdul *Diagnòstics* pregunta a l'usuari el diagnòstic i obté una llista de microorganismes.

```
Module Diagnòstics=
```

```
Begin
```

```
    Import diagnòstics
```

Export *diagnòstics*

Deductive Knowledge

Dictionary:

Predicates:

Diag=

Name: "Entrar el diagnòstic"

Question: "quines de les següents infeccions vol tractar"

Type: (*a "infecció a", b "infecció b", c "infecció c",
d "infecció d".....*)

End deductive

End

4.5.7 Mòdul per seleccionar els microorganismes del diagnòstic

Aquest mòdul, donats els diagnòstics obtinguts pel mòdul *Diagnòstics*, crea les combinacions dels mòduls dels microorganismes que s'han de tractar. Té, com a submòdul, el mòdul *Diagnòstics* que indica quins són els microorganismes que es volen tractar.

Donat un conjunt de diagnòstics s'obté un mòdul que és el filtratge del resultat de fer combinacions dos a dos dels mòduls de microorganismes que es volen tractar.

Per exemple, si tenim tres diagnòstics (*a, b i c*) primer es tenen que combinar dos a dos:

combinar (a, combinar(b,c))

i després aplicar els filtres corresponents:

filtrar_combinacions_1 (filtrar_combinacions_2 (combinar (a, combinar(b,c)))

Module *Combinar_microorganismes: Antimicrobians=*

Begin

Module *D = Diagnòstics*

Export *antimicrobià₁, antimicrobià₂ antimicrobià₃,.....antimicrobià_n*

Control knowledge

Evaluation type: eager

Structural control:

M001 **If** *D/ Diagnòstics*=(*a, b, ...*)

then open (*filtrar_combinacions_1* (*filtrar_combinacions_2*(combinar
(*a*, combinar(*b, ...*))))))

End control

End

5 TERÀP-IA

En aquest capítol es descriu TERÀP-IA, un sistema basat en el coneixement per al tractament de les pneumònies, que s'ha implementat utilitzant l'arquitectura descrita en el capítol 4.

L'aplicació TERÀP-IA s'ha desenvolupat per a l'ajuda en la terapèutica antibiòtica inicial de les pneumònies extrahospitalàries en la població adulta i en la decisió d'hospitalització dels pacients.

Les recomanacions terapèutiques de TERÀP-IA es divideixen en dos grups. D'una banda, aconsella el tractament antibiòtic de cadascun dels microorganismes que, més freqüentment, causen pneumònia extrahospitalària en l'adult. De l'altra, aconsella el tractament antibiòtic empíric del conjunt d'hipòtesis diagnòstiques inicials establertes pel clínic considerant els microorganismes més probables en cada pacient. En aquest treball s'assumeix que aquestes hipòtesis diagnòstiques existeixen i que es poden obtenir de l'usuari del sistema expert. Respecte a la decisió d'hospitalització, encara que, en l'actualitat, no es disposa d'informació definitiva per saber quins malalts han d'ésser hospitalitzats i quins poden ser tractats ambulatoriament amb seguretat, sí que es coneix quins són els factors associats a un increment del risc de mort o d'una evolució clínica complicada. Aquests factors de risc són els que es consideren a TERÀP-IA per decidir l'hospitalització.

Per tant, TERÀP-IA ofereix ajuda en la presa de decisions en tres àmbits:

1. Tractament antibiòtic de cada un dels microorganismes que amb més freqüència causen pneumònia.
2. Tractament de conjunts d'hipòtesis diagnòstiques.
3. Indicació d'ingrés hospitalari dels pacients.

L'arquitectura de TERÀP-IA, quant a les recomanacions de tractament antibiòtic, està basada en l'arquitectura presentada en el capítol 4 i consisteix, tal com ja s'ha explicat, a modular una sèrie de tasques que es realitzen consecutivament i que tenen com a finalitat adequar els antibiòtics que són actius per al tractament de les pneumònies a les característiques del pacient.

Els continguts d'aquest capítol són els següents: en primer lloc es realitza una descripció del problema que es vol resoldre. En segon lloc s'expliquen quins són els principis bàsics del tractament de les pneumònies. Després es descriu com s'ha representat el coneixement del tractament de les pneumònies i quines tasques s'han

realitzat per triar el tractament més adequat. Finalment s'explica com s'ha implementat el sistema expert amb MILORD II.

5.1 Descripció del problema

Les pneumònies adquirides a la comunitat o, pneumònies extrahospitalàries, són infeccions agudes del parènquima pulmonar que es desenvolupen en la població general i es diferencien de les pneumònies intrahospitalàries o, pneumònies que afecten als individus ingressats en els hospitals, perquè estan causades per una flora microbiana diferent. Són infeccions més freqüents en les persones grans o que pateixen malalties debilitants, per a les quals constitueixen una causa important de morbiditat i mortalitat.

La seva incidència oscil·la, en diferents sèries publicades, entre 1 i 5 casos per 1000 habitants i any [Foy, 1975; Garibaldi, 1985; MacFarlane, 1987; Woodhead, 1987; Marrie, 1990] i varia segons l'edat dels pacients. En la taula 5.1 s'observen les variacions que existeixen en la incidència de pneumònia que necessita hospitalització en una població de Canadà, en diferents grups d'edat [Marrie, 1990].

Edat	Incidència de pneumònia
15-19 anys	0,26 ‰
20-74 any	0,35-1,6 ‰
> 75 anys	11,6 ‰
Residents en centres geriàtrics	33 ‰

Taula 5.1. Variacions en la incidència de pneumònia segons grups d'edat.

Una metaanàlisi recent [Fine, 1996] mostra una mortalitat global de les pneumònies extrahospitalàries del 13,7% que oscil·la entre el 5,1%, en cohorts que inclouen pacients amb tractament ambulatori, i el 36,5%, en cohorts de pacients que van necessitar ingrés en una Unitat de Cures Intensives (UCI). Aquesta mortalitat està determinada d'una forma decisiva per la instauració immediata d'una teràpia antimicrobiana adequada. En aquest sentit, un estudi publicat per Heath [Heath, 1996] mostra que la demora a tractar amb eritromicina pacients amb pneumònia per *Legionella pneumophila* es relaciona amb un increment de la mortalitat.

La taula 5.2 mostra els resultats de quatre estudis prospectius, dissenyats per conèixer

l'etiologia de les pneumònies extrahospitalàries, efectuats al nostre país. Els dos primers [Pachon, 1990; Torres, 1991] inclouen pacients amb pneumònia severa que van necessitar ingrés en una UCI. Els altres dos, estudien tots els pacients amb pneumònia d'una determinada regió geogràfica [Almirall, 1993] i tots els pacients diagnosticats de pneumònia durant un any en un servei d'urgències hospitalari [Antela, 1993]. En els quatre estudis, la majoria de les pneumònies estan causades per un sol microorganisme. En els dos primers, que inclouen només malalts greus, els microorganismes més freqüents són *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* i bacils gramnegatius. En els altres dos, els agents causals més freqüents són *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* i *Legionella pneumophila*.

Referència Bibliogràfica	<i>Pachon</i> 1990	<i>Torres</i> 1991	<i>Almirall</i> 1993	<i>Antela</i> 1993
Pacients (núm.)	67	92	105	101
Microorganismes (%)				
<i>S. pneumoniae</i>	15	15	12,4	18,8
<i>M. pneumoniae</i>	-	6	7,6	32,7
<i>C. pneumoniae</i>	-	-	15,2	4,9
<i>L. pneumophila</i>	10,4	14	1,9	3
<i>H. Influenzae</i>	3	-	-	3
Bacils gramnegatius	7,5	10	-	-
Virus	1,4	-	4,8	2
Altres	10,4	7	1,9	7,9
Mixtes	3	-	17	4,9
No filiat (%)	52,3	48	56,2	23,7

Taula 5.2. Etiologia de les pneumònies extrahospitalàries.

Per bé que l'elecció de la teràpia antimicrobiana s'ha de fonamentar en els resultats dels estudis microbiològics, en el cas de les pneumònies aquests no estan disponibles quan s'ha de decidir el tractament. De fet, tal com mostra la taula 5.2, fins i tot després d'efectuar nombroses proves diagnòstiques, només s'aconsegueix conèixer l'agent etiològic causal de la infecció en el 44-76% dels casos. Per aquest motiu, en la majoria dels casos, la selecció dels antibiòtics s'ha de basar en dades epidemiològiques, determinades condicions clíniques i en la forma de presentació i gravetat de la infecció. Aquestes dades no són prou específiques per determinar quin microorganisme causa la infecció i per això el clínic estableix, amb la informació que disposa, algunes hipòtesis etiològiques i decideix un tractament antibiòtic empíric. Aquest tractament antibiòtic empíric ha d'ésser actiu davant de tots els agents patògens que es considera que poden causar la pneumònia en un determinat pacient [Cunha, 1995].

5.1.1 Tractament de les pneumònies adquirides a la comunitat

El tractament de les pneumònies adquirides a la comunitat ha estat objecte de particular atenció per part de diferents societats científiques i autors de prestigi. En aquest sentit s'han elaborat protocols, recomanacions i normatives, alguns amb diferents enfocaments o no totalment coincidents en alguns aspectes [British Thoracic Society, 1993; Mandell, 1993; Niederman, 1993; Dorca, 1997; Frias, 1998; Bartlett, 1998; Finch, 1998]. Les diferències observades en les recomanacions efectuades per diferents autors afecten tant als antibiòtics aconsellats com a les dosis. Aquestes diferències reflecteixen l'existència d'una variabilitat important en el maneig de les pneumònies (taula 5.3).

Autor Societat científica	Pneumònia no greu	Pneumònia molt greu
British Thoracic Society (1993)	<i>Primera elecció:</i> Amoxicil·lina 0,5g/oral/8hores o Penicil·lina G IV. <i>Alternativa:</i> Macròlid ⁵ o Cefalosporines ⁶	Macròlid ⁵ + Cefalosporines ⁶ Ampicil·lina+ Cloxacil·lina+ Macròlid ⁵ .
SEPAR [Dorca, 1997]	<i>Pneumònia típica:</i> Amoxicil·lina 1g/oral/8 hores o Cefuroxima 1g/oral/12 hores o Penicil·lina procaina 1.200.000 u/IM/12h <i>Pneumònia atípica:</i> Macròlids o tetraciclins	<i>Tots els pacients:</i> Cefalosporina de tercera generació ⁷ + Eritromicina 1g/IV/6h+ Rifampicina 600 mg/12h
American Thoracic Society [Niederman, 1993]	<i>Primera elecció:</i> Macròlids ⁵ <i>Alternativa:</i> tetraciclins	Macròlids ⁸ + Cefalosporina antipseudomona o Imipenem, Ciprofloxacina ⁹
Infectious Diseases Society of America [Barlett, 1998]	<i>Primera elecció</i> ¹⁰ : Macròlids ¹¹ o Fluoroquinolones ¹² o Doxiciclina.	Macròlids ¹¹ + Cefalosporina de tercera generació ⁷ o Amoxicil·lina/clavulànic

Taula 5.3. Recomanacions per al tractament antibiòtic inicial de les pneumònies.

⁵ Macròlids: eritromicina o com a alternativa claritromicina.⁶ Cefalosporines de segona o tercera generació⁷ Ceftriaxona 2g/IV/24h o cefotaxima 2g/IV/6-8h.⁸ Es pot afegir rifampicina en infecció documentada per *Legionella pneumophila*.⁹ És convenient afegir aminoglucòsid els primers dies de tractament, tant si s'utilitza una cefalosporina, com imipenem o ciprofloxacina.¹⁰ Sospita de pneumococ resistent a la penicil·lina: fluoroquinolones¹⁵, adult entre 17-40 anys: doxiciclina¹¹ Macròlids: azitromicina, claritromicina o eritromicina.¹² Levofloxacina.

Tal com s'ha comentat anteriorment en l'apartat 5.1, la selecció dels antimicrobians més adequats per tractar tots els possibles microorganismes causals d'una pneumònia s'ha de fonamentar en les hipòtesis etiològiques establertes pel clínic en base a dades epidemiològiques, manifestacions clíniques, forma de presentació i gravetat de la infecció. També s'han de tenir en compte algunes de les consideracions generals d'utilització dels antibiòtics descrites al capítol 4 que, en el cas del tractament de les pneumònies són les següents: determinades condicions del pacient com l'embaràs, la insuficiència renal i l'existència d'algunes anormalitats genètiques com el dèficit de glucosa-6-fosfat-deshidrogenasa, l'existència de reaccions adverses prèvies, bàsicament reaccions al·lèrgiques, la via d'administració que depèn, bàsicament, de la gravetat de la infecció, l'activitat antimicrobiana de l'antibiòtic i, finalment, les resistències bacterianes, principalment de l'*Streptococcus pneumoniae* a la penicil·lina, cefalosporines de tercera generació i macròlids que limiten les possibilitats terapèutiques en els casos de pneumònies causades per *Streptococcus pneumoniae* resistent a la penicil·lina. Altres aspectes que, tal com s'ha explicat en el capítol 4, cal considerar són que la posologia sigui senzilla, l'espectre antibacterià sigui reduït, es prefereixi la monoteràpia al tractament combinat i, que l'antibiòtic tingui el menor cost possible.

En resum les pneumònies són infeccions freqüents, amb una morbiditat i mortalitat considerables, que requereixen la instauració urgent d'una teràpia antimicrobiana empírica que s'ha de prescriure considerant els aspectes següents:

1. Ser activa enfront els agents patògens identificats o sospitats.
2. Tenir en compte la gravetat del pacient.
3. Considerar tots els factors del malalt que influeixen en l'eficàcia i la toxicitat dels fàrmacs.
4. Preferir la monoteràpia a la combinació.
5. Tenir pocs efectes secundaris i no tenir efectes secundaris seriosos.
6. Ser d'espectre reduït.
7. Ser la més barata.

Per al tractament de les pneumònies existeix, en l'actualitat, una gamma terapèutica efectiva àmplia i, per a cada pacient amb pneumònia, és possible administrar diferents tractaments adequats. Per decidir quina és la millor alternativa terapèutica, el metge ha de considerar tots els factors prèviament esmentats i determinar quin, de tots els possibles tractaments adequats, és el millor en cada cas i amb quina teràpia es poden

aconseguir els majors avantatges amb el menor cost.

Des del punt de vista del cost, la decisió més important respecte al tractament d'un pacient amb pneumònia és si necessita ingrés hospitalari o pot ser tractat ambulatoriament amb seguretat. Encara que, en la actualitat, no es disposa d'informació definitiva per decidir quan cal hospitalitzar al malalt i quan se'l pot tractar ambulatoriament, en els últims anys s'han publicat molts articles que analitzen els factors que incrementen el risc de mort o de evolució clínica complicada [Fine, 1990a; Fine, 1990b; Farr, 1991; Fine, 1993; Campbell, 1994; Fine, 1996]. Quan el pacient té algun d'aquests factors de risc i, sobretot, quan en té diversos, és quan s'ha de considerar l'hospitalització.

Els factors de risc de mort o de pneumònia complicada poden dependre dels antecedents del pacient, de determinats signes clínics, troballes analítiques i radiològiques i d'altres condicions. Els factors de risc de mort o pneumònia complicada dependents del pacient són els següents:

1. Edat avançada.
2. Malalties cròniques associades (diabetis mellitus, insuficiència cardíaca congestiva, hepatopatia crònica, insuficiència renal crònica, malaltia pulmonar obstructiva crònica, alteració de l'estat mental, esplenectomia, infecció pel virus de la immunodeficiència humana, alcoholisme crònic, neoplàsies).
3. Immunodepressió (quimioteràpia o corticoides sistèmics en els 6 mesos previs).
4. Hospitalització l'any anterior.
5. Sospita de pneumònia per bacils gramnegatius, estafilococs, per aspiració o postobstructiva.
6. Malaltia aguda coexistent que necessiti hospitalització.

Els signes clínics que s'associen amb un major risc de mort o d'evolució clínica complicada són els següents:

1. Febre alta.
2. Freqüència respiratòria superior a 30 respiracions per minut.
3. Pressió arterial sistòlica inferior a 90 mm Hg o pressió arterial diastòlica inferior a 60 mm Hg.
4. Freqüència cardíaca superior a 140 pulsacions per minut.
5. Confusió i/o disminució del nivell de consciència.

6. Complicacions sèptiques extrapulmonars com artritis o meningitis.

Les troballes analítiques o radiològiques que estan associades a major gravetat són les següents:

1. Pressió parcial d'oxigen inferior a 60 mm Hg o pressió parcial de CO₂ superior a 50mm Hg.
2. Hemoglobina inferior a 9 g/l, o hematòcrit inferior al 30%.
3. Leucòcits <3.000 o >30.000 per mm³ o un recompte absolut de neutròfils de menys de 1.000 per mm³.
4. Urea superior a 7mmol/l o creatinina superior 150mmol/l.
5. Sodi inferior a 130 meq/l.
6. Evidència de sepsis o disfunció orgànica (que es manifesta amb acidosi metabòlica, allargament del temps de protrombina, disminució de la xifra de plaquetes o presència de productes de degradació del fibrinogen).
7. Afectació de més d'un lòbul pulmonar, cavitació o embassament pleural.

Altres factors de risc de mort o curs complicat són qualsevol situació que dificulti un tractament ambulatori correcte i la mala evolució clínica a les 48-72 hores d'efectuar un tractament ambulatori correcte.

Respecte als criteris de gravetat de les pneumònies adquirides a la comunitat, existeixen determinades condicions clíniques que justifiquen classificar la pneumònia de severa [Ortqvist, 1985; Celis, 1988; Feldman, 1989; Farr, 1991; Torres, 1991]. Aquestes condicions inclouen una freqüència respiratòria superior a 30 respiracions per minut, una relació de PaO₂/FIO₂ inferior a 250 mm Hg, l'existència d'afectació radiològica bilateral o multilobar, l'augment de més del 50% del volum de la condensació les primeres 48 hores, la necessitat de vasopressors durant més de 4 hores, un dèbit urinari inferior a 80ml/hora en 4 hores i el xoc sèptic. L'existència d'alguna d'aquestes condicions aconsella valorar l'ingrés del pacient en una Unitat de Cures Intensives.

5.2 Representació del coneixement

L'aplicació TERÀP-IA es desenvolupa com un sistema d'ajuda a la presa de decisions en la terapèutica antibiòtica inicial i en la indicació d'ingrés hospitalari de les pneumònies adquirides a la comunitat en la població adulta (vegeu l'esquema de la figura 5.1).

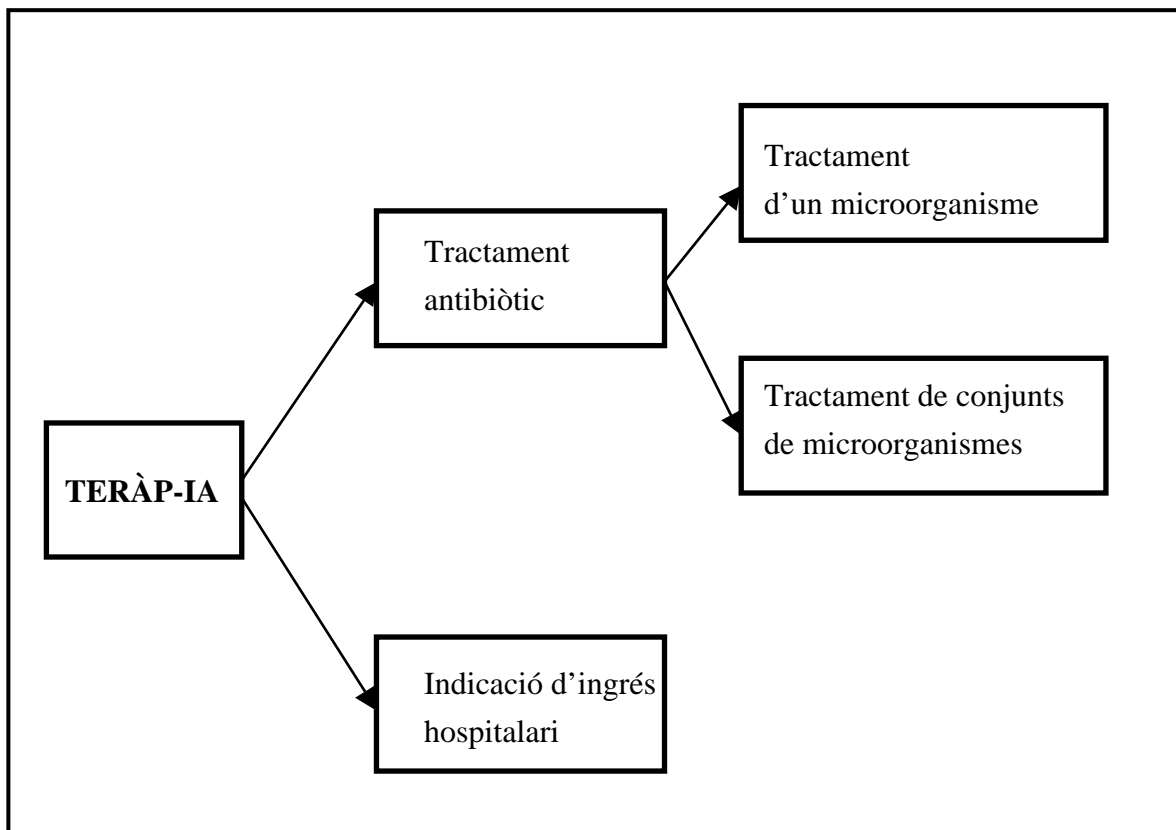


Figura 5.1. Tasques de TERÀP-IA.

En l'apartat 5.1 d'aquest capítol ja s'ha esmentat que, normalment, una pneumònia està causada per un sol microorganisme, però els seus símptomes i signes no són prou específics per determinar quin. Per aquest motiu, el diagnòstic etiològic s'estableix considerant els microorganismes més probables en cada pacient.

Les recomanacions terapèutiques de TERÀP-IA es divideixen en dos grups (vegeu l'esquema de la figura 5.1):

1. Tractament antibiòtic de cadascun dels microorganismes que causen pneumònia extrahospitalària en l'adult.

2. Tractament antibiòtic de conjunts d'hipòtesis etiològiques.

Seguint l'arquitectura descrita en el capítol 4, inicialment, el sistema decideix, de manera independent, quin és el millor tractament per a cadascun dels microorganismes que poden causar pneumònia i, posteriorment, combina aquests tractaments per obtenir el millor tractament del conjunt d'hipòtesis etiològiques que es consideren en cada cas.

Per tant, quan existeix un diagnòstic cert, si la pneumònia està causada per un sol microorganisme, TERÀP-IA decideix el tractament del microorganisme del diagnòstic. Quan no existeix un diagnòstic cert, que és la situació més freqüent, TERÀP-IA decideix el tractament del conjunt de microorganismes del diagnòstic.

A la taula 5.4 s'hi descriuen els microorganismes que poden causar pneumònia extrahospitalària i per als quals TERÀP-IA aconsella el tractament antibiòtic.

BACTÈRIES	FONGS
<i>Coxiella burnetii</i>	<i>Aspergillus sp.</i>
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>Cryptococcus sp.</i>
<i>Chlamydia psittaci</i>	Nocardia
Enterobactèries	PARÀSITS
Anaerobis	<i>Pneumocystis carinii</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	VIRUS
<i>Legionella pneumophila</i>	<i>Citomegalovirus</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Virus varicel·la zòster
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Virus Epstein-Barr
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Virus de l'herpes simple
<i>Pseudomonas sp.</i>	Virus sincític respiratori
<i>Staphylococcus aureus</i>	Virus influença
<i>Streptococcus pyogenes</i>	

Taula 5.4. Etiologies considerades a TERÀP-IA.

5.3 Conceptes

Els conceptes que s'utilitzen a TERÀP-IA estan relacionats amb el coneixement farmacològic dels antibiòtics que són actius per al tractament de les pneumònies, i el coneixement de les condicions clíniques del pacient necessàries per deduir el millor

tractament per al pacient.

L'objectiu de TERÀP-IA és trobar, en cada cas, el millor tractament antibiòtic de la pneumònia. Per aconseguir-ho, el sistema, durant tot el procés de generar el tractament antibiòtic, va efectuant una valoració de l'adequació de cadascun dels possibles tractaments antibiòtics fins a obtenir un conjunt de resultats finals que inclouen els millors tractaments antibiòtics per a cada cas.

5.3.1 Coneixement farmacològic

A TERÀP-IA, per avaluar l'adequació dels possibles tractaments antibiòtics s'utilitzen *grups d'antimicrobians* i *antimicrobians*. Tal com ja s'ha comentat en l'apartat 4.2.1.1 del capítol 4, un *grup d'antimicrobians* correspon a tots els antibiòtics, agents antivírics o antifúngics de la mateixa classe o grup. Un *antimicrobià* és un antibiòtic, agent antivíric o antifúngic d'una determinada classe o grup.

Tots els *grups d'antimicrobians* utilitzats a TERÀP-IA són actius per al tractament d'algun dels microorganismes per als quals el sistema aconsella el tractament antibiòtic.

A TERÀP-IA no s'utilitzen tots els *antimicrobians* possibles de cada *grup d'antimicrobians*. Només s'utilitzen aquells que els protocols de tractament de les pneumònies i les Guies de Terapèutica Antimicrobiana, habitualment utilitzades, recomanen [Dorca, 1997; Bartlett, 1998; Frias, 1998; Gilbert, 1998; Mensa, 1998].

A TERÀP-IA, un *tractament antibiòtic*, per a un microorganisme, és un conjunt d'antimicrobians, normalment en monoteràpia, i ocasionalment en combinacions de dos. Un *tractament antibiòtic combinat* és el resultat del tractament conjunt de més d'un microorganisme. És un conjunt d'antimicrobians, en monoteràpia¹³, combinacions de dos, o, excepcionalment, tres antimicrobians.

El sistema representa el coneixement relatiu a tots aquests antibiòtics que és necessari per tractar les pneumònies.

A la taula 5.5 s'hi descriuen els *grups d'antimicrobians* i *antimicrobians* utilitzats a TERÀP-IA.

¹³ Molts antibiòtics són actius per a més d'un microorganisme.

GRUPS D'ANTIMICROBIANS	ANTIMICROBIANS
Agents antifúngics	Anfotericina B Itraconazol Fluconazol
Agents antivírics	Aciclovir Amantadina Arabinòsid d'adenina Rimantadina Ribaravina Ganciclovir
Aminoglucòsids	Gentamicina Amixacina
Carbapenems	Imipenem
Cefalosporines	Cefuroxima Cefoxitina Ceftriaxona Ceftazidima Cefepime
Glucopèptids	Vancomicina Teicoplanina
Inhibidors de les betalactamasses	Amoxicil·lina-àcid clavulànic
Lincosamides	Clindamicina
Macròlids	Claritromicina Eritromicina Roxitromicina
Monobactams	Aztreonam
Penicil·lines	Amoxicil·lina Ampicil·lina Cloxacil·lina Penicil·lina G Na Penicil·lina procaina
Quinolones	Ciprofloxacina Ofloxacina
Sulfamides	Cotrimoxazol
Tetraciclines	Doxiciclina Tetraciclines d'acció ràpida

Taula 5.5. Grups d'antimicrobians i antimicrobians utilitzats a TERÀP-IA.

5.3.2 Dades del pacient

A partir del coneixement farmacològic i de les dades d'un pacient particular, el sistema és capaç de deduir el millor tractament per al pacient.

La dada més important del pacient és el diagnòstic, que consisteix en una llista dels possibles agents etiològics causals (vegeu la taula 5.4), generalment fins a quatre. Una altra informació rellevant són algunes dades generals del malalt, els seus antecedents, l'examen físic, els resultats analítics o radiològics i l'existència de criteris de gravetat o complicacions de la infecció.

5.4 Tasques

En la implementació del tractament antibiòtic de TERÀP-IA, la solució del problema s'ha modulada en les tasques descrites en l'arquitectura explicada en l'apartat 4.4. A TERÀP-IA aquestes tasques tenen les particularitats següents:

1. *Filtre* (tasca A de la figura 4.2): per filtrar tots els grups d'antimicrobians que són actius per al tractament de les pneumònies considerades a TERÀP-IA les característiques del pacient que es tenen en compte són: l'embaràs, l'existència d'insuficiència renal, reaccions al·lèrgiques prèvies i algunes anormalitats metabòliques. En funció d'aquestes característiques s'adequa cada grup d'antimicrobians al pacient concret.
2. *Selecció* (tasca B de la figura 4.2): tenint en compte les hipòtesis etiològiques de la infecció, un sol microorganisme o un conjunt de microorganismes, es generen, dinàmicament, per selecció un conjunt de tasques de tractament, una per a cada microorganisme que pot causar pneumònia.
3. *Tractament* (tasca C de la figura 4.2): una vegada obtinguda l'adequació de cada grup d'antimicrobians al pacient concret, cada tasca de tractament decideix, per a cada microorganisme que pot causar pneumònia, el millor conjunt d'antimicrobians de cada un dels grups d'antimicrobians filtrats. A TERÀP-IA la tasca de tractament utilitza coneixement farmacològic relatiu a la sensibilitat antimicrobiana i resistències dels antibiòtics, principalment de l'*Streptococcus pneumoniae* a la penicil·lina, i dades del pacient com la gravetat de la infecció i la possibilitat de prendre medicació per via oral.
4. *Combinació* (tasca D de la figura 4.2): el conjunt d'antimicrobians adequats per a cada microorganisme es combinen considerant els criteris següents:
 - No es combinen antibiòtics del mateix grup farmacològic.

- No es combinen antibiòtics que tenen un espectre antibacterià equivalent.
- No es combinen antibiòtics un dels quals inclou l'espectre de l'altre.
- No es combinen antibiòtics que tenen toxicitat additiva.
- No es combinen antibiòtics amb diferent via d'administració.

5. *Filtre* (tasca E de la figura 4.2): a TERÀP-IA per seleccionar, de tots els conjunts de combinacions d'antimicrobians possibles, els conjunts de combinacions d'antimicrobians més adequats, es tenen en compte les condicions següents:

- Es trien les dosis més baixes.
- Es trien les combinacions d'antibiòtics més específiques, és a dir, d'espectre més reduït.
- Es trien les combinacions d'antibiòtics de menor cost.

Finalment, els conjunts de combinacions d'antimicrobians més adequats s'ordenen tenint en compte, de nou, el seu espectre i cost, i d'aquesta manera s'obtenen, com a resultat final, els conjunts ordenats de combinacions d'antimicrobians més adequats per al tractament de cada pacient.

El resultat final del procés és un conjunt, adequadament ordenat, de tractaments (*antimicrobians* o *combinacions d'antimicrobians*) per al tractament d'una pneumònia en un pacient concret.

5.5 Implementació

Com ja s'ha comentat en l'apartat 2.9, TERÀP-IA s'ha implementat utilitzant MILORD II, que és un llenguatge per al disseny de sistemes basats en el coneixement.

5.5.1 Representació de la incertesa

Tal com hem vist en l'apartat 2.9.2.3.1, la capacitat de raonament aproximat de MILORD II es basa en un conjunt finit de *valors lògics* que són locals en cada mòdul i que estan definits com una àlgebra *de valors de certesa*.

La *lògica local* dels mòduls està formada per:

1. Un conjunt d'etiquetes lingüístiques ordenades entre *cert* i *fals* que són les següents: *Segur*, *Molt possible*, *Força possible*, *Possible*, *Moderadament possible*, *Lleugerament possible*, *Gens possible*.
2. L'operador *conjunció*.

Encara que amb MILORD II existeix la possibilitat de definir *lògiques locals* en cada mòdul, TERÀP-IA utilitza en tots els mòduls el mateix tipus de lògica que està formada pel conjunt d'etiquetes lingüístiques definides anteriorment. La combinació i propagació de la incertesa s'efectua mitjançant el connectiu lògic *conjunció*.

A TERÀP-IA s'utilitzen dos *taules de conjunció* diferents. Les dos són molt conservadores, però una és més pessimista que l'altra.

En tots els mòduls de TERÀP-IA excepte en el mòdul de *Combinacions* (vegeu l'apartat 5.5.9) s'utilitza la *taula de conjunció* més pessimista. Aquesta taula que es mostra a continuació (taula 5.6) combina les etiquetes lingüístiques propagant el *mínim* valor de certesa de la combinació o un valor inferior al *mínim* evitant d'aquesta manera que, en el procés d'inferència, es propaguin evidències petites.

	<i>gp</i>	<i>mpop</i>	<i>llp</i>	<i>modp</i>	<i>p</i>	<i>fp</i>	<i>mp</i>	<i>s</i>
<i>gp</i>	gp	gp	gp	gp	gp	gp	gp	gp
<i>mpop</i>	gp	mpop	mpop	mpop	mpop	mpop	mpop	mpop
<i>llp</i>	gp	mpop	mpop	llp	llp	llp	llp	llp
<i>modp</i>	gp	mpop	llp	modp	modp	modp	modp	modp
<i>p</i>	gp	mopo	llp	modp	modp	modp	p	p
<i>fp</i>	gp	mpop	llp	modp	modp	p	fp	fp
<i>mp</i>	gp	mpop	llp	modp	p	fp	mp	mp
<i>s</i>	gp	mpop	llp	modp	p	fp	mp	s

Taula 5.6. Taula de conjunció de TERÀP-IA.

En el mòdul de *Combinacions* (vegeu l'apartat 5.5.9), que combina els resultats dels mòduls de microorganismes que proposen un tractament antibiòtic a partir d'un diagnòstic, s'utilitza una *taula de conjunció* més optimista. Aquesta taula combina les etiquetes lingüístiques propagant, com a màxim, el *mínim* valor de certesa. Dit amb unes altres paraules, el valor de certesa de la combinació d'antibiòtics té, com a màxim el mateix valor de certesa que l'antibiòtic que té el *mínim* valor de certesa (vegeu la taula 5.7). La raó per la qual s'utilitza, en el mòdul de *Combinacions*, una *taula de conjunció* diferent és la de mantenir els valors mínims de la conjunció i aconseguir una combinació i propagació dels valors de certesa més favorable al combinar els antibiòtics que provenen de dos mòduls de microorganismes.

	<i>gp</i>	<i>mpop</i>	<i>llp</i>	<i>modp</i>	<i>p</i>	<i>fp</i>	<i>mp</i>	<i>s</i>
<i>gp</i>	gp	gp	gp	gp	gp	gp	gp	gp
<i>mpop</i>	gp	mpop	mpop	mpop	mpop	mpop	mpop	mpop
<i>llp</i>	gp	mpop	llp	llp	llp	llp	llp	llp
<i>modp</i>	gp	mpop	llp	modp	modp	modp	modp	modp
<i>p</i>	gp	mopo	llp	modp	p	p	p	p
<i>fp</i>	gp	mpop	llp	modp	p	fp	fp	fp
<i>mp</i>	gp	mpop	llp	modp	p	fp	mp	mp
<i>s</i>	gp	mpop	llp	modp	p	fp	mp	s

Taula 5.7. Taula de conjunció del mòdul de *Combinacions*.

En qualsevol cas, la lògica multivaluada dels mòduls està completament determinada pel conjunt de termes lingüístics i la taula de conjunció que es triï.

5.5.2 Els Fets

Els *fets* o *predicats* són els conceptes utilitzats per representar el coneixement. Aquests conceptes estan relacionats amb el coneixement farmacològic dels antibiòtics que són actius per al tractament de les pneumònies i les dades del pacient. Cada fet té associats una sèrie d'atributs, que ja s'han explicat en l'apartat 2.9.2.3.2 del capítol 2, i que es mostren breument a continuació amb un exemple que descriu com es representa l'embaràs a la base de coneixements de TERÀP-IA:

Gest= Name: "embaràs" Question: "es una embarassada?" Type: boolean Relation: needs sexe Relation: needs edat
--

El fet *embaràs* té els atributs següents:

1. Un *identificador* (*gest=*) que és un nom mnemotècnic que s'utilitza per referenciar el fet a les regles, metaregles, relacions amb altres fets, etc.
2. Un *nom* (*embaràs*) que serveix per explicar d'una forma més acurada i extensa el concepte associat al fet.

3. Una *pregunta* (*és una embarassada?*) que serveix en temps d'execució per demanar a l'usuari del sistema el valor del fet.

Des del punt de vista de la interacció amb l'usuari existeixen dos tipus de fets: aquells que no són deduïbles pel sistema i que sempre s'han de preguntar a l'usuari i aquells que són deduïbles i, per tant, no es pregunten. *Embaràs* és un exemple de fet no deduïble que s'ha de preguntar a l'usuari.

4. Una relació (*needs sexe, needs edat*) que defineix el lligam relacional que existeix entre el fet *embaràs* i els fets *sexe* i *edat*. La relació *needs* significa que, abans d'avaluar el fet *embaràs*, necessitem avaluar els fets *sexe* i *edat* i, per tant, abans de preguntar a l'usuari el valor d'*embaràs* li preguntarem el valor del *sexe* i de l'*edat*. El coneixement de control farà que, si pel *sexe* o per l'*edat* no és possible l'*embaràs*, no es preguntarà a l'usuari el valor del fet *embaràs*. Per exemple, *embaràs* no es preguntarà als homes ni a les dones de més de 50 anys (vegeu l'apartat 5.5.2.2).
5. Un tipus (*type: boolean*) que determina el conjunt de valors que pot prendre el fet, en aquest cas *cert* o *fals*.

5.5.2.1 Tipus de fets

D'acord amb les possibilitats que ofereix MILORD II, els fets poden expressar-se com a *proposicions* o *variables*.

1. Proposicions de tipus *boolean*. En l'aplicació TERÀP-IA, molts conceptes relacionats amb els antecedents del pacient són proposicions de tipus *boolean*. Aquestes proposicions poden tenir els valors *cert* (*si*), *fals* (*no*) i *desconegut*. Una proposició de tipus *boolean* de TERÀP-IA és, tal com es mostra en l'exemple anterior, l'*embaràs*.

Altres proposicions de tipus *boolean* són l'existència de *malalties cròniques associades*, l'existència d'*immunodepressió* i els antecedents de *reaccions adverses als antibiòtics*. Exemple:

Reaccions_adverses_antibiòtics= Type: boolean

2. Proposicions de tipus *many-valued* (*multivaluades*) S'utilitzen per representar conceptes que tenen un grau d'ambigüitat o incertesa difícilment quantificable com, per exemple, l'adequació d'un antibiòtic per tractar una pneumònia. Exemple:

Cefepi= Name: "cefepime 1-2 g cada 12 hores per via IV" Type: many-valued

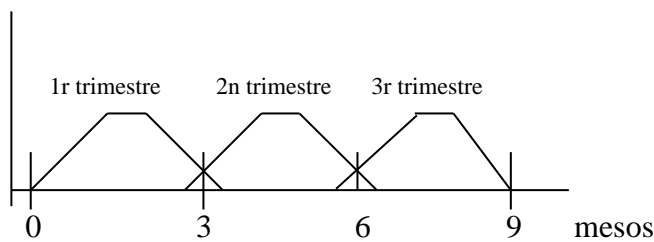
3. Variables de tipus *conjunt (set)*. Són aquelles que tenen un nombre limitat d'alternatives qualitatives per triar com a valors associats al fet. Els valors de les variables *set* són definits per l'expert.

Definir variables de tipus *conjunt (set)* permet efectuar agrupaments de dades. Les variables de tipus *conjunt (set)* són conjunts de fets de tipus *boolean* i el seu valor és un valor de certesa per a cada fet del conjunt. Això, facilita la interacció de l'usuari amb el sistema, ja que no cal definir una proposició de tipus *many-valued* per a cadascun dels fets del conjunt i, per tant, no cal fer, per obtenir el valor de cadascun dels fets del conjunt, una pregunta a l'exterior. Exemple:

Tipus_mal_cron_assoc= Name: "tipus de malaltia crònica associada" Question: "te antecedents de: Malaltia hepàtica crònica, Insuficiència cardíaca avançada, Diabetis mellitus , Alcoholisme, Malaltia pulmonar obstructiva crònica. Type: (hepat_cron, IC, DB, OH, MPOC)

El fet *tipus de malaltia crònica associada* és una variable de tipus *conjunt (set)* que té com a valors un conjunt de malalties cròniques definides per l'expert. Quan es pregunta a l'exterior quin és el valor del fet *tipus de malaltia crònica associada* l'usuari pot respondre amb una sola pregunta quines són les malalties cròniques que afecten el pacient, triant com a valors de tipus de malaltia crònica associada les malalties cròniques del pacient. D'aquesta manera no cal definir una proposició de tipus *many-valued* ni efectuar una pregunta a l'exterior per a cadascun dels tipus de malaltia crònica.

4. Variables de tipus *lingüístic* (vegeu l'apartat 2.9.2.3.2). Un exemple de variable *lingüística* és el *temps de gestació* que es pot dividir en tres períodes, cadascun de tres mesos, que corresponen a una escala entre 0 i 9 mesos, tal com es representa a la taula 5.8.



Taula 5.8. Representació *lingüística* del fet *temps de gestació*.

5. Variables de tipus *numèric*. Les variables de tipus *numèric* tenen valors quantitatius numèrics del rang dels números reals. A TERÀP-IA s'utilitzen nombroses variables numèriques com per exemple: l'*edat*, la *temperatura corporal*, la *frequència respiratòria* i els valors de diferents paràmetres analítics.
6. Variables de tipus *class*. Les variables de tipus *class* no tenen valor, només serveixen per establir relacions entre els fets que indiquen, que diferents fets pertanyen a la mateixa classe.

En el sistema expert TERÀP-IA els fets de tipus *class* s'utilitzen per classificar els antibiòtics. Tal com veiem en l'exemple un fet de tipus *class* és *antivírics* que serveix per classificar diferents fàrmacs antivírics com *aciclovir* i *ganciclovir*.

```

ACV=
  Name: "aciclovir"
  Type: many-valued
  Relation: belongs_to antivírics
GCV=
  Name: "ganciclovir"
  Type: many-valued
  Relation: belongs_to antivírics
antivírics=
  Name: "fàrmacs antivírics"
  Type: class

```

5.5.2.2 Relacions entre els fets

Els conceptes que s'utilitzen a TERÀP-IA estan relacionats entre ells mitjançant *grafs etiquetats (xarxes semàntiques)*. Aquests *grafs* permeten classificar i jerarquitzar els conceptes i definir lligams funcionals entre ells i són molt útils per estructurar el coneixement.

Els tipus de relacions entre els conceptes poden estar definits pel llenguatge o poden ser definits per l'expert.

Algunes de les relacions definides pel llenguatge i utilitzades a TERÀP-IA són les

següents: *belongs to*, *needs*, *needs true* i *needs false*.

La relació *belongs to* serveix per agrupar fets que són susceptibles de classificar, és a dir, que es poden agrupar en un mateix context.

A TERÀP-IA la relació *belongs to* s'ha utilitzat, fonamentalment, per establir una jerarquia de classificació entre els antibiòtics segons el seu grup farmacològic. En l'exemple veiem la jerarquia de classificació dels antibiòtics del grup de les cefalosporines:

```
Cefuro_OR=  
  Name:"cefuroxima 500 mg cada 12 hores per via oral"  
  Relation: belongs_to cef  
Cefuro_IV=  
  Name:"cefuroxima 750-1500 mg cada 8 hores per via IV"  
  Relation: belongs_to cef  
Ceftriax=  
  Name:"ceftriaxona 1-2 g cada 24 hores per via IV"  
  Relation: belongs_to cef  
Cefoxi=  
  Name:"cefoxitina 1-2 g cada 8-6 hores per via IV"  
  Relation: belongs_to cef  
Ceftaz=  
  Name:"ceftazidima 1-2 g cada 12-8 hores per via IV"  
  Relation: belongs_to cef  
Cefepi=  
  Name:"cefepime 1-2 g cada 12 hores per via IV"  
  Relation: belongs_to cef  
Cef=  
  Name: "cefalosporines"  
  Relation: belongs_to antibiòtics_betalactamics  
Atb_betalactamics=  
  Name: "antibiòtics betalactàmics"  
  Type: Class
```

Aquesta jerarquia permet tractar de manera automàtica els fets. Així, es pot escriure una metaregla que expressi que no s'han d'administrar conjuntament dos antibiòtics del grup de les cefalosporines. A més, la relació *belongs to* és transitiva i per tant el sistema fa el tancament transitiu de les relacions. Quan a TERÀP-IA es defineixen les dues relacions següents entre antibiòtics:

Ceftriaxona belongs_to cefalosporines i

Cefalosporines belongs_to antibiotics betalactàmics

el sistema afegeix la nova relació:

Ceftriaxona belongs_to antibiotics betalactàmics.

La relació *belongs to* també s'utilitza per classificar els antibiòtics segons la seva via d'administració. Exemple:

Cipro= Name: "ciprofloxacina" Relation: <i>belongs_to</i> oral Relation: <i>belongs_to</i> parenteral

La relació *needs* crea una interconnexió entre diferents fets relacionats entre si i que només tenen sentit en un determinat ordre. En l'exemple de l'apartat 5.5.2 hem vist com el fet *embaràs* té definides les relacions *needs sexe* i *needs edat*. Això significa que abans d'avaluar *embaràs* s'han d'avaluar *sexe* i *edat*, és a dir, abans de preguntar a l'usuari del sistema expert quin és el valor d'*embaràs* se li ha de preguntar quin és el valor de *sexe* i *edat*. El coneixement de control controla, mitjançant metaregles, que si, pel *sexe* o per l'*edat*, no és possible l'*embaràs*, el fet *embaràs* no es pregunta.

Les relacions *needs true* i *needs false* són similars a *needs*, però es diferencien en que depenen del valor dels fets relacionats.

Considerem l'exemple següent:

Tipus_malaltia_crònica_associada= Relation: <i>needs_true</i> malaltia_crònica_associada
--

El fet *tipus de malaltia crònica associada* té definida una relació *needs true* amb el fet *malaltia crònica associada* ja que, saber quin tipus de malaltia crònica té un pacient només té sentit si aquest està afectat d'alguna malaltia crònica. Per tant, el sistema només preguntarà a l'usuari quin és el valor del fet tipus de malaltia crònica associada quan conegui que malaltia crònica associada és *cert*. Altrament, si malaltia crònica associada no és *cert* es considera que tipus de malaltia crònica associada és *fals* sense preguntar a l'usuari.

A més de les relacions predefinides pel llenguatge, l'expert pot definir entre els fets totes les relacions que li semblin adequades per estructurar la base de coneixements.

Alguns exemples de relacions definides per l'expert en l'aplicació TERÀP-IA són els següents:

1. *Espectre equivalent*. Exemple:

Vancomicina **espectre equivalent** *Teicoplanina*

que significa que, per al tractament de les pneumònies, la vancomicina i la teicoplanina tenen un espectre antibacterià equivalent.

2. *Inclou espectre*. Exemple:

Vancomicina **inclou espectre** *Cloxacil·lina*

que significa que, per al tractament de les pneumònies, la vancomicina té un espectre antibacterià equivalent a la cloxacil·lina, però més ampli.

3. *Toxicitat additiva*. Exemple:

Gentamicina **toxicitat additiva** *Vancomicina*

que significa que aquests antibiòtics, administrats simultàniament, tenen toxicitat additiva.

4. *Dosi alta*. Exemple:

Amoxicil·lina-àcid clavulànic **DA dosi_alta** *Amoxicil·lina-àcid clavulànic*
DB

que significa que aquests fets són el mateix antibiòtic amb diferents dosis.

5. *Espectre*. La relació *espectre* assigna als antibiòtics utilitzats a TERÀP-IA un espectre d'activitat que pot ser: *molt ampli*, *ampli*, *intermedi*, *reduït*, *força reduït* i *molt reduït*. Exemple:

Ciprofloxacina= Relation: espectre molt_ampli
Amoxicil·lina_clavulanic= Relation: espectre ampli
Cefuroxima= Relation: espectre intermedi
Eritromicina= Relation: espectre força_reduït
Aztreonam= Relation: espectre reduït
Ampicil·lina= Relation: espectre molt_reduït

Als fets també se'ls pot associar una *funció*, bé per representar equacions que permetin calcular el valor del predicat, bé per la conveniència de tenir punts de sortida del llenguatge MILORD II cap a altres aplicacions o cap al sistema operatiu.

En l'exemple següent es descriuen les relacions d'un antibiòtic, l'eritromicina, amb altres fets de la base de coneixements de TERÀP-IA:

Eritro_DA=
Name: "eritromicina 1g cada 6 hores IV"
Relation: belongs_to macròlids
Relation: belongs_to parenteral
Relation: dosi_alta eritromicina_DB
Relation: espectre força_reduït

5.5.3 Les regles

Les *regles* són els mecanismes de representació del coneixement. La seva elaboració és una de les tasques més importants de l'expert dissenyador del sistema que ha de seleccionar quin és el coneixement més útil en el domini de la seva aplicació, per incloure'l en les regles que formen part de la base de coneixements.

A TERÀP-IA l'estructura de les regles és la següent:

R001 **If** *premissa-rule* **then** *conclusion_rule* **is** *valor de certesa*
"Documentació"

A continuació s'estudiaran més àmpliament els components de les regles, als que ja s'ha fet referència en l'apartat 2.9.2.3.3 del capítol 2.

5.5.3.1 Identificador de les regles

L'identificador de la regla (*R001*) ha de ser únic dins del mòdul on és definida. A TERÀP-IA els identificadors de les regles són símbols i la primera regla de cada mòdul és la *R001*.

5.5.3.2 Premisses de les regles

La *premissa* d'una regla és una conjunció de condicions.

Una regla només s'aplicarà quan la condició tingui un valor de certesa suficient (*threshold*). L'avaluació de les premisses de les regles s'efectua d'esquerra a dreta i aquest ordre determina l'ordre amb que es realitzen les preguntes a l'exterior.

Un operador aplicable a qualsevol premissa és l'operador *no*. El predicat *no* (premissa) té un valor de certesa oposat al valor de certesa de la premissa. Si el valor d'una premissa és *segur* el valor de la *no* (premissa) és *impossible*. Si el valor d'una premissa és *lleugerament possible*, el de la *no* (premissa) és *molt possible*.

A MILORD II les premisses de les regles poden ser *proposicions* o expressions de tipus *predicat/variable*.

A TERÀP-IA les premisses de les regles són les següents:

1. *Proposicions.*

- Un *valor de certesa* que pertany a un terme lingüístic entre *cert* i *fals* definit en la lògica local del mòdul. Aquesta classe de condició serveix per donar un valor inicial a un fet. Exemple:

R001 If segur then conclude quinolones is segur R002 If segur then conclude macròlids is segur R003 If segur then conclude cefalosporines is segur
--

TERÀP-IA comença considerant tots els grups d'antimicrobians (quinolones, macròlids, cefalosporines etc.) que són actius per al tractament de les pneumònies i, successivament, va adequant cadascun dels grups d'antimicrobians a les característiques del pacient. Per fer-ho, inicialment, assigna a tots els grups d'antimicrobians que són actius per al tractament de les pneumònies un valor de certesa *segur*.

- Fets de tipus *boolean* que es declaren mitjançant l'identificador del fet en forma afirmativa:

R003 If reaccions adverses a antibiòtics then conclude
--

o negativa:

R003 If no (reaccions adverses a antibiòtics) then conclude

- Fets de tipus *many-valued*. En aquest cas el valor de certesa de la condició és el mateix que el del fet avaluat. La regla només es dispararà si la condició supera un determinat llindar de valor de certesa (*threshold*) definit en el mòdul.

R006 If macròlids then conclude eritromicina is segur
--

Els fets d'una premissa es poden relacionar amb *fórmules*. Les fórmules són estructures sintàctiques que relacionen els fets mitjançant uns operadors definits per l'expert. A TERÀP-IA es necessiten fórmules de tipus additiu per expressar la possibilitat d'utilització conjunta de dos antibiòtics, per a les quals s'ha definit l'operador *plus*. Per exemple: *macròlids plus rifampicina*.

Aquestes fórmules s'utilitzen en la premissa de les regles com qualsevol altre fet de tipus *many-valued*:

R014 If macròlids_plus_rifampicina and pneumònia_per_legionella then conclude...

2. Expressions de tipus *predicat/variable*.

- Predicats *numèrics*. Una expressió numèrica és formada per números, variables numèriques i operacions aritmètiques. L'avaluació d'aquestes expressions retorna un número al qual se li poden aplicar operadors aritmètics i relacionals.

Els operadors utilitzats a TERÀP-IA són: = igual, > més, \geq igual o més, < menys, \leq igual o menys. Exemples:

R003 If freqüència cardíaca >140 then conclude.....

R001 If pressió arterial sistòlica <90 then conclude signes clínics de gravetat is segur

- Predicats de tipus *conjunt (set)*. En els predicats de tipus *conjunts (set)* l'identificador del fet s'associa a un valor o a un conjunt de valors. La premissa serà certa si el valor o conjunt de valors del fet és una intersecció no buida amb la llista de valors definits pel fet. Per exemple:

R002 If antecedents/malaltia_crònica_associada
and antecedents/tipus_malaltia_crònica_associada int (insuficiència_renal_crònica)
then conclude insuficiència_renal is segur

5.5.3.3 Conclusió de les regles

A TERÀP-IA la *conclusió* de les regles és un fet de tipus *many-valued* o *conjunt*. La regla assigna el valor de certesa d'aquest fet combinant, el valor de certesa de la condició de la regla i el valor de certesa que té la regla aplicada. La combinació dels valors de certesa dels fets es realitza utilitzant la taula de conjunció del mòdul al qual pertany el fet. Per exemple:

R004 If macròlids then conclude eritromicina is força possible

El valor de certesa de la regla *R004* del mòdul de tractament de les pneumònies causades per *Chlamydia pneumoniae* és *força possible*, però el valor de certesa que s'assignarà al fet *eritromicina* quan s'apliqui aquesta regla, serà el que resulti de combinar el valor de certesa del fet *macròlids* amb el valor de certesa de la regla. Atès que l'*eritromicina* té un valor de certesa *força possible*, si *macròlids* té, per exemple, un valor de certesa *moderadament possible*, els dos fets combinats tindran un valor de certesa *moderadament possible* (vegeu la taula 5.6) i aquest serà el valor de certesa que la regla *R004* assignarà al fet *eritromicina*.

Les conclusions de les regles poden ser afirmatives:

R017 If Anamnesi_dona/embaràs then conclude vancomicina is lleugerament possible

i negatives:

R001 If Anamnesi_dona/embaràs then conclude no(quinolones) is segur
--

5.5.3.4 Documentació de les regles

La *documentació* de les regles està pensada per adjuntar referències bibliogràfiques que la justifiquin. Per exemple:

R001 If quinolones then conclude ciprofloxacina is modp "Kobayashi H. Clinical efficacy of ciprofloxacina in the treatment of patients with respiratory tract infections in Japan. Am J Med 1987; 82(40): 169-73"

5.5.4 Estructura modular

Com ja s'ha comentat en l'apartat 2.9.2 del capítol 2, les unitats bàsiques del llenguatge MILORD II són els *mòduls*. El programa és constituït per un conjunt de mòduls que poden, recursivament, contenir altres mòduls formant una *jerarquia*.

Un *mòdul* és una estructura que té un *identificador* i un *cos*.

L'*identificador* és la paraula que utilitzem per identificar-lo i que servirà per referir sempre el mòdul en la base de coneixements.

El *cos* comprèn tots els components del mòdul que es declaren al voltant de les paraules *Begin*, *End*.

Identificador del mòdul=

Begin

Cos del mòdul

End

A la figura 2.8 del capítol 2 es mostra un esquema dels components del mòdul.

A TERÀP-IA, per implementar les tasques de tractament antibiòtic i d'indicació d'ingrés hospitalari de les pneumònies, s'han programat uns 110 mòduls, que es poden agrupar en els següents:

1. Mòduls *d'adquisició de dades*. Són, bàsicament, mòduls de preguntes a l'usuari de les dades del pacient que l'expert considera que són necessàries per efectuar una selecció adequada del tractament antibiòtic.
2. Mòduls de *coneixement farmacològic*. Són mòduls que contenen el coneixement respecte als grups farmacològics als que pertanyen els antibiòtics de TERÀP-IA, les dosis, via d'administració i espectre d'activitat.
3. Mòduls de *filtratge*. Son mòduls que, independentment del diagnòstic del malalt, modifiquen el tractament antibiòtic perquè canvien el valor i, fins i tot, eliminen de la llista de possibles tractaments per a un pacient els antimicrobians d'un determinat grup. A TERÀP-IA els mòduls de filtratge són: *al·lèrgia a antibiòtics, embaràs, insuficiència renal i factors genètics*.
4. Mòduls de *microorganismes*. Són mòduls que proposen un *tractament antibiòtic* a partir d'un diagnòstic. Aquests mòduls contenen el coneixement de l'espectre antibacterià dels antibiòtics i utilitzen dades dels mòduls d'adquisició de dades com la gravetat del malalt i la possibilitat de prendre medicació per via oral.
5. Mòdul de *Combinacions*. Aquest mòdul combina els resultats dels mòduls de microorganismes i obté, com a resultat, *combinacions d'antimicrobians* que són conjunts d'antimicrobians en monoteràpia, combinacions de dos, o màxim, tres antibiòtics adequats per tractar els diagnòstics del pacient.
6. Mòdul *TERÀPIA*. Es un mòdul que, donat un diagnòstic per a un pacient (un, dos, tres o quatre possibles microorganismes) selecciona els mòduls de microorganismes que corresponen als microorganismes del diagnòstic.
7. Mòdul de *filtratge* de les combinacions. És un mòdul que filtra les *combinacions d'antimicrobians* obtingudes en el mòdul de *Combinacions* tenint en compte les

dosis. Les *combinacions d'antimicrobians* també es filtren per criteris d'especificitat i cost.

La implementació de la tasca de tractament antibiòtic de TERÀP-IA s'ha basat en l'arquitectura de la figura 4.2. Per aquest motiu, alguns dels mòduls que es descriuen a continuació es corresponen amb els descrits a l'apartat 4.5, on s'explica la implementació, amb MILORD II, d'una arquitectura per al tractament de les infeccions.

5.5.4.1 Mòduls d'adquisició de dades

Els mòduls d'adquisició de dades són els responsables d'obtenir totes les dades del pacient que l'expert considera que són rellevants per efectuar una adequada selecció del tractament antibiòtic.

Els mòduls d'adquisició de dades de TERÀP-IA són els següents:

- *Diagnòstics.*
- *Anamnesi.*
- *Anamnesi específica per a dones.*
- *Antecedents.*
- *Situació clínica.*
- *Analítica.*
- *Complicacions.*
- *Gravetat.*
- *Criteris d'*Streptococcus pneumoniae* resistent a la penicil·lina.*
- *Via d'administració*
- *Condicions socials.*

5.5.4.1.1 Mòdul Diagnòstics

Al mòdul *Diagnòstics* s'avalua el diagnòstic etiològic de la pneumònia. El mòdul pregunta a l'usuari del sistema expert quins són els microorganismes que vol tractar. La resposta són llistes de possibles agents etiològics causals (vegeu la taula 5.4), generalment, fins a quatre com a màxim.

A TERÀP-IA s'han construït 25 mòduls de microorganismes, un per a cadascun dels microorganismes per als quals es proposa el tractament antibiòtic.

Al mòdul *Diagnòstics* el fet *diagnòstics* és una variable de tipus *conjunt* que inclou tots els microorganismes de la taula 5.4:

```

Diagnòstics=
  Name: "diagnòstics"
  Question: "quina de les següents pneumònies vol tractar"
  Type:
    (Pneum_myc "pneumònia per Mycoplasma pneumoniae",
    pneum_cox "pneumònia per Coxiella burnetii" ,
    pneum_chlam_psit "pneumònia per Chlamydia psitacii",
    pneum_chlam_pneum "pneumònia per Chlamydia pneumoniae",
    pneum_leg "pneumònia per Legionella pneumophila",
    pneum_pneum "pneumònia per Streptococcus pneumoniae",
    pneum_anaer "pneumònia per anaerobis",
    pneum_enterobac "pneumònia per enterobacter",
    pneum_E_Coli "pneumònia per E. coli",
    pneum_Kleb "pneumònia per Klebsiella sp.",
    pneum_H_inf "pneumònia per Haemophilus influenzae",
    pneum_morax " pneumònia per Moraxella catarrhalis",
    pneum_pseud "pneumònia per Pseudomonas sp.",
    pneum_S_pyog " pneumònia per Streptococcus pyogenes",
    pneum_S_aur " pneumònia per Staphylococcus aureus",
    pneum_asper " pneumònia per Aspergillus",
    pneum_crip "pneumònia per Criptococ",
    .....

```

5.5.4.1 2 Mòduls *Anamnesi* i *Anamnesi específica per a dones*

Els mòduls *Anamnesi* i *Anamnesi específica per a dones* són mòduls d'adquisició de les dades generals del pacient i d'algunes dades específiques quan el pacient és una dona.

A la taula 5.9 s'hi relacionen totes les dades que s'avaluen en aquests dos mòduls.

FET	TIPUS
Edat	Numèric
Sexe	Conjunt Home Dona
Insuficiència renal	<i>Boolean</i>
Insuficiència hepàtica	<i>Boolean</i>
Al·lèrgia a antibiòtics	<i>Boolean</i>
Antibiòtic que provoca l'al·lèrgia	Conjunt Penicil·lines Cefalosporines Monobactams Carbapenems Inhibidors de les betalactamases etc.
Al·lèrgia immediata a la penicil·lina	<i>Boolean</i>
Al·lèrgia retardada a la penicil·lina	<i>Boolean</i>
Dèficit de glucosa 6 fosfat deshidrogenasa	<i>Boolean</i>
Embaràs	<i>Boolean</i>
Temps de gestació	Lingüístic Primer trimestre Segon trimestre Tercer trimestre
Embaràs a terme	<i>Boolean</i>

Taula 5.9. Dades generals del pacient.

5.5.4.1.3 Mòdul *Antecedents*

Al mòdul *Antecedents* s'avaluen alguns antecedents del pacient com l'existència d'al·lèrgies, malalties cròniques associades, immunodepressió, insuficiència respiratòria crònica, pneumònia durant l'últim any, hospitalització durant els últims tres mesos i utilització d'antibiòtics betalactàmics durant els últims tres mesos.

A la taula 5.10 s'hi relacionen els antecedents del pacient que s'avaluen en aquest mòdul.

FET	TIPUS
Malalties cròniques associades	<i>Boolean</i>
Tipus de malalties cròniques associades	Conjunt Hepatopatia crònica Insuficiència cardíaca Diabetis mellitus Alcoholisme MPOC Vasculitis/Col·lagenosis Sarcoidosi Drogaaddicció parenteral Neoplàsia avançada Insuficiència renal crònica Alteració de l'estat mental
Immunodepressió	<i>Boolean</i>
Tipus d'immunodepressió	Conjunt Tractament amb corticoides Tractament amb citotòxics Trasplantament del moll de l'os Trasplantament d'altres òrgans Infecció pel VIH Esplenectomia Hipogammaglobulinèmia Agammaglobulinèmia
Insuficiència respiratòria crònica	<i>Boolean</i>
Hospitalització durant els últims tres mesos	<i>Boolean</i>
Pneumònia durant l'últim any	<i>Boolean</i>
Ús d'antibiòtics betalactàmics durant els últims 3 mesos	<i>Boolean</i>

Taula 5.10. Antecedents del pacient.

5.5.4.1.4 Mòdul Situació clínica

Al mòdul *Situació clínica* s'avalua l'estat clínic del malalt mitjançant dades de l'examen físic com la febre, la pressió arterial, la freqüència respiratòria i la freqüència cardíaca.

5.5.4.1.5 Mòdul Analítica

El mòdul *Analítica* obté resultats de dades analítiques (taula 5.11).

FET	TIPUS
Sodi sèric	Numèric
Hematòcrit	Numèric
Hemoglobina	Numèric
Leucòcits	Numèric
Granulòcits	Numèric
Urea	Numèric
Creatinina	Numèric
PaO ₂	Numèric
PaCO ₂	Numèric
FiO ₂	Numèric

Taula 5.11. Dades analítiques.

5.5.4.1.6 Mòdul Complicacions

Al mòdul *Complicacions* s'avalua l'existència de complicacions locals de la pneumònia (cavitació, embassament pleural, empiema pleural), infeccions associades (endocarditis, artritis, meningitis) i l'extensió de l'afectació radiològica. Aquestes dades s'utilitzen, bàsicament, per avaluar la gravetat del procés i, per tant, el tractament antibiòtic.

5.5.4.1.7 Mòdul Via d'administració

El mòdul *Via d'administració* demana a l'exterior si existeixen trastorns en la deglució o alteracions gastrointestinals per deduir si la via d'administració de la medicació pot ser oral o ha d'ésser parenteral.

5.5.4.1.8 Mòdul *Condicions socials*

El mòdul *Condicions socials* demana a l'exterior quina és la residència habitual del pacient per saber si viu al seu domicili o en un centre geriàtric. Aquesta informació s'utilitza per deduir l'existència de criteris de pneumònia per *Streptococcus pneumoniae* resistent a la penicil·lina.

5.5.4.1.9 Mòdul *Gravetat*

La gravetat del pacient té molta importància per decidir el tractament antibiòtic d'una pneumònia. A TERÀP-IA la *gravetat* es dedueix en el mòdul *Gravetat*, en el qual s'analitzen, específicament, totes les situacions segons les quals s'ha de considerar que la pneumònia és greu, o es demana a l'usuari el valor de la gravetat del malalt quan aquesta no es pot deduir.

El mòdul *Gravetat* de TERÀP-IA és el següent:

```

Module Gravetat=
  Begin
    Inherit Situació_clínica
    Inherit Analítica
    Module C=Complicacions
    Import gravetat_malalt, alteracions_neurològiques, hipoperfussió, vasopressors, dèbit_urinari,
      shock_sèptic
    Export gravetat_malalt, greu_intern
    Deductive knowledge
      Rules:
      R001 If Situació_clínica/FR>30 then conclude greu_intern is força possible
      R003 If vasopressors then conclude greu_intern is segur
      R006 If C/afectació_multilobar then conclude greu_intern is segur
      R007 If alteracions_neurològiques then conclude greu_intern is segur
      .....
  
```

Per intentar deduir si la pneumònia és greu, el mòdul *Gravetat* demana als seus submòduls *Situació clínica*, *Analítica* i *Complicacions* els valors de la freqüència respiratòria, si hi ha afectació neurològica, insuficiència respiratòria aguda, afectació radiològica multilobar, un dèbit urinari disminuït, necessitat de vasopressors o si el pacient està en shock sèptic. Si existeix alguna d'aquestes condicions clíniques s'aplica la regla corresponent del mòdul *Gravetat* i es dedueix que la pneumònia és greu i que el pacient està greu amb un valor de certesa que serà el que resulti de combinar el valor de certesa del fet que s'avalua a la regla amb el valor de certesa de la regla.

Vegem, per exemple, la regla *R001* del mòdul *Gravetat*:

R001 If situació_clínica/FR>30 then conclude greu_intern is força possible

En aquesta regla es dedueix la gravetat del pacient segons el valor de la freqüència respiratòria. Si la freqüència respiratòria és superior a 30 respiracions per minut, la regla *R001* s'aplica i es dedueix que l'estat del malalt és greu amb un valor de certesa *força possible*. Si la freqüència respiratòria és inferior a 30 respiracions per minut, la regla *R001* no s'aplica i gravetat té un valor de certesa *desconegut*.

Amb qualsevol de les altres condicions clíniques que són necessàries per deduir que el malalt està greu succeeix el mateix que amb la freqüència respiratòria. Si la condició clínica necessària per deduir gravetat existeix, s'aplica la regla corresponent, i es dedueix que el malalt està greu amb un valor de certesa. Quan no existeix cap condició clínica per deduir que el malalt està greu, les regles del mòdul *Gravetat* no s'apliquen i el fet *gravetat* té un valor *desconegut*.

Com que la gravetat del malalt és una dada molt important per decidir el tractament d'una pneumònia, si el sistema no la pot deduir li demana a l'usuari. L'usuari pot contestar amb tres possibles valors de gravetat: *lleu*, *moderadament greu* i *greu*.

En l'exemple es mostra com es realitza, al mòdul *Gravetat*, la declaració del fet *gravetat del malalt* que es pregunta a l'usuari:

Gravetat_malalt=
Name: "gravetat del malalt"
Question: "quina és segons vostè la gravetat del malalt en el moment del diagnòstic?"
Type: malalt_lleu, malalt_moderadament_greu, malalt_greu?"

5.5.4.1.10 Mòdul *Criteris de pneumococ resistant a la penicil·lina*

Durant molts anys la penicil·lina ha estat un antibiòtic actiu per al tractament de les infeccions produïdes per *Streptococcus pneumoniae*. Tot i això, a partir de l'any 1967, que es va comunicar l'aïllament de la primera soca d'*Streptococcus pneumoniae* resistant a la penicil·lina [Hansman, 1967], la prevalença de soques resistents a aquest antibiòtic ha augmentat progressivament a tot el món. Actualment la taxa de resistència és del 50% en alguns països europeus i asiàtics. A Europa la taxa més elevada de soques d'*Streptococcus pneumoniae* resistant a la penicil·lina es registra a Hongria, Romania i Espanya [Appelbaum, 1996]. Un estudi prospectiu de totes les soques invasives d'*Streptococcus pneumoniae* aïllades a 16 hospitals de la província de Barcelona l'any 1996 va mostrar que un 35% tenien una sensibilitat disminuïda a la penicil·lina, predominant les soques amb resistència moderada per damunt de les altament resistents [Latorre, 1999].

La distribució de soques d'*Streptococcus pneumoniae* amb sensibilitat disminuïda a la penicil·lina no és homogènia entre la població, existint diverses condicions clíniques associades a un major percentatge de soques resistents [Nava, 1994; Pallarés, 1995; Clavo, 1997]. L'existència d'aquestes condicions clíniques s'ha de tenir en compte sempre que es considera que l'*Streptococcus pneumoniae* pot ser l'agent etiològic d'una pneumònia, essent, aquesta, una dada rellevant ja que, tal com descriu la literatura [Pachon, 1990; Torres, 1991; Antela, 1993; Almirall, 1993; Fine 1996], l'*Streptococcus pneumoniae* és la causa més freqüent de pneumònia extrahospitalària en l'adult i, per tant, es considera com un possible agent etiològic en molts pacients. Les condicions clíniques que indueixen a sospitar resistència de l'*Streptococcus pneumoniae* a la penicil·lina són: l'edat, l'existència d'algunes malalties cròniques, l'existència d'alguna causa d'immunodepressió, l'hospitalització durant els últims tres mesos, l'antecedent de pneumònia durant l'últim any, la utilització d'antibiòtics betalactàmics durant els últims tres mesos, l'existència d'afectació pulmonar multilobar i que el pacient visqui en un centre geriàtric.

Al mòdul *Criteris de pneumococ resistent a la penicil·lina* s'avaluen aquestes condicions clíniques. El mòdul *Criteris de pneumococ resistent a la penicil·lina* és el següent:

```

Module Pneumococ_resistent_penicil·lina=
  Begin
    Inherit Anamnesi
    Inherit Antecedents
    Inherit Analítica
    Inherit Complicacions
    Inherit Gravetat
    Inherit Condicions_socials
    Export criteris_resistència_penicil·lina
    Deductive knowledge
    Dictionary:
      Predicates:
        Criteris_resistència_penicil·lina=
          Name: "criteris de pneumococ resistent a la penicil·lina"
          Type: logic
      Rules:
        R001 If Anamnesi/edat>65 then conclude criteris_resistència_penicil·lina is possible
        R002 If Antecedents/tipus_malaltia_crònica_associada int (hepatopatia_crònica, alcoholisme,
          neoplàsia_avançada) then conclude criteris_resistència_penicil·lina is força possible
        R005 If Antecedents/tipus_immunodepressió int (infecció_VIH)
          then conclude criteris_resistència_penicil·lina is força possible
        R008 If Antecedents/antibiòtics_betalactàmics_previs then conclude
          criteris_resistència_penicil·lina is segur
          .....
    End deductive
  End

```

5.5.4.1.11 Declaració de submòduls

Tal com es mostra en els exemples anteriors el mòdul *Gravetat* i el mòdul de *Criteris de pneumococ resistant a la penicil·lina* es relacionen amb altres mòduls d'adquisició de dades mitjançant la declaració de submòduls.

La declaració de submòduls és idèntica, sintàcticament, a la declaració de mòduls.

La interfície d'exportació d'un submòdul és visible des del mòdul que conté el submòdul, per tal d'accedir a les seves conclusions.

La declaració de submòduls pot efectuar-se de tres formes diferents: *renombrant el mòdul* assignant-li un nom local, mitjançant l'operació *inherit*, i mitjançant l'operació *open*.

En el mòdul *Gravetat* s'utilitzen les dues primeres formes de declaració de submòduls:

```
Module Gravetat=  
  Begin  
    Inherit Situació_clínica  
    Module C=Complicacions
```

Tal com veiem en l'exemple, quan es declara un submòdul mitjançant l'operació *inherit* el nom local coincideix amb el nom del mòdul:

```
Inherit Situació_clínica
```

En canvi, quan al submòdul se li assigna un nom local, el nom del submòdul no coincideix amb el nom del mòdul. Així, el mòdul *Complicacions* es diu localment, al mòdul *Gravetat*, mòdul *C*:

```
Module C=Complicacions
```

Amb aquestes dues formes de declaració de submòduls, els fets dels submòduls s'identifiquen en les premisses de les regles del mòdul mitjançant el nom del submòdul i el nom del fet separats pel símbol “/” que indica com s'accedeix al fet en la jerarquia de mòduls.

En l'exemple següent es mostra com s'accedeix al fet *frequència respiratòria* del submòdul *Situació clínica* o al fet *afectació radiològica multilobar* del submòdul *C* (que és el mòdul *Complicacions*):

R001 If Situació_clínica/FR>30 **then conclude** greu_intern **is** força possible
R006 If C/afectació_multilobar **then conclude** greu_intern **is** segur

L'operació *open* permet que els fets exportats pels submòduls puguin ser accedits directament pel mòdul sense ser prefixats pel nom del submòdul. En aquest cas, els fets dels submòduls s'identifiquen en les premisses de les regles només amb el nom del fet.

Un exemple d'aquesta forma de declaració d'un submòdul el trobem al mòdul *Anamnesi específica per a dones*, que té declarat amb un *open* el seu submòdul *Anamnesi* i que incorpora en la seva interfície d'exportació els fets *edat* i *sexe* del mòdul *Anamnesi* ja que necessita el valor d'aquests fets per obtenir el valor dels fets del mòdul *Anamnesi específica per a dones*.

```
Module Anamnesi_dona=
  Begin
    Open Anamnesi
    Import embaràs, temps_gestació, embaràs_a_terme, lactància, neonat_amb_dèficit_G6PD,
      prematur
    Export embaràs, temps_gestació, embaràs_a_terme, lactància, neonat_amb_dèficit_G6PD,
      prematur edat, sexe
```

5.5.4.1.12 Comunicació amb l'usuari

A TERÀP-IA s'ha intentat que la comunicació amb l'usuari del sistema expert segueixi una seqüència lògica i, dins del possible, similar a l'ordre que els metges utilitzen quan fan una història clínica a un pacient. Això dóna a l'usuari més confiança en el sistema, encara que les seves conclusions són independents d'aquest ordre.

Per aconseguir que l'ordre de les preguntes sigui similar al que els metges fan servir habitualment s'han implementat les estratègies que MILORD II ofereix per controlar l'ordre de les preguntes a l'usuari i que són les següents:

1. Segons l'ordre de les premisses de les regles, que s'avaluen d'esquerra a dreta.
2. Segons l'ordre de les regles i del seu valor de certesa.
3. Establint entre els fets la relació *needs*.
4. Mitjançant metaregles que actuen sobre els fets del mòdul.

Vegem la regla *R011* del mòdul *Analítica* de TERÀP-IA:

R011 If no (Antecedents/insuficiència_respiratòria_crònica) **and** paO₂<60
then conclude insuficiència_respiratòria **is** segur

Per deduir insuficiència respiratòria l'ordre d'avaluació que s'estableix en funció de l'ordre de les premisses de les regles és el següent:

El malalt té insuficiència respiratòria crònica?

Quina és la paO_2 basal en mm Hg?

Insuficiència respiratòria crònica és un fet del mòdul *Antecedents* que té definides dues relacions: *needs true malaltia crònica* i *needs tipus de malaltia crònica* i, per tant, abans d'avaluar insuficiència respiratòria crònica cal que el malalt tingui una malaltia crònica i cal conèixer-la.

Insuf_respir_cron=

Name: "insuficiència respiratòria crònica"

Question: "té criteris d'insuficiència respiratòria crònica amb paO_2 basal inferior a 60 mm Hg?"

Type: boolean

Relation: needs_true malaltia_crònica_associada

Relation: needs_tipus_malaltia_crònica_associada

Tipus de malaltia crònica també és un fet del mòdul *Antecedents* que té definida la relació *needs_true malaltia crònica associada*:

Tipus_mal_cron_assoc=

Name: "tipus de malaltia crònica associada"

Question: "té antecedents de:

Malaltia hepàtica crònica

Insuficiència cardíaca avançada

Diabetis mellitus

Alcoholisme

Malaltia pulmonar obstructiva crònica

.....

Type: (hepat_cron, IC, DB, OH, MPOC)"

Relation: needs_true malaltia_crònica_associada

Al definir en aquests fets la relació *needs*, es crea una interconnexió entre ells, que determina que es preguntin en l'ordre següent:

Existeixen antecedents de malalties cròniques associades?

Si existeixen, quin és el tipus de malaltia crònica associada?

El malalt té insuficiència respiratòria crònica?

Quina és la paO_2 basal en mmHg?

Per garantir que les preguntes es facin només quan el context és adequat són necessàries metaregles que actuïn sobre els fets.

Per exemple, la metaregla *M001* del mòdul *Antecedents* controla que insuficiència respiratòria crònica només es preguntí en el context adequat, que és en el cas que el pacient sigui portador d'una malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC):

M001 If **K**(=(tipus_malaltia_crònica_associada,\$z),int(s,s)) **and**
set_of_instances(\$x,**K**(=(tipus_malaltia_crònica_associada,\$x),int(s,s)),
 \$values) **and no**(**intersection**(\$values,(MPOC))) **then conclude**
K(not(insuficiència_respiratòria_crònica),int(s,s))

Aquesta metaregla significa que, si el pacient té malalties cròniques associades i aquestes no inclouen la MPOC, insuficiència respiratòria crònica és *fals* i, per tant, el sistema no preguntarà a l'exterior el valor del fet insuficiència respiratòria crònica, perquè ja el coneix. En canvi, si hi ha malalties cròniques associades i aquestes inclouen la MPOC, la metaregla no dóna cap valor al fet insuficiència respiratòria crònica i, per tant, el sistema, com no coneix el valor del fet, el preguntarà a l'exterior.

5.5.4.2 Mòduls de coneixement farmacològic

Els mòduls de coneixement farmacològic contenen el coneixement respecte als antimicrobians del domini de TERÀP-IA.

Els conceptes que s'avaluen en aquests mòduls estan referits als grups farmacològics als quals pertanyen els antimicrobians, a les dosis, via d'administració, interaccions farmacològiques i espectre d'activitat dels antimicrobians.

Els mòduls de coneixement farmacològic de TERÀP-IA són els següents:

- *Grups d'antimicrobians.*
- *Antimicrobians.*

5.5.4.2.1 Mòdul Grups d'antimicrobians

El mòdul *Grups d'antimicrobians* (mòdul *ABS*) conté el coneixement respecte a tots els grups d'antimicrobians utilitzats per TERÀP-IA que inclouen principalment antibiòtics, i també agents antivírics i antifúngics i que estan representats en la interfície d'exportació del mòdul:

```

Module Grups_antimicrobians=
  Begin
    Export quinolones, tetraciclins, cotrimoxazol, vancomicina, teicoplanina, aminoglucòsids,
      clindamicina, carbapenems, aciclovir, ganciclovir, arabinòsid_adenina, ribaravina,
      amantadina, rimantadina, penicil·lines, macròlids, inhibidors_betalactamasses,
      cefalosporines, monobactams, atovaquona, anfotericina_B, itraconazol, pentamidina,
      sulfamides, rifampicina, metronidazol, primaquina, dapsona, trimetoprim, fluconazol
      flucitosina,
    ;;COMBINACIONS
      macròlids_plus_rifampicina, penicil·lines_plus_metronidazol,
      clindamicina_plus_primaquina, dapsona_plus_trimetoprim,
      aminoglucòsids_plus_cefalosporines, aminoglucòsids_plus_carbapenems,
      anfotericina_B_plus_flucitosina
  
```

Cada *grup d'antimicrobians* (quinolones, tetraciclins, macròlids, etc.) es representa com un concepte que té definida una relació de pertinença (*belongs to*) a un grup més ampli, quan aquesta existeix.

Per exemple, les penicil·lines i els inhibidors de les betalactamasses formen part d'un grup més ampli d'antibiòtics betalactàmics:

```

Peni=
  Name: "penicil·lines"
  Relation: belongs_to antibiòtics_betalactàmics
b_lactam_inh=
  Name: "inhibidors de les betalactamasses"
  Relation: belongs_to antibiòtics_betalactàmics
Antibiòtics_betalactàmics=
  Name: "antibiòtics betalactàmics"
  
```

5.5.4.2 Mòdul *Antimicrobians*

El mòdul *Antimicrobians* conté el coneixement respecte a tots els antimicrobians (antibiòtics, agents antivírics i antifúngics) utilitzats per TERÀP-IA.

Els antimicrobians inclosos en aquest mòdul, que són tots els utilitzats a TERÀP-IA per aconsellar el tractament antibiòtic de les pneumònies, es relacionen a la taula 5.5.

Al mòdul *Antimicrobians*, cada antibiòtic, agent antivíric o antifúngic, està representat com un concepte per al qual es declara: a quin grup farmacològic pertany, quina és la via d'administració (oral o parenteral), les possibles interaccions medicamentoses amb altres fàrmacs administrats al pacient, quins són els antibiòtics que tenen la mateixa activitat antimicrobiana, quins són els antibiòtics que tenen un espectre antibacterià ampli que inclou el d'altres amb un espectre més reduït i quins són els antibiòtics que tenen toxicitat additiva. Totes aquestes relacions constitueixen, per a cada antibiòtic, un *graf* etiquetat que permet classificar-lo en un grup farmacològic i en una via

d'administració i relacionar-lo amb altres antibiòtics i medicaments.

En l'exemple següent veiem que la vancomicina és un antibiòtic del grup dels glucopèptids, que s'ha d'administrar per via parenteral, que, per al tractament de les pneumònies extrahospitalàries, inclou l'espectre d'activitat de la cloxacil·lina, que té un espectre equivalent a la teicoplanina, que s'ha d'ajustar en pacients amb insuficiència renal i que, administrat simultàniament amb gentamicina o amikacina, té toxicitat additiva.

Vancomicina=

Relation: belongs_to ABS/glucopèptids
Relation: espectre_equivalent teicoplanina
Relation: inclou_espectre cloxacil·lina
Relation: ajustar_per anamnesi/insuficiència_renal
Relation: belongs_to parenteral
Relation: toxicitat_additiva gentamicina
Relation: toxicitat_additiva amikacina

La informació dels mòduls de coneixement farmacològic pot ser utilitzada per tots els mòduls que raonen respecte a antibiòtics.

5.5.4.3 Mòduls de filtratge

Aquests mòduls, independentment del microorganisme que es vol tractar, modifiquen el tractament antibiòtic, perquè canvien el valor i, fins i tot, eliminen de la llista de possibles tractaments per al pacient els antibiòtics, antivírics o antifúngics d'un determinat grup d'*antimicrobians* (tasca A de la figura 4.2).

Aquesta modificació del valor o l'eliminació d'un determinat grup d'*antimicrobians* es fa tenint en compte determinades condicions del pacient que tenen les característiques comuns següents:

1. Afecten al tractament antibiòtic amb independència del microorganisme que es vol tractar o de qualsevol altra característica del pacient. En una embarassada no es poden utilitzar fluoroquinolones, perquè produeixen calcificació del cartílag de creixement en els nadons. Per aquest motiu, per al tractament d'una pneumònia en una embarassada, les fluoroquinolones no s'han de considerar com una alternativa terapèutica vàlida, encara que siguin molt útils per cobrir l'agent etiològic de la pneumònia.
2. Afecten per igual a tots els antibiòtics d'una determinada classe o grup. La contraindicació d'administrar penicil·lina a les persones que són al·lèrgiques a aquest fàrmac, afecta per igual a totes les penicil·lines.

Per això, els mòduls de filtratge s'apliquen sobre grups d'antimicrobians (quinolones, tetraciclins, macròlids, etc.) i amb independència del microorganisme que es vol tractar. Els mòduls de filtratge de TERÀP-IA són els següents:

- *Gestació.*
- *Al·lèrgia.*
- *Insuficiència renal.*
- *Factors genètics.*

Aquests mòduls, utilitzen els mòduls de coneixement farmacològic i els mòduls d'adquisició de dades del pacient, per determinar quins són els grups d'antimicrobians que es poden administrar al pacient.

En la figura 5.2 es mostra la jerarquia de mòduls dels mòduls de filtratge:

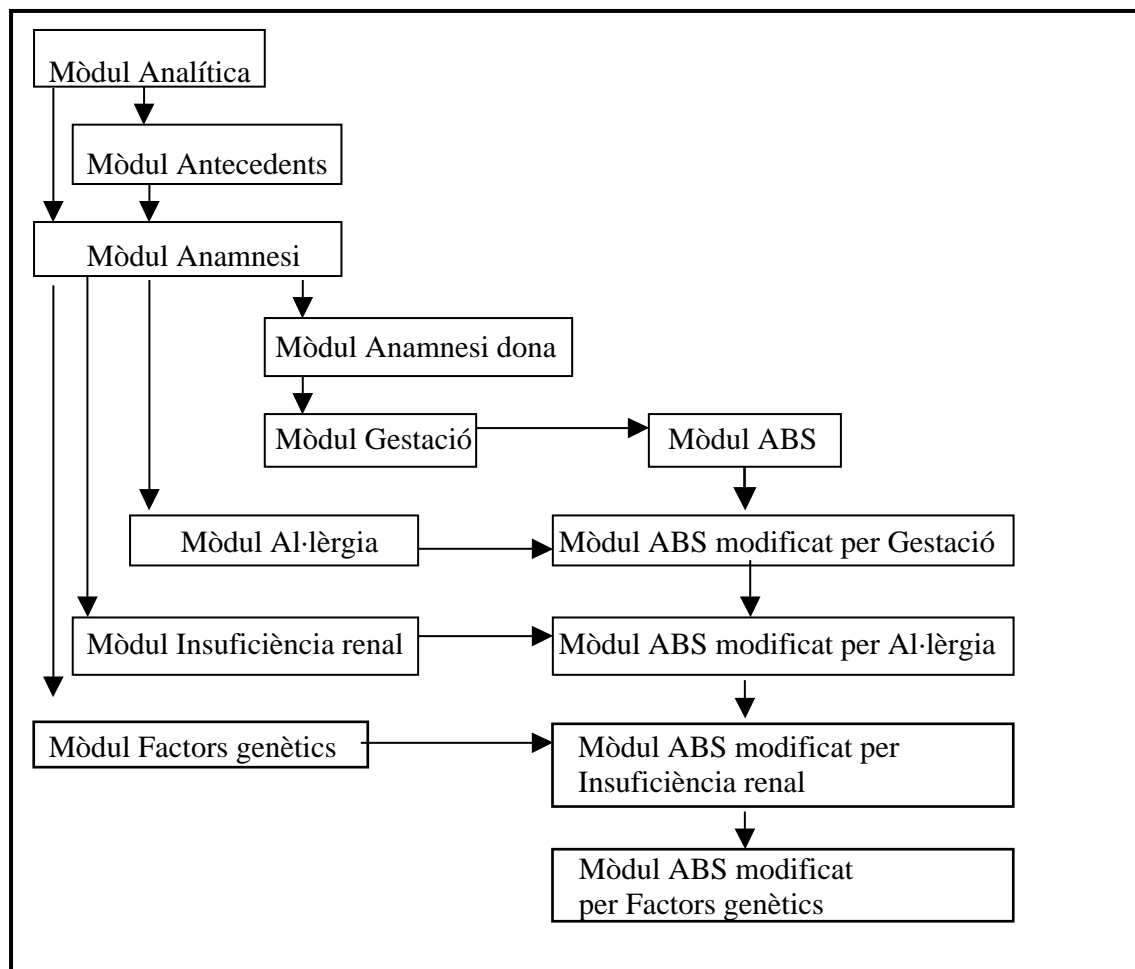


Figura 5.2. Jerarquia de mòduls dels mòduls de filtratge.

A nivell d'implementació els mòduls de filtratge s'anomenen:

- *Gestació 1.*
- *Al·lèrgia 1.*
- *Insuficiència renal 1.*
- *Factors genètics 1.*

Operacionalment es comença assignant, en el mòdul *Grups d'antimicrobians 1*, un valor de certesa *segur* a tots els grups d'antimicrobians de TERÀP-IA:

```

Module Grups_antimicrobians_1:Grups_antimicrobians=
  Export quinolones, tetraciclins, cotrimoxazol, vancomicina, teicoplanina, aminoglucòsids,
    clindamicina, carbapenems, aciclovir, ganciclovir, arabinòsid_adenina, ribaravina,
    amantadina, rimantadina, penicil·lines, macròlids, inhibidors_betalactamasses,
    cefalosporines, monobactams, atovaquona, anfotericina_B, itraconazol, pentamidina,
    sulfamides, rifampicina, metronidazol, primaquina, dapsona, trimetoprim, fluconazol,
    flucitosina,
  COMBINACIONS
    macròlids_+rifampicina, penicil·lines_+metronidazol,
    clindamicina_+primaquina, dapsona_+trimetoprim,
    aminoglucòsids_+cefalosporines, aminoglucòsids_+carbapenems,
    anfotericina_B_+flucitosina
  Deductive knowledge
    Rules:
    R001 If segur then conclude quinolones is segur
    R004 If segur then conclude penicil·lines is segur
    R036 If segur then conclude macròlids_+rifampicina is segur
    .....

```

El mòdul *Grups d'antimicrobians 1* és un refinament del mòdul *Grups d'antimicrobians* dels mòduls de coneixement farmacològic:

Module *Grups_antimicrobians_1: Grups_antimicrobians=*

L'operació de *refinament* és un mecanisme per establir relacions entre mòduls. Es basa en una idea de programació incremental i realitza tasques d'enriquiment, amagament de la informació i herència. En aquest cas, el mòdul *Grups d'antimicrobians 1* hereta del mòdul *Grups d'antimicrobians* la informació respecte a tots els grups d'antimicrobians i, a més, conté les regles que assignen a tots els grups d'antimicrobians un valor *segur*.

Els mòduls de filtratge: *Gestació 1*, *Al·lèrgia 1*, *Insuficiència renal 1* i *Factors genètics 1* també són mòduls de refinament del mòdul *Grups d'antimicrobians*:

```

Module Gestació_1: Grups_antimicrobians =

```

Cada mòdul de filtratge utilitza dades del pacient (dels mòduls d'adquisició de dades) i exporta grups d'antimicrobians. El valor de certesa de cadascun dels grups d'antimicrobians és modificat tenint en compte la seva adequació per al tractament d'un determinat pacient. Per exemple, en un pacient al·lèrgic a la penicil·lina, el mòdul *Al·lèrgia* li dona al grup de les penicil·lines un valor *fals*.

En l'exemple següent veiem una part del mòdul *Gestació 1* de TERÀP-IA:

Module Gestació_1: Grups_antimicrobians =

Begin

Module AD =Anamnesi_dona

Export quinolones, tetraciclins, cotrimoxazol, vancomicina, teicoplanina, aminoglucòsids, clindamicina, carbapenems, aciclovir, ganciclovir, arabinòsid_adenina, ribaravina, amantadina, rimantadina, penicil·lines, macròlids, inhibidors_betalactamases, cefalosporines, monobactams, atovaquona, anfotericina_B, itraconazol, pentamidina, sulfamides, rifampicina, metronidazol, primaquina, dapsona, trimetoprim, fluconazol, flucitosina,

COMBINACIONS

macròlids_+rifampicina, penicil·lines_+metronidazol,

clindamicina_+primaquina, dapsona_+trimetoprim,

aminoglucòsids_+cefalosporines, aminoglucòsids_+carbapenems,

anfotericina_B_+flucitosina

Deductive Knowledge

Rules:

R001 If AD/embaràs **then conclude no** (quinolones) **is** segur

R003 If AD/embaràs **then conclude is** possible

R005 If AD/embaràs **then conclude** penicil·lines **is** segur

R033 If AD/embaràs **then conclude** macròlids_+rifampicina **is** possible

.....

El mòdul *Gestació 1* utilitza dades del seu submòdul *AD*, que és el mòdul *Anamnesi dona*, i exporta grups d'antimicrobians. Les regles del mòdul *Gestació 1* modifiquen, per l'embaràs, el valor d'alguns grups d'antimicrobians i li donen, per exemple, al grup de les quinolones un valor de certesa *impossible* (*R001*), al grup de les penicil·lines un valor de certesa *segur* (*R005*) i al grup dels macròlids associats a Rifampicina (*R033*) un valor de certesa *possible*.

Els mòduls de filtratge *filtren*, seqüencialment, cadascun dels grups d'antimicrobians, quedant-se amb el mateix valor de certesa si no hi ha cap raó per disminuir-lo o disminuint-lo si cal. Quan el valor de certesa d'un grup d'antimicrobians és *impossible* es considera que aquest grup d'antimicrobians s'ha eliminat de la llista de grups potencials.

La transmissió de la modificació dels valors de certesa de cadascun dels grups d'antimicrobians es realitza mitjançant un mòdul *genèric*, el mòdul *Filtrar Grups d'antimicrobians*:

Module Filtrar_Grups_antimicrobians (X: Grups_antimicrobians; Y: Grups_antimicrobians):
Grups_antimicrobians =

Tal com s'ha comentat anteriorment, un mòdul *genèric* és una funció que s'aplica sobre uns arguments (X,Y), que són mòduls, i dóna com a resultat un nou mòdul. Dit d'una altra manera, es poden estructurar com a mòduls genèrics totes aquelles condicions que es poden aplicar sobre diferents mòduls.

El mòdul genèric *Filtrar Grups d'antimicrobians* s'aplica sobre els mòduls *Gestació 1* i *Grups d'antimicrobians 1*, que són els arguments (X,Y) del mòdul *Filtrar Grups d'antimicrobians*, i dóna com a resultat el mòdul *Gestació*. El mòdul *Gestació* s'utilitza com a argument de *Filtrar Grups d'antimicrobians* junt amb *Al·lèrgia 1* per donar *Al·lèrgia*, i així successivament obtenint *Insuficiència renal* i *Factors genètics*:

Module Gestació=Filtrar_Grups_antimicrobians (Gestació_1, Grups_antimicrobians_1)
Module Al·lèrgia=Filtrar_Grups_antimicrobians (Al·lèrgia_1, Gestació)
Module Insuficiència_renal=Filtrar_Grups_antimicrobians (Insuficiència_renal_1, Al·lèrgia)
Module Factors_genètics=Filtrar_Grups_antimicrobians (Factors_Gènètics_1, Insuficiència_renal)

El mòdul *Filtrar Grups d'antimicrobians* combina els valors de certesa que els grups d'antimicrobians tenen als mòduls sobre els quals s'aplica, i dóna com a resultat un valor de certesa modificat.

Per exemple, la regla *R001* del mòdul *Grups d'antimicrobians 1* dedueix el fet *quinolones* amb un valor de certesa *segur*:

R001 If segur **then conclude** quinolones **is** segur

i la regla *R001* del mòdul *Gestació 1* dedueix el mateix fet amb un valor de certesa *impossible*:

R001 If Anamnesi_dona/embaràs **then conclude** no(quinolones) **is** segur

El mòdul *Filtrar Grups d'antimicrobians* combina els valors de certesa de *quinolones* en els dos mòduls. El resultat és un nou valor de certesa de *quinolones* que és *no(quinolones) is segur*.

El mòdul genèric *Filtrar Grups d'antimicrobians* disposa de metaregles per controlar que les modificacions dels valors de certesa dels grups d'antimicrobians es transmetin d'un mòdul de filtratge a l'altre.

```

M001 If K(Y/$z,$c) and K(X/$z,int(gp,s)) then conclude K($z,$c)
M002 If K(X/$z,int($min,$max)) and neq($min,gp) then conclude K($z,int($min,$max))
M003 If K(X/$z,int($min,$max)) and neq($max,s) then conclude K($z,int($min,$max))

```

Seguint amb l'exemple del fet *quinolones*, aquestes metaregles actuen de la manera següent: si s'està aconsellant el tractament d'una pneumònia en una embarassada, s'aplicarà la regla *R001* del mòdul *Gestació 1* que dóna al fet *quinolones* un valor *impossible* i, aquest, és el valor de certesa de *quinolones* que es transmetrà d'un mòdul de filtratge a l'altre. En canvi, si s'està aconsellant el tractament d'una pneumònia en un pacient amb insuficiència renal, com que la insuficiència renal no modifica el valor de *quinolones*, no s'aplicarà cap regla del mòdul *Insuficiència renal 1* i *quinolones* no tindrà cap valor. En aquest cas s'aplicarà la regla *R001* del mòdul *Grups d'antimicrobians 1*, que dóna al fet *quinolones* un valor *segur* i, aquest, és el valor de certesa de *quinolones* que es transmetrà d'un mòdul de filtratge a l'altre.

5.5.4.4 Mòduls de microorganismes

S'han construït 25 mòduls de microorganismes, un per a cadascun dels microorganismes per als quals TERÀP-IA proposa el tractament antibiòtic (vegeu la taula 5.4).

Aquests mòduls proposen un *tractament antibiòtic* a partir d'un diagnòstic (tasca C de la figura 4.2).

Els mòduls de microorganismes, una vegada filtrats els grups d'antimicrobians actius per al tractament del microorganisme, obtenen, per a cada grup d'antimicrobians, tots els antimicrobians del grup que es poden administrar al pacient. Vegem, per exemple, el mòdul de tractament de la pneumònia per *Mycoplasma pneumoniae*:

```

Module Pneumònia_Mycoplasma_tractament: antimicrobians =
  Begin
    Inherit via_administració
    Open insuficiència_renal:
      Begin
        Export quinolones, tetraciclins, macròlids
      End
    Export cipprofloxacina, ofloxacina, doxiciclina, cotrimoxazol, vancomicina, teicoplanina,
      amikacina, gentamicina, clindamicina, imipenen,.....
    Deductive knowledge
      Rules:
      R001 If quinolones then conclude cipprofloxacina is moderadament possible
      R004 If tetraciclins then conclude doxi is possible
      R009 If macròlids then conclude claritromicina is segur
      .....
    End deductive
  End

```

Les quinolones, les tetraciclins i els macròlids són tres grups d'antimicrobians actius per al tractament de les pneumònies per *Mycoplasma pneumoniae*. En el mòdul *Pneumònia Mycoplasma tractament* s'obtenen, per a cadascun d'aquests tres grups d'antimicrobians, totes les quinolones, tetraciclins i macròlids que es poden administrar al pacient.

Els mòduls de microorganismes utilitzen dades dels mòduls de coneixement farmacològic, dels mòduls d'adquisició de dades (especialment les relacionades amb la gravetat del pacient) i dels mòduls de filtratge. Les regles dels mòduls de microorganismes contenen el coneixement de la sensibilitat antimicrobiana del microorganisme. Tota aquesta informació l'utilitzen per avaluar quins antibiòtics, de cada un dels grups d'antimicrobians filtrats, estan més indicats per al tractament del microorganisme en un determinat pacient.

A nivell d'implementació tots els mòduls de microorganismes tenen la mateixa estructura:

Module *Microorganisme tractament: Antimicrobians*=

que significa que tots són mòduls de refinament del mòdul *Antimicrobians* que és, com ja s'ha explicat anteriorment, un mòdul de coneixement farmacològic que conté tots els antimicrobians de TERÀP-IA.

La relació de refinament entre els mòduls *Microorganisme tractament* i el mòdul *Antimicrobians* realitza una tasca d'amagament de la informació. A cadascun dels mòduls *Microorganisme tractament* s'amaguen els components de la interfície d'exportació del mòdul *Antimicrobians* que no s'utilitzen en el mòdul *Microorganisme tractament*, perquè no són actius per al tractament del microorganisme. Dit d'una altra manera, a cadascun dels mòduls *Microorganisme tractament* només són visibles els antimicrobians que s'avaluen, que corresponen als que són actius per al tractament del microorganisme.

Per establir aquesta relació de refinament s'han definit, per a cadascun dels microorganismes, uns altres 25 mòduls que tenen l'estructura següent:

Module *Antibiotics microrganismes: Antimicrobians*=

De fet, és en aquests mòduls on es limita la interfície d'exportació del mòdul *Antimicrobians* als antibiòtics que són actius per tractar un determinat microorganisme.

Vegem un exemple:

```

Module Antibiòtics_Mycoplasma=Antimicrobians:
  Begin
    Export ciprofloxacino, ofloxacino, tetraciclins_acció_ràpida, doxiciclina, doxiciclina_DI,
      eritromicina_DB, eritromicina_DA, roxitromicina, claritromicina
  End

```

El mòdul *Antibiòtics_Mycoplasma* és un refinament del mòdul *Antimicrobians* que limita la interfície d'exportació del mòdul *Antimicrobians* als antibiòtics que són actius per al tractament de les pneumònies causades per *Mycoplasma pneumoniae* i l'operació:

```

Module Pneumònia_Mycoplasma_tractament_1: Antibiòtics_Mycoplasma=
Pneumònia_Mycoplasma_tractament

```

estableix una relació de refinament que té com a resultat el mòdul *Pneumònia Mycoplasma tractament*, que és un refinament del mòdul *Antibiòtics Mycoplasma*.

Com ja s'ha comentat anteriorment, cadascun dels mòduls *Microorganisme tractament*, per deduir quins antibiòtics, de cada un dels grups d'antimicrobians filtrats, estan més indicats per al tractament del microorganisme en un determinat pacient, utilitza dades del pacient dels mòduls d'adquisició de dades, dades dels mòduls de coneixement farmacològic i dades dels mòduls de filtratge. Per exemple:

```

Module Pneumònia_Pneumococ_tractament: Antimicrobians =
  Begin
    Inherit Anamnesi
    Inherit Antecedents
    Inherit Gravetat
    Inherit Complicacions
    Module VA= Via_administració
    Module PRP=Pneumococ_resistent_penicil·lina
    Open Factors_genètics:
      Begin
        Export quinolones, tetraciclins, vancomicina, teicoplanina, clindamicina, carbapenems,
          penicil·lines, macròlids, inhibidors_betalactamasses, cefalosporines, cotrimoxazol
      End
    Deductive knowledge
    Rules:
    R022 If cefalosporines and gravetat/gravetat_malalt int (lleu, moderadament_greu)
      and VA/via_administració int (oral) then conclude cefuroxima_oral is força possible
    R023 If cefalosporines and gravetat/gravetat_malalt int (greu)
      then conclude cefuroxima_IV is força possible
    R025 If cefalosporines and gravetat/grav_malalt int (greu)
      then conclude ceftriaxona is molt possible
  End

```

En aquest exemple, veiem com el mòdul *Pneumònia Pneumococ tractament* utilitza coneixement farmacològic del mòdul *Antimicrobians*, dades del pacient dels seus

submòduls *Anamnesi*, *Antecedents*, *Gravetat*, *Complicacions*, *Via d'administració* i *Criteris de resistència del pneumococ a la penicil·lina* i dades dels mòduls de filtratge en aquests cas del mòdul *Factors genètic*. Aquestes dades les utilitza per deduir quins antibiòtics del grups de les cefalosporines es poden administrar per tractar una pneumònia pneumocòccica.

En els mòduls *Microorganisme tractament* el valor de certesa de cadascun dels antibiòtics s'obté tenint en compte el valor de certesa del seu grup (obtingut dels mòduls de filtratge), les dades del pacient i la sensibilitat del microorganisme a l'antibiòtic que és la que dóna valor a la regla.

Vegem la regla 022 del exemple anterior:

R022 **If** cefalosporines **and** gravetat/gravetat_malalt **int** (lleu, moderadament_greu) **and** VA/via_administració **int** (oral) **then conclude** cefuroxima_oral **is** força possible

En aquesta regla, per deduir el fet *cefuroxima axetilo* (*cefuroxima oral*) primer es demana el valor de *cefalosporines* al mòdul *Factors genètics*. Quan es coneix el valor de *cefalosporines* es demana al mòdul *Gravetat* el valor de la *gravetat del malalt*. Quan es coneix el valor de la *gravetat del malalt* es demana al mòdul *Via d'administració* el valor de la *via d'administració* de l'antibiòtic. Llavors, si l'estat del pacient és *lleu* o *moderadament greu* i si l'antibiòtic pot administrar-se per via *oral*, es combina el valor de certesa de cefalosporines amb el valor de certesa que cefuroxima oral té a la conclusió de la regla, que depèn de la sensibilitat de l'*Streptococcus pneumoniae* a la cefuroxima.

Imaginem, per exemple, que el valor de cefalosporines és *possible*. Atès que, el valor que cefuroxima oral té a la conclusió de la regla és *força possible*, els dos fets combinats tindran un valor *moderadament possible* i aquest serà el valor de certesa que la regla R022 assignarà al fet *cefuroxima axetilo*.

Els resultats dels mòduls de microorganismes són antibiòtics, normalment antibiòtics individuals, o com a màxim, combinacions de dos antibiòtics, amb un determinat valor de certesa, que representa l'adequació de l'antibiòtic per al tractament del microorganisme.

La figura 5.3 mostra la jerarquia de mòduls del mòdul de tractament de la pneumònia per *Mycoplasma pneumoniae*.

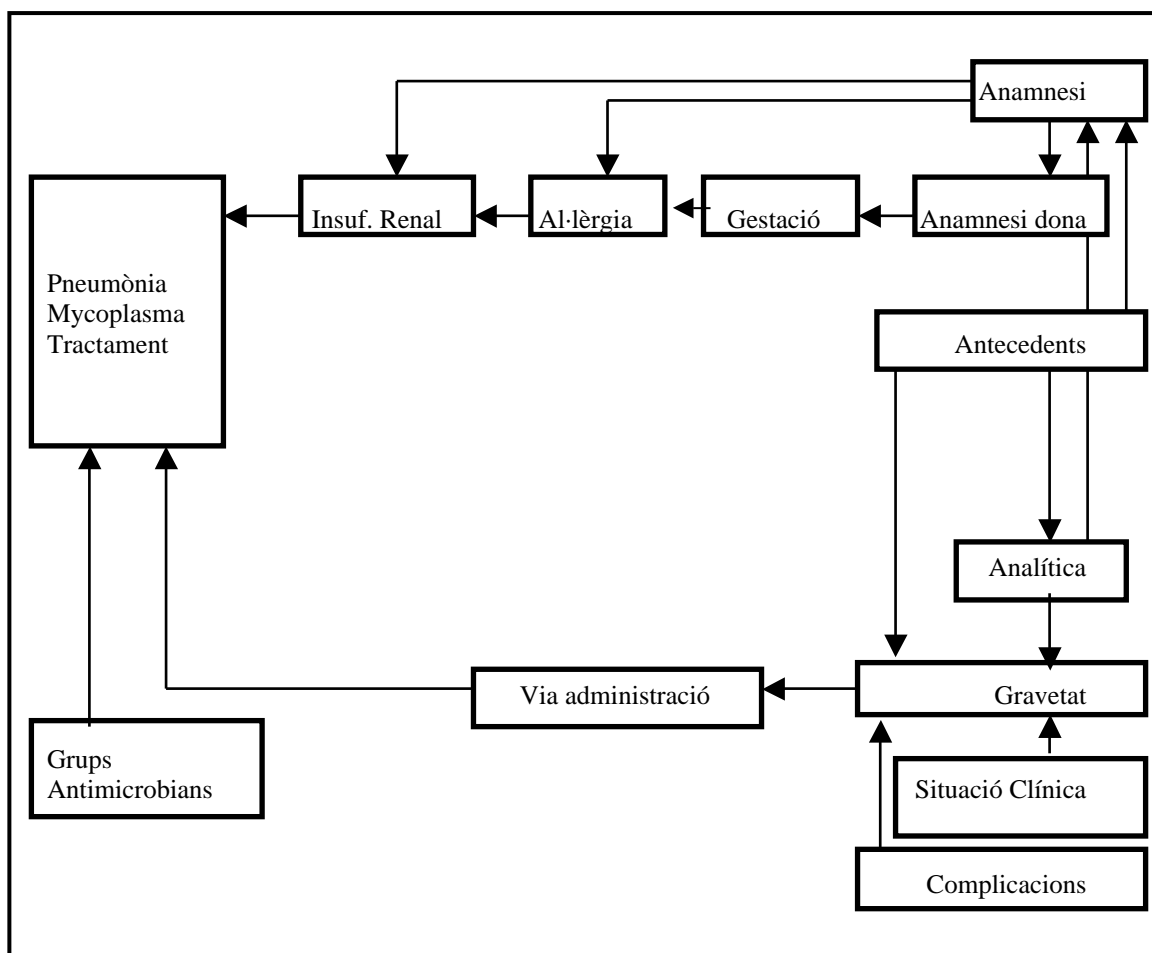


Figura 5.3. Jerarquia de mòduls del mòdul *Pneumònia Mycoplasma tractament*.

5.5.4.5 Mòdul de Combinacions

Aquest mòdul combina els resultats dels mòduls de microorganismes (tasca D de la figura 4.2) que, com ja s'ha comentat en l'apartat anterior, exporten els antimicrobians (antibiòtics individuals o, com a màxim, combinacions de dos antibiòtics) que es poden utilitzar per tractar els microorganismes i els valors de certesa d'aquests antimicrobians. Aquests valors de certesa representen l'adequació dels antimicrobians per al tractament dels microorganismes.

Els resultats del mòdul de *Combinacions* són *combinacions d'antibiòtics*. A TERÀP-IA les combinacions d'antibiòtics consisteixen en un, monoteràpia, dos o, màxim, tres antibiòtics.

Considerem que els resultats de dos mòduls de microorganismes diferents, que són conjunts d'antibiòtics amb un valor de certesa, són X i Y .

Si els dos resultats *X* i *Y* contenen el mateix antibiòtic individual *A*, aquest antibiòtic es considera tractament dels dos mòduls de microorganismes. La seva adequació per al tractament dels dos mòduls de microorganismes s'obté combinant els valors de certesa que l'antibiòtic *A* té a *X* i a *Y*, amb els criteris següents:

1. Només es combinen els antibiòtics que tenen una determinada adequació per tractar un microorganisme, és a dir, que tenen un valor de certesa igual o més alt que *possible*.
2. El valor de certesa de les combinacions d'antibiòtics s'obté combinant els valors de certesa dels antibiòtics que es combinen, que és igual o més alt que *possible*, segons la taula de conjunció del mòdul de *Combinacions* (vegeu la taula 5.7), que combina les etiquetes lingüístiques propagant el *mínim* valor de certesa. Per tant, el valor de certesa de la combinació d'antibiòtics té el mateix valor de certesa que l'antibiòtic que té el mínim valor de certesa.

Si els dos resultats *X* i *Y* contenen un antibiòtic individual diferent, *A* i *B* respectivament, es considera tractament dels dos mòduls de microorganismes, la combinació dels dos antibiòtics diferents ***A plus B*** tenint en compte els criteris següents:

1. No es combinen antibiòtics d'un mateix grup farmacològic. Aquest criteri s'aplica utilitzant la relació *belongs to* definida en el diccionari del mòdul *Antimicrobians*. Considerem els dos antibiòtics *A* i *B*. Si s'acompleix la relació:

A belongs_to C i

B belongs_to C

que significa que *A* i *B* són antibiòtics del mateix grup farmacològic *C*, *A* i *B* no es combinen. Per exemple, no es combinen *l'amoxicil·lina* i la *cloxacil·lina* ja que són dos antibiòtics del grup de les *penicil·lines*.

2. No es combinen antibiòtics que tenen la mateixa activitat antibacteriana. Aquest criteri s'aplica utilitzant la relació *espectre equivalent* definida en el diccionari del mòdul *Antimicrobians*.

Considerem els antibiòtics *A* i *B*. Si s'acompleix la relació:

A espectre equivalent B

que significa que, per al tractament de les pneumònies, *A* i *B* tenen la mateixa activitat antimicrobiana, *A* i *B* no es combinen. Per exemple, la *gentamicina* i l'*aztreonam* no es combinen perquè són dos antibiòtics amb la mateixa activitat antimicrobiana.

3. No es combinen antibiòtics un dels quals inclou l'espectre antibacterià de l'altre. En aquest cas s'utilitza la relació *inclou espectre* definida en el diccionari del mòdul *Antimicrobians*. Si entre els dos antibiòtics *A* i *B* s'ha definit la relació:

A inclou espectre B

A i *B* no es combinen ja que es considera que si *B* és actiu per al tractament d'un microorganisme i *A* és actiu per al tractament d'aquest microorganisme i algun altre, el tractament *A+B* no és millor que *A*. Per exemple, la *vancomicina* i la *cloxacil·lina* no es combinen perquè la *vancomicina* inclou, per al tractament de les pneumònies extrahospitalàries, l'espectre de la *cloxacil·lina*.

4. No es combinen antibiòtics que tenen diferent via d'administració (oral i parenteral) ja que, en general, les pneumònies greus es tracten per via parenteral i les lleus per via oral i, a TERÀP-IA, els antibiòtics que només es poden administrar per via oral, per exemple, la *roxitromicina*, només estan indicats en pneumònies lleus.

En el diccionari del mòdul *Antimicrobians* s'ha definit, per a cada antimicrobià, la relació *belongs to oral*, *belongs to parenteral* o les dues simultàniament. Utilitzant aquesta relació s'aplica el criteri de no combinar antibiòtics amb diferents vies d'administració. Per exemple, no es combina la *roxitromicina* que, com ja s'ha comentat, és un antibiòtic que només es pot administrar per via oral i es prescriu en pneumònies lleus, amb la *ceftazidima*, que és un antibiòtic que s'administra per via parenteral i que es prescriu en pneumònies greus.

5. No es combinen antibiòtics que tenen toxicitat additiva.

Aquest criteri s'aplica utilitzant la relació *toxicitat additiva* definida en el diccionari del mòdul *Antimicrobians*:

Vancomicina **toxicitat additiva** *gentamicina*

que significa que, per al tractament de les pneumònies extrahospitalàries, no s'ha de combinar *vancomicina* i *gentamicina* perquè tenen toxicitat additiva.

El valor de certesa de la combinació d'antibiòtics *A+B* s'obté combinant els valors de certesa dels dos antibiòtics diferents amb els criteris explicats anteriorment.

Si el resultat *X* conté un antibiòtic individual *A* i el resultat *Y* una combinació de dos antibiòtics que conté l'antibiòtic individual *A*, per exemple *A+B*, es considera tractament de la combinació dels dos mòduls de microorganismes, la combinació dels dos antibiòtics combinant els seus valors de certesa.

Si el resultat *X* conté un antibiòtic individual *A* i el tractament *Y* una combinació de dos

antibiòtics que no conté l'antibiòtic individual A, per exemple B+C, es considera tractament de la combinació dels dos mòduls de microorganismes, la combinació dels tres antibiòtics tenint en compte els criteris establerts per combinar i combinant els seus valors de certesa.

Si els dos resultats X i Y contenen una combinació de dos antibiòtics només es combinen quan tenen un antibiòtic comú obtenint, com a tractament de la combinació dels dos mòduls de microorganismes, una combinació de tres antibiòtics combinant els seus valors de certesa.

No es creen mai combinacions de quatre o més antibiòtics.

A nivell d'implementació el mòdul de *Combinacions* és un mòdul genèric, que s'aplica sobre mòduls de microorganismes que exporten antimicrobians. La seva estructura és igual que la del mòdul *Combinar* descrita en l'apartat 4.5.4.

El mòdul de *Combinacions* utilitza dades dels mòduls de coneixement farmacològic i disposa de metaregles que controlen que els criteris establerts per combinar els antibiòtics i els seus valors de certesa s'acompleixin.

El mòdul de *Combinacions* obté totes les *combinacions d'antibiòtics* adequades per tractar els microorganismes del diagnòstic.

Vegem, com a exemple, el cas núm. 24 de la validació de TERÀP-IA:

ANAM/SEXE ((HOME (GP GP)) (DONA (S S))) "sexe"
 ANAM/EDAT 15 "edat"
 ANAM_DONA/GEST (GP GP) "gestació"
 ANAM_DONA/LACT (GP GP) "lactància"
 AL·LÈRGIA_1&ANAM_R/REACCIONS_ADV_ATB (GP S) "reaccions adverses a antibiòtics"
 ANT/MAL_CRON_ASSOC (GP GP) "malaltia crònica associada"
 ANALÍTICA/UREA 6 "urea"
 ANALÍTICA/CREATININA (GP S) "creatinina"
 SITUACIÓ_CLÍNICA/TAD 70 "tensió arterial diastòlica "
 SITUACIÓ_CLÍNICA/TAS 115 "tensió arterial sistòlica "
 GRAVETAT/DÈBIT_URINARI (GP GP) "dèbit urinari"
 COMP/AFFECT_MULT (GP GP) "afectació multilobar"
 GRAVETAT/ALT_NEUROL (GP GP) "alteracions neurològiques"
 SITUACIÓ_CLÍNICA/FR (GP S) "freqüència respiratòria "
 GRAVETAT/GRAV_MALALT ((LLEU (S S)) (MODG (GP GP)) (GREU (GP GP)))
 "gravetat del malalt"
 VIA_ADMINISTRACIÓ/ALT_GI (GP GP) "alteracions gastrointestinals"
 VIA_ADMINISTRACIÓ/TRANS_DEGL (GP GP) "trastorns en la deglució"

Els microorganismes del diagnòstic d'aquest cas són *Chlamydia psitacii* i *Mycoplasma pneumoniae*.

Els resultats del mòdul *Chlamydia psitacii tractament: Antimicrobians* són per a aquest cas:

Fact: CIPROFLOXACINA

Name: ciprofloxacina 500-750 mg cada 12 hores OR o 200-400 mg cada 12 hores IV.

Value: [MODP,S]

Fact: OFLOXACINA

Name: ofloxacina 200-400 mg cada 12 hores OR o IV.

Value: [P,S]

Fact: TETRACICLINES

Name: tetraciclins d'acció ràpida 500 mg cada 6 hores OR o IV.

Value: [S,S]

Fact: DOXICICLINA

Name: doxiciclina 100 mg cada 12 hores OR o IV.

Value: [S,S]

Fact: DOXICICLINA DOSI INTERMÈDIA

Name: doxiciclina 100 mg cada 12 hores OR o IV amb una dosi inicial de 200 mg.

Value: [S,S]

Fact: ERITROMICINA DOSI BAIXA

Name: eritromicina 500 mg cada 6 hores OR o IV.

Value: [P,S]

Fact: ERITROMICINA DOSI ALTA

Name: eritromicina 1 gram cada 6 hores IV.

Value: [P,S]

Fact: ROXITROMICINA

Name: roxitromicina 150 mg cada 12 hores o 300 mg cada 24 hores OR.

Value: [P,S]

Fact: CLARITROMICINA

Name: claritromicina 500 mg cada 12 hores OR o IV.

Value: [P,S]

Els resultats del mòdul *Mycoplasma pneumoniae tractament: Antimicrobians* són per a aquest cas:

Fact: CIPROFLOXACINA

Name: ciprofloxacina 500-750 mg cada 12 hores OR o 200-400 mg cada 12 hores IV.

Value: [MODP,S]

Fact: OFLOXACINA

Name: ofloxacina 200-400 mg cada 12 hores OR o IV.

Value: [MODP,S]

Fact: TETRACICLINES

Name: tetraciclins d'acció ràpida 500 mg cada 6 hores OR o IV.

Value: [P,S]

Fact: DOXICICLINA

Name: doxiciclina 100 mg cada 12 hores OR o IV.

Value: [P,S]

Fact: DOXICICLINA DOSI INTERMÈDIA

Name: doxiciclina 100 mg cada 12 hores OR o IV amb una dosi inicial de 200 mg.

Value: [P,S]

Fact: ERITROMICINA DOSI BAIXA

Name: eritromicina 500 mg cada 6 hores OR o IV.

Value: [S,S]

Fact: ERITROMICINA DOSI ALTA

Name: eritromicina 1 gram cada 6 hores IV.

Value: [S,S]

Fact: ROXITROMICINA

Name: roxitromicina 150 mg cada 12 hores o 300 mg cada 24 hores OR.

Value: [S,S]

Fact: CLARITROMICINA

Name: claritromicina 500 mg cada 12 hores OR o IV.

Value: [S,S]

Els resultats de combinar aquests dos mòduls de microorganismes mitjançant el mòdul de *Combinacions* són els següents:

TETRACICLINES

Name: tetraciclina d'acció ràpida 500 mg cada 6 hores OR o IV.

Value: [P,S]

DOXICICLINA

Name: doxiciclina 100 mg cada 12 hores OR o IV.

Value: [P,S]

Fact: DOXICICLINA DOSI INTERMÈDIA

Name: doxiciclina 100 mg cada 12 hores OR o IV amb una dosi inicial de 200 mg.

Value: [P,S]

ERITROMICINA DOSI BAIXA

Name: eritromicina 500 mg cada 6 hores OR o IV.

Value: [P,S]

ERITROMICINA DOSI ALTA

Name: eritromicina 1 gram cada 6 hores IV.

Value: [P,S]

ROXITROMICINA

Name: roxitromicina 150 mg cada 12 hores o 300 mg cada 24 hores OR.

Value: [P,S]

CLARITROMICINA

Name: claritromicina 500 mg cada 12 hores OR o IV.

Value: [P,S]

Aquests resultats representen totes les *combinacions d'antibiòtics* adequades per tractar els microorganismes del diagnòstic del cas en qüestió.

5.5.4.6 Mòdul TERÀPIA

A TERÀP-IA donat un diagnòstic per a un pacient (un, dos, tres o quatre possibles microorganismes), el sistema només executa els mòduls de microorganismes que corresponen als microorganismes del diagnòstic (tasca B de la figura 4.2).

Considerem una pneumònia que té com a possibles diagnòstics els microorganismes M_1 ,

M_2 i M_3 . El mòdul de *Combinacions* combina els resultats dels mòduls de tractament d'aquests microorganismes de dos en dos. Primer, combina els resultats del mòdul de tractament del microorganisme M_1 amb els del mòdul de tractament del microorganisme M_2 . Després, combina el resultat de la combinació d'aquests dos mòduls amb el resultat del mòdul de tractament del microorganisme M_3 , tal com es mostra a la figura 5.4.

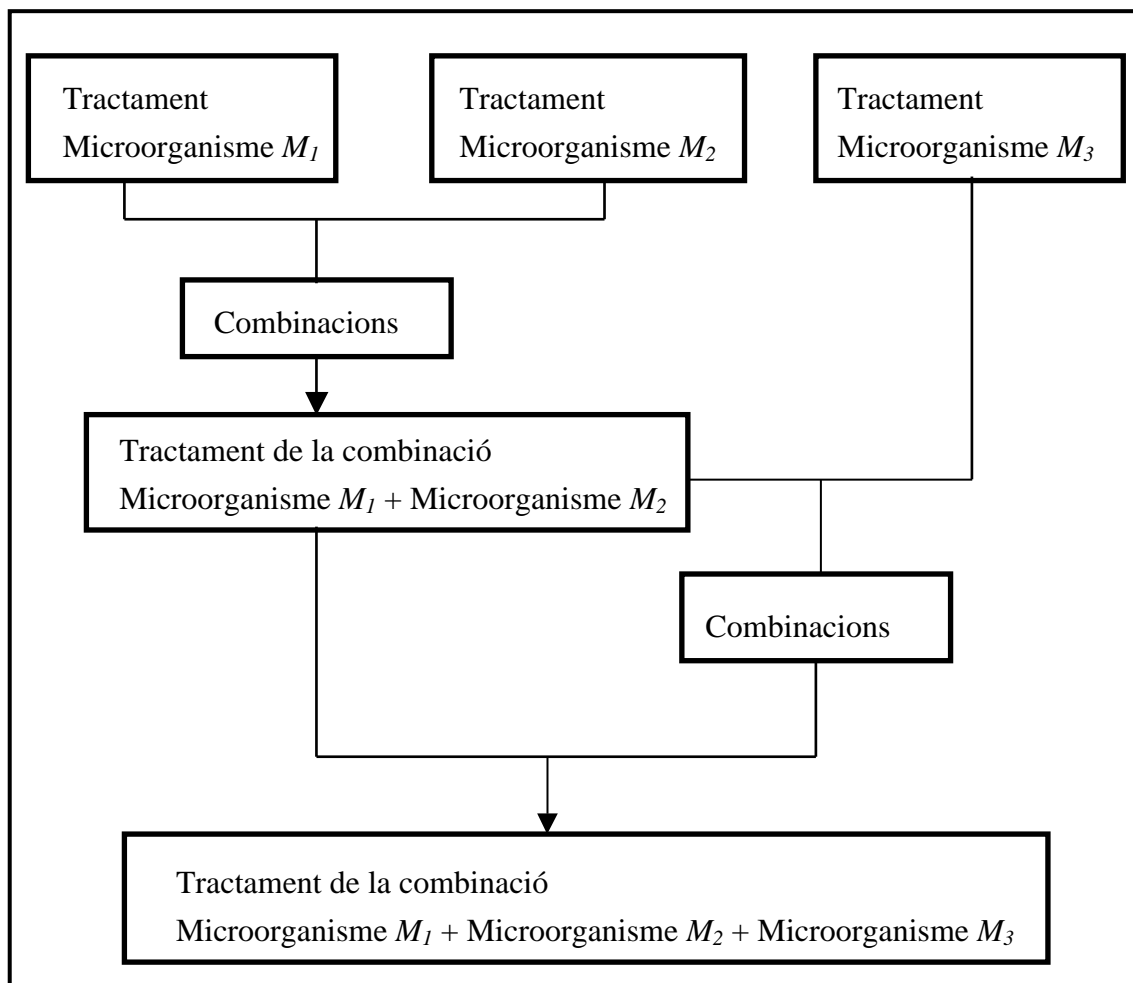


Figura 5.4. Tractament de conjunts de microorganismes.

Per executar només els mòduls dels microorganismes del diagnòstic s'ha construït el mòdul *TERÀPIA* el qual, donats els diagnòstics obtinguts pel mòdul *Diagnòstics* dels mòduls d'adquisició de dades, crea les combinacions dels mòduls dels microorganismes que s'han de tractar.

El mòdul *Diagnòstics* és un submòdul del mòdul *TERÀPIA*, que indica quins són els microorganismes que es volen tractar.

Donat un conjunt de diagnòstics s'obté un mòdul que és el filtratge del resultat de fer combinacions dos a dos dels mòduls dels microorganismes que s'han de tractar.

Considerem els tres diagnòstics de la figura 5.4 (M_1 , M_2 i M_3).

Els mòduls de microorganismes corresponents a aquests diagnòstics es tenen que combinar dos a dos, tal com es mostra a la figura 5.4:

Combinar (M_1 , *combinar*(M_2 , M_3))

i després aplicar els filtres corresponents:

filtrar_combinacions_1 (*filtrar_combinacions_2* (*combinar* (a ,
combinar(M_1 , M_2))))

Module TERÀPIA: *Antimicrobians*=

Begin

Module $D = \text{Diagnòstics}$

Export *antimicrobià*₁, *antimicrobià*₂ *antimicrobià*₃,.....*antimicrobià*_n

Control knowledge

Evaluation type: eager

Structural control:

M001 **If** $D/ \text{Diagnòstics} = (M_1, M_2, \dots)$

then open (*filtrar_combinacions_1* (*filtrar_combinacions_2*(*combinar*
(M_1 , *combinar*(M_2 , \dots))))))

End control

End

5.5.4.7 Filtratge de les combinacions

Tal com s'ha descrit en els apartats 5.5.4.4 i 5.5.4.5 d'aquest capítol, a TERÀP-IA els resultats dels mòduls *Microorganisme tractament* inclouen tots els antibiòtics que es poden administrar per tractar un determinat microorganisme i els resultats del mòdul de *Combinacions* inclouen totes les combinacions d'antibiòtics que es poden administrar per tractar un conjunt de microorganismes.

El filtratge de les combinacions (tasca E de la figura 4.2), que s'aplica sobre els resultats dels mòduls *Microorganisme tractament* i sobre els resultats del mòdul de *Combinacions*, es realitza per seleccionar i ordenar, de tots els antibiòtics possibles, els

més adequats per tractar els microorganismes del diagnòstic.

Quan existeix una única hipòtesi etiològica o, quan es coneix l'agent causal de la infecció, el filtratge s'aplica després de la tasca de tractament del microorganisme (tasca C de la figura 4.2), és a dir, sobre els resultats dels mòduls *Microorganisme tractament*, per seleccionar i ordenar, el conjunt d'antibiòtics obtinguts per tractar el microorganisme.

Quan existeix més d'una hipòtesi etiològica, que és la situació més freqüent, el filtratge es realitza una vegada obtinguts els resultats del mòdul de *Combinacions* (tasca E de la figura 4.2), per seleccionar i ordenar, de tots els conjunts de combinacions d'antibiòtics possibles, el conjunt de combinacions d'antibiòtics més adequades per tractar els microorganismes del diagnòstic.

A TERÀP-IA el filtratge de les combinacions es realitza tenint en compte els criteris següents:

1. Dosi de l'antibiòtic.
2. Espectre antibacterià.
3. Cost.

Aquests criteris no es tenen en compte abans, en els mòduls *Microorganisme tractament*, perquè els resultats d'aquests mòduls s'han de combinar per obtenir el tractament de conjunts d'hipòtesis etiològiques i per combinar-los, és necessari disposar de tots els antibiòtics útils per tractar cadascun dels microorganismes.

A nivell d'implementació el filtratge de les combinacions segons criteris de dosi, espectre antibacterià i cost no es fa amb mòduls de MILORD II, sinó amb uns altres programes externs desenvolupats per a cada un dels filtratges.

Considerem, per exemple, un malalt que té una pneumònia greu de la qual els possibles diagnòstics són *Mycoplasma pneumoniae* i *Legionella pneumophila*. Si es volen tractar conjuntament els dos microorganismes, s'han de combinar els resultats del mòdul de tractament de la pneumònia per *Mycoplasma pneumoniae* i els resultats del mòdul de tractament de la pneumònia per *Legionella pneumophila*. En aquest cas, com que es tracta d'un malalt greu, l'eritromicina a dosi alta constitueix una alternativa vàlida per tractar els dos microorganismes i l'eritromicina a dosi baixa no. En canvi tant l'eritromicina a dosi alta com l'eritromicina a dosi baixa són una alternativa vàlida per tractar la pneumònia per *Mycoplasma pneumoniae*. Si en la llista d'antibiòtics proposats per tractar la pneumònia per *Mycoplasma pneumoniae* no hi consta l'eritromicina a dosi alta, encara que no sigui necessària per al tractament de la pneumònia per *Mycoplasma*

pneumoniae, no es podrà combinar amb l'*eritromicina* a *dosi alta* de la llista d'antibiòtics útils per al tractament de la pneumònia per *Legionella pneumophila*. Per tant, en la llista d'antibiòtics proposats per tractar la pneumònia per *Mycoplasma pneumoniae* hi ha de constar l'*eritromicina* a *dosi alta* i l' *eritromicina* a *dosi baixa*.

És posteriorment, quan ja s'han combinat els resultats dels mòduls de microorganismes per tractar conjunts d'hipòtesi diagnòstiques, quan es filtren els antibiòtics adequats per tractar els microorganismes tenint en compte la dosi del fàrmac, la seva especificitat i el seu cost.

5.5.4.7.1 Filtratge per dosi

El *filtratge per dosi* es realitza utilitzant la relació *dosi alta* definida en el diccionari del mòdul *Antimicrobians*.

Donat el tractament d'un microorganisme o d'un conjunt d'ells, si aquest tractament és una llista d'antibiòtics individuals que inclou els antibiòtics *A* i *B* amb el mateix valor de certesa, si s'acompleix la relació:

A dosi alta* de *B

s'elimina de la llista l'antibiòtic *A* ja que, si un antibiòtic es pot administrar a dosis baixes, no cal administrar-lo a dosis altes.

Quan el tractament inclou dos antibiòtics *A* i *B*, combinats amb el mateix antibiòtic *C*, si s'acompleix la relació:

A dosi alta* de *B

s'elimina la combinació *A+C*.

Considerem els resultats obtinguts al combinar els mòduls *Chlamydia psittaci* tractament: *Antimicrobians* i *Mycoplasma pneumoniae* tractament: *Antimicrobians*:

TETRACICLINES

Name: tetraciclins d'acció ràpida 500 mg cada 6 hores OR o IV.

Value: [P,S]

DOXICICLINA

Name: doxiciclina 100 mg cada 12 hores OR o IV.

Value: [P,S]

Fact: DOXICICLINA DOSI INTERMÈDIA

Name: doxiciclina 100 mg cada 12 hores OR o IV amb una dosi inicial de 200 mg.

Value: [P,S]

ERITROMICINA DOSI BAIXA

Name: eritromicina 500 mg cada 6 hores OR o IV.

Value: [P,S]

ERITROMICINA DOSI ALTA

Name: eritromicina 1 gram cada 6 hores IV.

Value: [P,S]

ROXITROMICINA

Name: roxitromicina 150 mg cada 12 hores o 300 mg cada 24 hores OR.

Value: [P,S]

CLARITROMICINA

Name: claritromicina 500 mg cada 12 hores OR o IV.

Value: [P,S]

La llista d'antibiòtics adequats per tractar aquests dos microorganismes inclou l'*eritromicina* i la *doxiciclina* en diferents dosis.

Com que s'acompleix la relació:

Eritromicina_dosi_alta=

Name: "eritromicina 1 gram cada 6 hores per via intravenosa "

Relation: dosi_alta eritromicina_dosi_baixa

i la relació:

Doxi_dosi_intermèdia=

Name: "doxiciclina 100 mg cada 12 hores per via oral amb una dosi inicial de 200 mg.

Si no es possible utilitzar la via oral, 100 mg cada 12 hores per via intravenosa amb la mateixa dosi inicial"

Relation: dosi_alta doxiciclina

s'eliminen l'eritromicina dosi alta i la doxiciclina dosi intermèdia de la llista d'antibiòtics adequats per tractar *Chlamydia psitacii* i *Mycoplasma pneumoniae* essent els resultats *filtrats per dosi* els següents:

TETRACICLINES

Name: tetraciclina d'acció ràpida 500 mg cada 6 hores OR o IV.

Value: [P,S]

DOXICICLINA

Name: doxiciclina 100 mg cada 12 hores OR o IV.

Value: [P,S]

ERITROMICINA

Name: eritromicina 500 mg cada 6 hores OR o IV.

Value: [P,S]

ROXITROMICINA

Name: roxitromicina 150 mg cada 12 hores o 300 mg cada 24 hores OR.

Value: [P,S]

CLARITROMICINA

Name: claritromicina 500 mg cada 12 hores OR o IV.

Value: [P,S]

5.5.4.7.2 Filtratge per espectre antibacterià

El *filtratge per criteris d'espectre antibacterià* té com a objectiu eliminar de la llista dels antibiòtics o combinacions d'antibiòtics adequats per tractar un microorganisme o un conjunt de microorganismes aquells que, amb el mateix valor de certesa, tenen un espectre antibacterià més ampli, és a dir són menys específics.

Per filtrar els antibiòtics per espectre s'han utilitzat dos criteris diferents:

1. S'ha elaborat una taula, que es mostra a continuació (taula 5.12), on, per a cada antibiòtic que interessa filtrar, s'indica la seva efectivitat enfront un conjunt de microorganismes.

	Anaer.	H inf.	Morax.	Pneum.	Strep.	Staph	E Coli	Kleb.	Enterob	Pseud
Ampicil·lina				p	mp					
Amoxicil·lina				mp	mp					
Amoxi/clav DB		mp	mp	mp	mp	mp	p	fp		
Amoxi/clav DA	mp	mp	mp	p	mp	mp	p	fp		
Amikacina		fp	fp			fp	mp	mp	mp	mp
Cefepime		mp	mp	mp	mp		mp	mp		fp
Cefoxitina	fp	mp	mp	fp	mp	fp	mp	mp		
Ceftazidima		mp	mp	fp	mp		mp	mp		fp
Ceftriaxona		mp	mp	mp	mp		mp	mp		
Cefuroxima IV		mp	mp	fp	mp	fp	mp	mp		
Gentamicina		fp	fp			fp	fp	mp	mp	p
Imipenem	mp	mp	mp	mp	mp	mp	mp	mp	mp	fp

Taula 5.12. Especificitat de diferents antibiòtics enfront un conjunt de microorganismes.

Com veiem en la taula 5.12, cada antibiòtic té un determinat valor de certesa per al tractament dels 10 microorganismes. Quan l'antibiòtic no té assignat cap valor de certesa, vol dir que no és actiu per al tractament del microorganisme.

L'espectre d'un antibiòtic és més *ampli* que el d'un altre quan el seu valor de certesa és més alt o igual que el de l'altre per al tractament d'un microorganisme *i*, a més, és actiu enfront més microorganismes.

Considerem dos antibiòtics *A* i *B*. Si *A* té un valor de certesa més alt o igual que *B* per al tractament d'un microorganisme *i*, a més, *A* és actiu enfront altres microorganismes per als que *B* és inactiu, *A* té un espectre més ampli que *B*. Per exemple l'*amoxicil·lina àcid clavulànic* té un espectre més ampli que l'*amoxicil·lina* i la *cefcoxitina* té un espectre més ampli que la *cefuroxima*.

Per espectre només s'eliminen tractaments d'un sol antibiòtic o combinacions que inclouen antibiòtics diferents amb un altre comú. El tractament eliminat ha de tenir un valor de certesa inferior o igual i el seu espectre ha d'ésser més ampli. Per exemple si

per al tractament d'un microorganisme o d'un conjunt d'ells l'*amoxicil·lina àcid clavulànic* té un valor de certesa inferior o igual que l'*amoxicil·lina*, l'*amoxicil·lina àcid clavulànic* s'elimina de la llista de tractaments. Amb les combinacions d'antibiòtics succeeix el mateix. Imaginem, per exemple, que per tractar un microorganisme tenim *cefepime+aztreonam* i *ceftriaxona+aztreonam*. Si *cefepime+aztreonam* té un valor de certesa inferior o igual que *ceftriaxona+aztreonam* s'elimina de la llista de tractaments perquè té un espectre més ampli.

2. A cada antibiòtic de TERÀP-IA se li ha assignat un espectre dependent del número de microorganismes enfront als quals és actiu. Aquest espectre, que es defineix en el diccionari del mòdul Antimicrobians, pot ser *molt ampli (MA)*, *ampli (A)*, *intermedi (I)*, *reduït (R)*, *força reduït (FR)*, *molt reduït (MR)*. Exemples:

Amoxicil·lina=
Name: "amoxicil·lina 1 g cada 8 hores per via oral"
Relation: espectre molt_reduït

Imipenem=
Name: "imipenem 500 mg cada 6 hores per via intravenosa "
Relation: espectre molt_ampli

A les combinacions d'antibiòtics se'ls hi ha assignat l'espectre de l'antibiòtic de la combinació que té l'espectre més ampli incrementat en un valor tal com es mostra en la taula 5.13:

	Molt reduït	Força reduït	Reduït	Intermedi	Ampli	Molt ampli
Molt reduït	FR	R	I	A	MA	MA
Força reduït	R	R	I	A	MA	MA
Reduït	I	I	I	A	MA	MA
Intermedi	A	A	A	A	MA	MA
Ampli	MA	MA	MA	MA	MA	MA
Molt ampli	MA	MA	MA	MA	MA	MA

Taula 5.13. Espectre dels combinacions d'antibiòtics de TERÀP-IA.

Aquest criteri s'utilitza per eliminar de la llista d'antibiòtics útils per tractar una pneumònia, els antibiòtics i les combinacions d'antibiòtics que, amb el mateix valor de certesa, tenen un espectre més ampli.

5.5.4.7.3 Filtratge per preu

Per filtrar els antibiòtics per preu, s'ha elaborat una taula on hi consta un preu per als antibiòtics que s'administren per via oral, un preu per als antibiòtics que s'administren per via parenteral i dos preus per als que es poden administrar per via oral i parenteral: el preu de la via d'administració oral i el preu de la via d'administració parenteral (vegeu la taula 5.14). Els preus de la taula s'expressen en dosis diàries definides (DDD) [*Nordic Council on Medicines, 1986*] mínimes i màximes, a partir de les quals s'ha calculat un preu mínim, un preu màxim i un preu mitjà que és el que s'utilitza per comparar el cost dels antibiòtics entre sí.

El preu de les combinacions d'antibiòtics és la suma del preu dels antibiòtics de la combinació. Si els antibiòtics tenen un sol preu, se suma. Si els antibiòtics tenen dos preus, un per la via oral i un per la via parenteral, se sumen els preus de la via oral i els preus de la via parenteral i s'obté un preu per la via d'administració oral i un preu per la via d'administració parenteral. Si un antibiòtic té un preu i un altre en té dos se sumen el preu de l'antibiòtic amb un sol preu amb el preus de l'altre antibiòtic. Com que les combinacions d'antibiòtics han d'esser orals o parenterals, si un antibiòtic només s'administra per via oral se suma el seu preu al preu de la via oral de l'altre antibiòtic. Si un antibiòtic només s'administra per via parenteral se suma el seu preu al preu de la via parenteral de l'altre antibiòtic.

El filtratge per preu només s'aplica als antibiòtics i a les combinacions d'antibiòtics que s'administren per via parenteral, perquè són els que tenen un cost d'adquisició més alt. Per a un conjunt de tractaments amb el mateix valor de certesa s'eliminen els tractaments del grup que tenen un preu superior a 1.5 vegades el preu mínim.

Antibiòtic	Preu unitat	Dosi mín.	Dosi màx.	Preu mín.	Preu màx.	Preu mitjà
Tetraciclins (oral)	27	8,0	8,0	216	216	216
Amoxicil·lina	45	6,0	6,0	270	270	270
Gentamicina	100	3,0	3,0	300	300	300
Rifampicina	156	2,0	2,0	312	312	312
Roxitromicina	197	2,0	2,0	394	394	394
Doxiciclina oral	50	2,0	2,0	100	100	100
Doxiciclina parenteral	350	2,0	2,0	700	700	700
Penicil·lina procaina	278	2,0	2,0	556	556	556
Ampicil·lina	157	6,0	12,0	942	1884	1413
Cotrimoxazol dosi alta	107	6,0	6,0	642	642	642
Penicil·lina G Na	252	3,0	3,0	756	756	756
Cefuroxima (oral)	393	2,0	2,0	786	786	786
Clindamicina dosi baixa (oral)	60	4,0	4,5	240	270	255
Clindamicina dosi baixa (parenteral)	536	4,0	4,5	2144	2412	2278
Amoxicil·lina/clav. dosi baixa (oral)	129	3,0	3,0	387	387	387
Amoxicil·lina/clav. dosi baixa (parenteral)	734	3,0	3,0	2202	2202	2202
Amikacina	873	2,0	2,0	1746	1746	1746
Clindamicina dosi alta	768	3,0	4,0	2304	3072	2688
Penicil·lina G Na dosi alta	252	6,0	10,0	1512	2520	2016
Cloxacil·lina	430	6,0	6,0	2580	2580	2580
Metronidazol	690	4,0	4,0	2760	2760	2760
Cefuroxima parenteral	1400	1,5	3,0	2100	4200	3150
Claritromicina oral	425	2,0	2,0	850	850	850
Claritromicina parenteral	3160	2,0	2,0	6320	6320	6320
Ceftriaxona	2933	1,0	2,0	2933	5866	4400
Amoxicil·lina/clav. dosi alta	734	6,0	6,0	4404	4404	4404
Ofloxacin oral	158	2,0	4,0	316	632	474
Ofloxacin parenteral	4626	2,0	4,0	9252	18504	13878
Ciprofloxacino oral	411	2,0	2,0	822	822	822
Ciprofloxacino parenteral	4467	2,0	4,0	8934	17868	13401
Eritromicina dosi alta	1442	4,0	4,0	5768	5768	5768
Eritromicina dosi baixa oral	66	4,0	4,0	264	264	264
Eritromicina dosi baixa parenteral	721	4,0	4,0	2884	2884	2884
Cefepime	2371	2,0	4,0	4742	9484	7113
Cefoxitina	1352	3,0	8,0	4056	10816	7436
Ceftazidima	2269	3,0	4,0	6807	9076	7942
Aztreonam	2794	3,0	6,0	8382	16764	12573
Vancomicina	3647	3,0	4,0	10941	14588	12765
Imipenen	3219	4,0	4,0	12876	12876	12876
Teicoplanina	10444	2,0	2,0	20888	20888	20888

Taula 5.14. Preu dels principals antibiòtics de TERÀP-IA

En algunes situacions s'han aplicat filtres específics. Per exemple, si per al tractament d'un microorganismes o un conjunt d'ells es poden administrar tetraciclines d'acció ràpida i doxiciclina, les tetraciclines d'acció ràpida s'eliminen de la llista perquè, respecte a la doxiciclina, tenen una posologia més incòmoda. Si es pot administrar roxitromicina i claritromicina, la roxitromicina s'elimina de la llista per adaptar les recomanacions del sistema a les que efectuen la majoria de protocols actualment vigents, que recomanen claritromicina quan s'ha d'administrar un macròlid.

Una vegada efectuats els filtratges tenint en compte la dosi, l'espectre antibacterià i el cost dels antibiòtics, les combinacions d'antibiòtics s'ordenen per valors de certesa. Quan els resultats inclouen combinacions d'antibiòtics amb tres o més valors de certesa s'eliminen les que tenen un valor de certesa més baix, excepte aquelles que, malgrat tenir un valor de certesa més baix, tenen un preu més baix o igual que el preu mínim, o un espectre més reduït o igual que el més reduït de la combinació que té un valor de certesa més alt.

Tanmateix, si hi ha tres o més combinacions d'antibiòtics amb el mateix valor de certesa s'eliminen totes les altres combinacions d'antibiòtics amb un valor de certesa més baix, excepte les que tenen un preu més baix o igual al mínim del grup amb més valor de certesa, o un espectre més reduït o igual que el més reduït del grup de més valor de certesa.

Finalment les combinacions d'antibiòtics restants s'ordenen primer per valor de certesa, després per espectre i, després per cost i, el sistema proporciona a l'usuari un conjunt ordenat de tractaments (*combinacions d'antibiòtics*) que és possible administrar a un pacient concret en aquest ordre.

5.5.4.8 Mòdul d'ingrés hospitalari

Com ja s'ha comentat anteriorment, al descriure el problema del tractament de les pneumònies, una de les decisions importants que cal prendre, quan un pacient té una pneumònia, és si necessita ingrés hospitalari o pot ser tractat ambulatoriament amb seguretat.

En l'última dècada s'han publicat nombrosos estudis [*Fine, 1990a; Fine, 1990b; Farr, 1991; Fine, 1993; Campbell, 1994; Fine, 1996*] on s'analitzen quins són els factors que incrementen el risc d'evolució clínica complicada, o de mort, de les pneumònies i que, per tant, aconsellen l'ingrés hospitalari del malalt. Aquests factors de risc són els que es consideren a TERÀP-IA per decidir l'ingrés hospitalari.

El mòdul programat a TERÀP-IA per avaluar la indicació d'ingrés hospitalari del malalt és el mòdul *Hospitalització*. Aquest mòdul conté el coneixement necessari per aconsellar si cal o no hospitalitzar al pacient. El mòdul *Hospitalització* utilitza dades del pacient, dels mòduls d'adquisició de dades, i dedueix *ingrés hospitalari* o *tractament ambulatori*. Encara que no és un mòdul fonamental de TERÀP-IA, representa un enriquiment de l'aplicació.

En l'exemple es mostren algunes regles del mòdul *Hospitalització* en les quals s'observa el tipus de coneixement utilitzat per avaluar la indicació d'ingrés hospitalari:

Module Hospitalització=

Rules:

R001 If Anamnesi/edat>65 **then conclude** ingrés_hospitalari **is** possible

.....

R004 If Antecedents/malalattia_crònica_associada
then conclude ingrés_hospitalari **is** moderadament possible

R005 If Antecedents/malalattia_crònica_associada
and Antecedents/tipus_malaltia_crònica_associada
int (insuficiència_cardíaca, diabetis_mellitus, insuficiència_renal_crònica)
then conclude ingrés_hospitalari **is** força possible

R009 If Diagnòstics/diagnòstics **int** (pneumònia_per_anaerobis, pneumònia_per_S_aureus,
pneumònia_per_enterobacteriàcies) **then conclude** ingrés_hospitalari **is** molt possible

R014 If Situació clínical/signes clínics_gravetat **then conclude** ingrés_hospitalari **is** segur

R019 If problema_social **then conclude** ingrés_hospitalari **is** segur

R020 If via_administració/via_administració **int** (parenteral) **then conclude** ingrés_hospitalari
is segur

.....

6 Validació de TERÀP-IA

6.1 Introducció

Una vegada s'ha finalitzat el desenvolupament d'un sistema expert mèdic és necessari avaluar la seva competència per resoldre casos reals.

L'avaluació dels sistemes experts mèdics és complexa, no existint en l'actualitat mètodes estandarditzats per realitzar-la.

De fet, tal com s'ha comentat en l'apartat 3.5, el procés d'avaluació dels sistemes experts mèdics comprèn tres etapes ben diferenciades que inclouen la verificació, la validació i l'avaluació del sistema en el seu entorn natural.

La *verificació* consisteix en una revisió interna del sistema i dels seus components bàsics. En aquesta revisió s'analitzen el *software* utilitzat per construir l'aplicació, les regles i els mòduls del sistema.

La *validació* consisteix a investigar la qualitat de les recomanacions efectuades pel sistema que, habitualment, es determina comparant les conclusions del sistema amb les d'un grup d'experts en el domini de l'aplicació per determinar la seva concordança.

L'*avaluació* dels SEM, en el seu entorn natural, es realitza mitjançant assaigs de camp limitats i generals i constitueix l'última fase de l'avaluació dels sistemes experts.

Segons Engelbretch [Engelbretch, 1995] l'avaluació d'un sistema expert inclou les tres etapes següents: la microavaluació, la fase intermèdia i la macroavaluació.

La *microavaluació* és l'avaluació durant el desenvolupament. Tant la verificació com la validació formen part del procés de desenvolupament del sistema expert. En aquesta etapa es fa una validació informal que consisteix a provar el sistema en desenvolupament utilitzant repetidament casos de prova coneguts.

La *fase intermèdia* constitueix una avaluació en circumstàncies controlades en la qual es distingeixen dos fases:

1. *Fase de documentació del progrés*. En determinats moments crítics, durant el desenvolupament, és necessari provar el sistema per determinar el progrés aconseguit o per triar entre estratègies alternatives.
2. *Fase de certificació del rendiment previst*. Abans d'efectuar assaigs de camp, qualsevol sistema expert ha d'ésser validat extensament i en profunditat. Per efectuar

aquesta validació, habitualment s'utilitzen casos nous que no s'han fet servir en la fase de desenvolupament.

La *macroavaluació* és l'avaluació del sistema en el seu entorn natural, realitzada mitjançant assaigs de camp limitats i generals.

L'objectiu de la validació d'un sistema expert mèdic és valorar la seva competència per resoldre casos reals de la pràctica clínica i analitzar si el sistema funciona com es pretenia al dissenyar-lo. En la validació, el sistema es considera una caixa negra que rep unes dades que provenen d'uns casos i proporciona unes respostes [Indurkha, 1989]. L'estructura interna, amb la qual es processa la informació, no es té en compte. En canvi, si que es tenen en compte tots els aspectes que es comenten a continuació [Miller PL, 1988]:

1. *Exactitud*. El sistema inclou el coneixement que el dissenyador creu que inclou?
2. *Plenitud i consistència*. Existeixen inconsistències o buits de coneixement que no s'han objectivat durant el desenvolupament de l'aplicació?
3. *Rendiment*. El sistema té una eficiència similar a la d'un expert en el domini de l'aplicació?
4. *Discordances entre experts*. En moltes àrees de la medicina no existeix un acord entre experts pel que fa, per exemple, al tractament més adequat d'una malaltia. Quan es valida un sistema expert s'ha de decidir com s'interpretarà el desacord entre experts.
5. *Existència d'un patró de referència (gold standard)*. Si la conclusió correcta es pot obtenir i és indiscutible, la validació té un patró de referència per comparar les conclusions del sistema.

Les conclusions d'un sistema expert poden ser:

1. De *resposta única o múltiple*. Una conclusió és de resposta única quan només existeix una resposta per cas. Una conclusió és de resposta múltiple quan es poden proporcionar diverses respostes per cas.
2. *Respostes ponderades*. Les respostes d'un sistema expert poden ser dicotòmiques, en forma de *si o no*, o ponderades. Les respostes ponderades assignen un valor a la conclusió per indicar el seu grau de versemblança reflectint fins a quin punt el sistema recolza una determinada resposta.

Imaginem, per exemple, que les conclusions per a un determinat cas són R_1 , R_2 i R_3 . En un sistema de respostes ponderades cada resposta té assignat un valor com ara:

$R_1 0,7$, $R_2 0,5$, $R_3 0,3$. Els valors de les respostes d'un cas no se sumen. Una resposta no inclosa en les conclusions d'un cas té un valor 0.

Quan es dissenya un estudi de validació d'un sistema expert mèdic cal considerar diferents qüestions entre les quals destaquen les següents:

1. Què s'ha de validar?
2. Quin material s'ha d'utilitzar per efectuar la validació?
3. Com es controlaran els biaixos de la validació? La validació d'un sistema expert està sotmesa a dos tipus de biaixos: els biaixos relacionats amb els experts i els biaixos relacionats amb els dissenyadors.

Els biaixos relacionats amb els experts poden produir-se, per exemple, si es comparen els resultats del sistema expert amb els d'un expert que tingui un coneixement esbiaixat respecte a altres experts i, també, si es demana a un expert que no està d'acord amb la utilització de mètodes informàtics per a l'ajuda en la presa de decisions, que col·labori en la validació.

Pel que fa als biaixos relacionats amb els dissenyadors es poden seleccionar casos que garanteixin un bon rendiment del sistema. En aquest sentit no es recomana fer servir els casos utilitzats pels dissenyadors per avaluar el sistema durant el desenvolupament, perquè el sistema pot estar especialment ben adaptat a aquests casos [Talmon, 1995].

4. Amb què es compararan les conclusions del sistema? Un dels aspectes més crítics de la validació d'un sistema expert mèdic és no disposar d'un patró de referència, és a dir, d'un *gold standard* amb el qual comparar les seves conclusions. En absència d'aquest *gold standard* un sistema expert, que té com a funció l'assessorament de l'usuari no especialista en l'àmbit del diagnòstic o la terapèutica, tal com ho faria un expert mèdic, es pot validar comparant les conclusions del sistema amb les de l'expert mèdic, sense conèixer qui proporciona les respostes. El problema d'aquest mètode és que només compara els resultats del sistema amb els d'un expert que pot tenir un coneixement esbiaixat. De fet, poden existir diferències importants tant en orientacions diagnòstiques com en consells terapèutics entre especialistes amb una formació i experiència similars.

Per evitar comparar els resultats del sistema amb els d'un sol expert es pot utilitzar el procés del *Peer Review*. A partir d'un procés de revisió efectuat per diferents experts independents que disposen de les mateixes dades es determina un estàndard i es comparen els resultats del sistema amb aquest estàndard.

La participació de diferents experts en la validació ofereix altres alternatives. Una alternativa consisteix en establir un patró de referència mitjançant reunions d'experts per discutir els casos [Plugge, 1991]. Una altra opció és que els experts expressin les seves opinions per separat. Posteriorment, aquestes opinions s'analitzen per obtenir un consens, bé en base a la unanimitat, a la majoria, o altres criteris [Korpinen, 1994]. Els resultats del sistema es comparen amb els resultats obtinguts per consens. Una tercera opció, que és la que s'ha utilitzat a TERÀP-IA, consisteix a considerar aïlladament els resultats de diferents experts i classificar el sistema expert en relació als experts que han efectuat la validació [Hernandez, 1994; Martín, 1994].

En aquest capítol s'examinen alguns exemples de validacions de sistemes experts i es descriu com s'han efectuat la validació del sistema expert TERÀP-IA que és un prototipus que aborda, fonamentalment, el tractament antibiòtic de les pneumònies.

6.2 Validació dels sistemes experts mèdics

Per tal de situar la validació de TERÀP-IA dins les validacions d'altres sistemes experts es descriuen a continuació les validacions d'alguns dels sistemes experts mèdics més coneguts.

6.2.1 Validació de MYCIN

El sistema expert MYCIN [Shortliffe, 1976], per al diagnòstic i ajuda al tractament de les infeccions bacterianes, ha estat objecte de diferents validacions. Una de les més interessants va ser la validació del tractament de les meningitis [Yu, 1979]. Es van seleccionar 10 casos de meningitis que havien d'incloure alguna meningitis vírica, tuberculosa i per fongs. Els casos eren avaluats pel sistema expert i diversos metges amb diferent expertesa, des d'un especialista en malalties infeccioses fins a un estudiant de medicina, que van proposar un tractament per a cada cas. Les conclusions obtingudes es van presentar a 8 experts en malalties infeccioses. Els metges experts van avaluar els resultats de MYCIN sense saber que els generava el sistema expert i els van considerar correctes en el 65% dels casos. Cap metge va obtenir tant acord. L'índex d'acceptació dels metges amb més nivell va oscil·lar entre el 42% i el 62%.

6.2.2 Validació d'INTERNIST

INTERNIST [Miller RA, 1982], és un sistema expert dissenyat per ajudar en la presa de decisions diagnòstiques en l'àmbit de la medicina interna.

Per validar INTERNIST es van utilitzar casos de les sessions clínicopatològiques

publicades al *New England Journal of Medicine* [Miller RA, 1982]. El patró de referència per comparar les conclusions d'INTERNIST van ser les respostes dels discussors dels casos. De 43 diagnòstics principals, INTERNIST va encertar-ne 17 i els discussors 29. Un aspecte interessant de la validació d'INTERNIST va ser l'anàlisi de les causes dels errors del sistema expert, que van ser degudes tant a limitacions del coneixement, com als algorismes de diagnòstic.

Més recentment es va validar QMR [Miller RA, 1986b], el successor d'INTERNIST, juntament amb altres tres sistemes experts de diagnòstic en medicina interna: DXPLAIN [Barnett, 1987], ILIAD [Warner, 1988] i MEDITEL [Wakman, 1990]. El patró de referència van ser els diagnòstics de 105 casos difícils establerts per 10 metges experts. A partir del diagnòstic establert per a cada cas es van calcular cinc mesures del rendiment dels sistemes. Cap dels 4 sistemes va puntuar millor que els altres en el conjunt d'aquestes mesures [Berner, 1994].

6.2.3 Validació d'ONCOCIN

ONCOCIN [Shortliffe, 1981], és un sistema expert desenvolupat per aconsellar els oncòlegs en la planificació de la quimioteràpia en pacients oncològics inclosos en algun assaig clínic. Per validar ONCOCIN es van comparar les pautes de quimioteràpia prescrites pels oncòlegs i administrades a 39 malalts amb limfoma atesos abans de la introducció del sistema amb les que hauria aconsellat ONCOCIN. Quatre oncòlegs experts en limfomes van avaluar les pautes que s'havien efectuat i les pautes proposades per ONCOCIN sense saber quines pautes estaven avaluant. El tractament es va considerar òptim, acceptable, subòptim o inacceptable. No es van trobar diferències entre les pautes aconsellades per ONCOCIN i les pautes administrades pels oncòlegs. Es va observar que el sistema tendia a reduir les dosis o retardar l'inici del tractament, la qual cosa no era aconsellable segons els oncòlegs experts, mentre que els oncòlegs eren reticents a disminuir les dosis fins als nivells recomanats pels avaluadors [Hickam, 1985].

6.2.4 Validació de PNEUMON-IA

PNEUMON-IA [Verdaguer, 1889], és un sistema expert dissenyat per aconsellar el diagnòstic etiològic de les pneumònies extrahospitalàries en pacients adults. La validació es va realitzar amb 76 casos de pneumònia atesos en diferents hospitals. El sistema expert i 5 metges experts van establir els diagnòstics de cada cas d'entremig d'un conjunt de 21 diagnòstics possibles. Cadascun dels diagnòstics tenia associat un valor de certesa. D'aquesta manera és van obtenir, per a cada cas, 6 conjunts de

diagnòstics etiològics.

La validació va tenir com a objectiu valorar el grau d'acord o de desacord entre les respostes del sistema i les dels metges experts mitjançant el càlcul de diferents mesures.

Dels resultats de la validació cal destacar que, en qualsevol de les mesures analitzades per avaluar l'acord o el desacord entre el sistema expert i els metges experts, les distàncies entre PNEUMON-IA i els metges experts no van ser superiors a les distàncies que tenien els experts entre ells. PNEUMON-IA va considerar més etiologies que els metges experts, va utilitzar etiquetes lingüístiques amb valors més baixos i va considerar en més ocasions algunes etiologies com virus i clamídies.

6.2.5 Validació de RENOIR

RENOIR [Belmonte, 1990], és un sistema expert desenvolupat per aconsellar el diagnòstic de les col·lagenosis i artropaties inflamatòries. La validació es va realitzar amb 81 casos de col·lagenosis i artropaties inflamatòries atesos en diferents hospitals. El sistema expert i 12 metges amb diferent expertesa (4 reumatòlegs amb més de 10 anys d'experiència, 4 reumatòlegs amb menys de 10 anys d'experiència i 4 metges residents) van establir els diagnòstics de cada cas. No es va limitar el nombre de diagnòstics de cada cas i era possible deixar un cas sense diagnòstic. Cadascun dels diagnòstics tenia associat un valor de certesa.

La validació, similar a la de PNEUMON-IA, va tenir com a objectiu valorar el grau d'acord o de desacord entre les respostes del sistema, les dels metges que van participar en la validació i els diagnòstics dels metges que havien atès el cas.

Dels resultats de la validació cal destacar que en les mesures analitzades per avaluar l'acord o el desacord entre el sistema expert i els metges validadors, quan es van utilitzar distàncies corregides, es va observar que el comportament del sistema s'aproximava més al dels metges amb més experiència que al d'altres validadors. RENOIR va demostrar una eficàcia diagnòstica no inferior a la dels validadors inclosos experts en reumatologia. Utilitzant l'informe d'alta com a referència diagnòstica el nivell d'acord entre les respostes de RENOIR i els diagnòstics de l'informe d'alta va ser elevat. RENOIR generava més hipòtesi diagnòstiques per cas que la majoria dels metges experts i utilitzava amb més freqüència etiquetes lingüístiques amb valors baixos. El sistema no es va diferenciar dels altres validadors pel que fa al tipus de diagnòstics considerats si bé va presentar certa tendència a generar més freqüentment alguns diagnòstics com l'arteritis de Horton i l'artritis sèptica.

6.3 Avaluació de TERÀP-IA

Tal com s'ha comentat en la introducció d'aquest capítol la avaluació d'un sistema expert mèdic inclou tres fases ben diferenciades: la verificació del coneixement del sistema, la validació dels seus resultats i l'avaluació del sistema en el seu entorn natural, inicialment, en un entorn controlat on els problemes i errors es puguin corregir sense afectar l'atenció dels pacients i, posteriorment, en l'entorn real dels pacients.

En la versió de TERÀP-IA presentada en aquest treball s'han completat les dos primeres parts de l'avaluació d'un sistema expert mèdic, és a dir, la verificació i la validació.

La verificació s'ha realitzat durant la fase de desenvolupament del sistema.

La validació s'ha realitzat una vegada finalitzat el desenvolupament del sistema seguint una metodologia similar a la utilitzada en els estudis de validació de PNEUMON-IA i RENOIR que consisteix, bàsicament, en comparar els resultats de TERÀP-IA amb els de diferents metges experts i classificar el sistema expert en relació als metges experts mitjançant diferents mesures de distància i mesures de concordança que s'expliquen posteriorment.

6.3.1 Verificació

La *verificació* de TERÀP-IA ha consistit en una revisió de tres aspectes del sistema que s'han considerat fonamentals per estructurar correctament el coneixement i aconseguir un adequat funcionament de l'aplicació: la revisió de la base de coneixements del sistema per identificar errors en la utilització del llenguatge, la comprovació de la interacció de l'usuari amb el sistema i l'anàlisi dels resultats dels mòduls del sistema.

La revisió de la sintaxi de la base de coneixements s'ha realitzat mitjançant un programa anomenat MILORD II *Compiler* [Arcos, 1992], que trasllada el llenguatge utilitzat per l'expert per escriure la base de coneixements de TERÀP-IA a un codi comprensible per l'interpret, que executa la base de coneixements i constitueix el nucli de MILORD II.

Aquest programa realitza diferents funcions:

1. Identificar internament els mòduls del sistema i resoldre les seves dependències.
2. Identificar els errors sintàctics comesos per l'expert al fer servir la sintaxi de MILORD II per escriure la base de coneixements.
3. Comprovar la consistència dels mòduls, és a dir, donat un mòdul on totes les seves dependències ja han estat resoltes, el programa verifica si el coneixement declarat en el mòdul és consistent o hi ha un error.

Algunes de les verificacions que efectua el programa MILORD II *Compiler* són les següents:

- Tot *fet* present en la interfície d'importació ha de pertànyer al diccionari del mòdul i, a més a més, ha de tenir associada una pregunta.
- Tota referència a un *predicat* dins d'una condició d'una regla ha d'ésser, o bé una referència a un predicat pertanyent al diccionari del mòdul, o bé una referència a un predicat pertanyent a la interfície d'exportació d'un submòdul present en l'entorn del mòdul que s'està verificant.
- Els valors de certesa presents en les conclusions de les regles han d'ésser valors de certesa pertanyents a la lògica local del mòdul.
- Les relacions que s'estableixen en un predicat han d'ésser relacions amb altres predicats del diccionari del mòdul o amb predicats presents en la interfície d'exportació d'alguns submòduls de l'entorn del mòdul.

La comprovació de la interacció de l'usuari amb el sistema s'ha realitzat per verificar que la comunicació és senzilla; que l'ordre de les preguntes segueix una seqüència lògica, similar a la que segueix un metge quan fa una història clínica i que queda clar per a l'usuari que la seqüència de preguntes que contesta és útil per obtenir la solució del seu problema.

L'anàlisi dels resultats dels mòduls del sistema s'ha realitzat utilitzant casos reals de pacients amb pneumònia atesos al Servei d'Urgències de l'Hospital de Mataró. Aquest anàlisi ha consistit a verificar el funcionament de cadascun dels nous mòduls que s'afegien a la base de coneixements per tal d'assegurar si les preguntes a l'exterior es formulaven correctament, les regles contenien el coneixement adequat i les conclusions de les regles del mòdul, així com les estratègies de control, eren correctes.

El programa MILORD II *Compiler*, que permet compilar independentment una part de la base de coneixements sense tenir presents altres parts, ha facilitat tant la tasca de verificació de la comunicació del sistema amb l'usuari, com l'anàlisi dels resultats dels mòduls del sistema mitjançant casos de prova.

6.4 Validació

La validació de TERÀP-IA ha consistit a comparar les respostes del sistema expert amb les de 5 metges experts i classificar els resultats del sistema en relació als resultats dels metges participants en la validació mitjançant diferents *mesures de distància* i *mesures de concordança* (vegeu l'apartat 6.4.2).

Els casos utilitzats per efectuar la validació s'han obtingut, de forma retrospectiva, de l'arxiu d'històries clíniques de la Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

6.4.1 Material i mètodes

La validació de TERÀP-IA s'ha realitzat amb 58 històries de pacients donats d'alta de la Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge amb diagnòstic principal *pneumònia* segons la codificació de la Classificació Internacional de Malalties 9ena edició, Modificació Clínica, seleccionades de manera aleatòria. Inicialment, es van seleccionar 69 històries clíniques. D'aquestes se'n van rebutjar 11, bé per dubtes respecte al diagnòstic, bé per no contenir la documentació que es va considerar imprescindible en els casos de la validació com, per exemple, les radiografies de tòrax.

Totes les històries clíniques seleccionades per efectuar la validació corresponen a pacients adults, aconpleixen criteris diagnòstics de pneumònia extrahospitalària i contenen dades suficients per poder ser utilitzades.

S'ha demanat la col·laboració de 5 metges experts en malalties infeccioses que treballen en 5 hospitals diferents situats a Barcelona i les seves rodalies (Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge, Hospital Clínic i Provincial, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Corporació Sanitària Parc Taulí de Sabadell i Hospital de Mataró) i que no havien tingut cap relació amb el desenvolupament de TERÀP-IA. Aquests experts han avaluat, d'una manera independent, els 58 casos. Cap d'ells coneixia prèviament cap dels casos que se'ls hi han presentat.

En aquest treball els experts s'anomenen E_1 , E_2 , E_3 , E_4 i E_5 .

Per validar TERÀP-IA s'ha hagut de resoldre una sèrie de dificultats inherents al tractament de les pneumònies, que són les següents:

1. La inexistència de casos de pneumònia amb diagnòstic de certesa en el moment d'instaurar el tractament antibiòtic inicial.

Com ja s'ha comentat anteriorment en aquest treball, en l'actualitat, fins i tot després d'efectuar múltiples proves diagnòstiques, l'agent causal de les pneumònies només s'identifica en un 50% dels casos i els símptomes i signes de la infecció no són prou específics per determinar quin microorganisme la produeix. A més, habitualment, els metges no fan constar en les històries clíniques dels malalts amb pneumònia quins microorganismes volen tractar.

Per aquests motius, si es subministraven els casos de la validació sense diagnòstics, cadascun dels metges experts participants en la validació de TERÀP-IA podia establir diagnòstics diferents per al mateix cas.

2. L'existència d'una gamma terapèutica efectiva àmplia que fa possible administrar, per a cada pacient amb pneumònia, diferents tractaments adequats.
3. L'existència d'antibiòtics que es diferencien en característiques que no són rellevants en el tractament d'una pneumònia i, per tant, s'han de considerar equivalents entre si pel que fa a la seva eficàcia.

Per solucionar la primera dificultat i homogeneïtzar les hipòtesis etiològiques dels casos s'ha demanat a un dels experts participants en la validació, l'expert E_1 , que proposi el diagnòstic dels 58 casos. S'ha triat l'expert E_1 per diagnosticar els casos perquè en la validació de PNEUMON-IA [Verdaguer, 1989] havia estat l'expert més ben considerat pels altres experts. En efecte, en la validació de PNEUMON-IA es va preguntar als experts participants quina opinió tenien dels altres. Es va indicar que al que consideressin millor li donessin una puntuació de 10 i valoressin als altres en referència al primer. L'expert E_1 , que s'ha triat per diagnosticar els casos, va ser l'expert millor valorat pels altres d'una forma unànime.

A l'expert E_1 , per proposar el diagnòstic dels 58 casos, se li ha proporcionat la mateixa informació que tenia el metge que, en temps real, va decidir el tractament antibiòtic de la pneumònia. Aquesta informació inclou els antecedents del pacient, la malaltia actual, l'exploració a l'ingrés a l'hospital, les anàlisis i les radiografies de tòrax efectuades i els exàmens microbiològics sol·licitats. Quant als resultats dels exàmens microbiològics, s'han subministrats els que estaven disponibles en el moment de decidir el tractament antibiòtic, per exemple, el gram d'esput. No s'han subministrat, en canvi, els resultats d'altres exàmens microbiològics, com hemocultius i serologies, que constaven en la història clínica, però que es van conèixer després d'instaurar el tractament antibiòtic. Pel que fa a les radiografies de tòrax, l'expert E_1 ha disposat, a més de la descripció de les imatges que constava en la història clínica, de les radiografies en diapositives.

En l'exemple es mostra la informació subministrada, en forma de resum del cas, a l'expert E_1 . A cadascun dels resums se li hi ha assignat un número d'identificació.

Identificador del cas: 04

Home de 80 anys

Antecedents: exfumador fa 4 anys. Asma bronquial, dispnea de mitjans esforços. Tuberculosi pulmonar l'any 1985. Pneumònia l'any 1987. No consten al·lèrgies.

Malaltia actual: 48 hores abans de consultar a urgències presenta dispnea progressiva que es fa de repòs, ortopnea, febre amb temperatura de 39-40° C, calfreds francs i sudoració profusa, discret augment de la tos habitual, no expectoració.

Exploració: regular estat general, conscient, orientat amb cianosi central, temperatura axil·lar 39,2°C, freqüència respiratòria 36 respiracions per minut. Auscultació cardíaca: normal. Auscultació respiratòria: crepitants als dos terços inferiors de l'hemitòrax dret. Abdomen: normal. Sistema nerviós central: normal. Analítica: leucòcits 12430 per mm³, 78% segmentats, 12% limfòcits, 8% monòcits, 2% eosinòfils; hematòcrit 43%, hemoglobina 14 g/l., hematies 4760000 per mm³; plaquetes 299000 per mm³; gasometria arterial: pH 7,47, paO₂ 50, paCO₂ 41, Saturació O₂ 87%, bicarbonat 30, excés de bases 6,7.

Radiografia de tòrax: condensació al camp mig de l'hemitòrax dret.

Amb la informació subministrada en forma de resums dels casos l'expert E₁ ha proposat el diagnòstic dels casos d'entremig del conjunt d'etiologies considerades a TERÀP-IA (vegeu la taula 5.4) i també ha proposat el tractament antibiòtic.

Una vegada l'expert E₁ ha proposat el diagnòstic dels casos (vegeu la figura 6.1) s'ha confeccionat, per a cada cas, un qüestionari amb tota la informació necessària per recomanar el tractament antibiòtic. Aquest qüestionari, que es troba a l'annex 3, s'ha estructurat en forma de preguntes que segueixen l'ordre de les preguntes de TERÀP-IA i conté els diagnòstics proposats per l'expert E₁ i totes les dades que TERÀP-IA demana per recomanar el tractament antibiòtic de les pneumònies. El qüestionari inclou 56 preguntes.

Vegem, com a exemple, una part del qüestionari del cas número 04 de TERÀP-IA:

Identificador del cas: 04

1. Quins microorganismes vol tractar:

Streptococcus pneumoniae
Haemophilus influenzae

2. Segons vostè, en el moment del diagnòstic, el malalt està: greu.
3. Edat: 80 anys.
4. Sexe: home.
.....
9. El pacient viu en un centre geriàtric o en el seu domicili: no consta.
.....
13. Ha presentat reaccions adverses a algun antibiòtic: no consta.
.....
20. Té antecedents de malalties cròniques associades: si.
21. Malaltia crònica associada: altres (asma bronquial).
22. Té antecedents d'immunodepressió: no.
24. El pacient ha rebut tractament ambulatori correcte, al menys tres dies, sense millora: no.

Tal com mostra el qüestionari del cas número 04 alguna informació, necessària per confeccionar els qüestionaris, no existia en la història clínica, en aquest cas el lloc de residència habitual del malalt i l'existència de reaccions adverses a antibiòtics.

Respecte a la pregunta número 13 del qüestionari:

Ha presentat reaccions adverses a algun antibiòtic?

Si la informació per respondre aquesta pregunta constava en la història clínica de manera dubtosa, per exemple: *existeixen antecedents dubtosos d'al·lèrgia a antibiòtics*, es responia *si* a la pregunta número 13 del qüestionari. Si en la història clínica no existia informació per contestar aquesta pregunta, la resposta a la pregunta número 13 del qüestionari era *desconeguda*.

Quan a les històries clíniques no s'ha trobat la informació necessària per respondre determinades preguntes del qüestionari, la resposta a aquestes preguntes s'ha considerat *desconeguda*.

En el tractament de les pneumònies la gravetat del malalt és fonamental per decidir els antibiòtics que s'han d'administrar. Com ja s'ha comentat en l'apartat 5.5.4.1.9 d'aquest treball, TERÀP-IA dedueix la gravetat del malalt en el mòdul *Gravetat* en el qual s'analitzen, específicament, totes les situacions segons les quals s'ha de decidir que una

pneumònia és greu [Ortqvist, 1985; Celis, 1988; Feldman, 1989; Farr, 1991; Torres, 1991]. Si existeix alguna situació segons la qual la pneumònia és greu, el mòdul *Gravetat* dedueix que el malalt està *greu*. Al contrari, si no existeix cap de les situacions segons les quals la pneumònia és greu, el mòdul *Gravetat* no pot deduir el valor de la gravetat del malalt i el demana a l'usuari del sistema. Aquest li pot donar a la gravetat del malalt tres valors: *greu*, *moderadament greu* i *lleu*.

Per unificar el valor de la gravetat del malalt en els qüestionaris confeccionats per a la validació s'ha donat com a resposta a la pregunta número 2 del qüestionari:

Segons vostè, en el moment del diagnòstic, el malalt està: greu, moderadament greu, lleu?

el valor *greu* quan el sistema podia deduir que el malalt estava *greu*. Quan el sistema no podia deduir el valor de la gravetat del malalt, s'ha demanat a l'expert E₁ que proposés quina era la seva valoració subjectiva de la gravetat en el moment del diagnòstic amb tres possibles respostes:

Lleu

Moderadament greu

Greu

i la resposta proposada per l'expert E₁ és la que s'ha donat a la pregunta número 2 del qüestionari.

A cadascun dels següents participants en la validació (experts E₂, E₃, E₄ i E₅ i sistema expert) se'ls hi han subministrat 58 qüestionaris, un per a cada cas.

A cadascun dels qüestionaris se'ls hi ha assignat un número de identificació, que és el mateix que el del resum del cas corresponent.

Per solucionar la segona dificultat, és a dir, l'existència, per al tractament de les pneumònies, d'una gamma terapèutica efectiva àmplia s'ha proporcionat als experts la llista dels antibiòtics utilitzats per TERÀP-IA (vegeu la taula 5.5), malgrat se'ls hi ha indicat que només era orientativa i que podien utilitzar els antibiòtics que consideressin oportuns.

Quant a la tercera dificultat, és a dir, l'existència d'antibiòtics que es diferenciïn en característiques, com la posologia, el preu d'adquisició o, fins i tot, els hàbits de prescripció, que no són rellevants en el tractament d'una pneumònia, els antibiòtics amb aquestes característiques, per exemple cefotaxima i ceftriaxona, s'han considerat equivalents en la validació.

Els experts han expressat els resultats amb una llista de tractaments¹⁴ associats a un valor de certesa representat mitjançant les mateixes etiquetes lingüístiques utilitzades pel sistema i que es van subministrar als experts. Quan s'ha cregut convenient s'han proposat dos o més antibiòtics diferents amb el mateix valor de certesa. No s'han posat restriccions al nombre d'antibiòtics proposats pels experts, és a dir, els experts han proposat tots els antibiòtics que han considerat adequats per al tractament del cas.

Per exemple, l'expert E₄ ha proposat per al cas número 04 de la validació de TERÀP-IA la llista de tractaments següent:

Ceftriaxona segur.

Amoxicil·lina-àcid clavulànic molt possible.

L'esquema de la validació de TERÀP-IA es mostra en la figura següent:

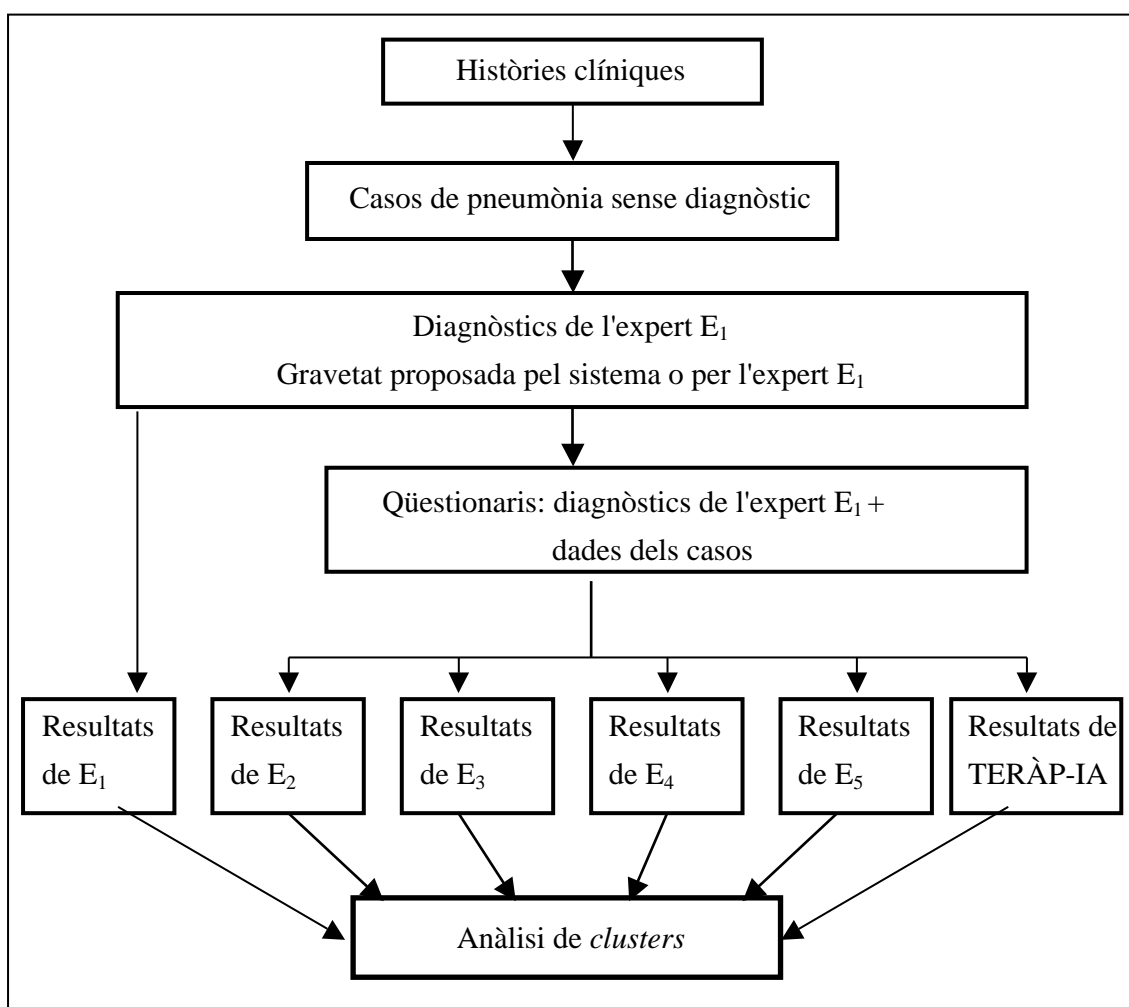


Figura 6.1. Esquema de la validació de TERÀP-IA

¹⁴ Antibiòtics individuals o combinacions d'antibiòtics.

6.4.2 Mesures de l'acord o del desacord entre experts

A TERÀP-IA per comparar el grau d'acord o de desacord entre el sistema i els experts participants en la validació s'han calculat diferents mesures de *distància* i de *concordança* entre ells.

El càlcul de les mesures de distància i de concordança s'ha realitzat utilitzant la mateixa metodologia que es va fer servir en l'anàlisi de les dades dels estudis de validació de PNEUMON-IA i RENOIR [Martín, 1994], que posteriorment també es va utilitzar per analitzar les dades de l'estudi de validació del sistema expert SPONGIA [Domingo, 1995].

La base de dades de l'estudi de validació de TERÀP-IA recull les opinions terapèutiques de 6 experts (5 metges i el sistema expert) respecte als 58 casos validats. Cadascun d'aquests experts ha escollit, per a cada cas, diferents opcions terapèutiques i ha valorat l'adequació de cadascuna d'elles mitjançant el mateix conjunt d'etiquetes lingüístiques. D'aquesta manera s'han obtingut, per a cadascun dels casos avaluats, 6 vectors de possibilitats terapèutiques, un per a cadascun dels experts participants. Cadascun d'aquests vectors valora totes les possibilitats terapèutiques que tenen, cada una d'elles, un valor de certesa associat.

El conjunt d'aquests vectors s'ha estructurat en una matriu cúbica, les dimensions de la qual són: N (número de casos estudiats)* E (número d'experts)* T (número de tractaments). Cada element X_{ijk} de la matriu representa el valor de certesa atribuït a un cas i , per un expert j i per un determinat tractament k , és a dir, correspon al valor de certesa del cas, expert i tractament que defineixen les seves coordenades.

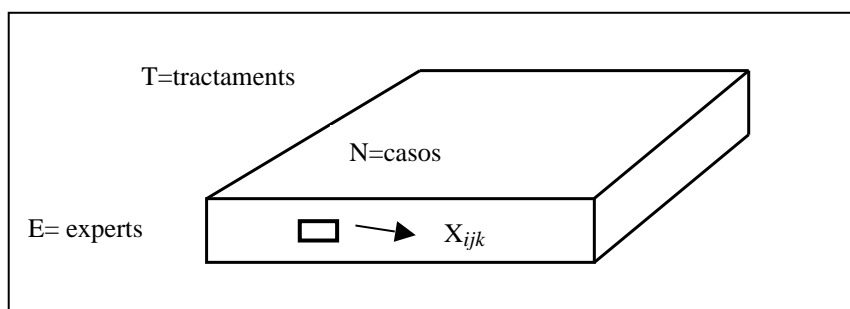


Figura 6.2. Matriu cúbica de dades.

6.4.2.1 Mesures de distància

Per a cadascun dels casos de la validació es calculen les distàncies entre els components dels vectors corresponents als metges experts i al sistema expert. Cadascun dels components dels vectors (tractaments) són variables. Cada variable adquireix, per a un determinat cas, el valor de certesa que l'expert li hagi donat. Per efectuar el càlcul de les distàncies les etiquetes lingüístiques s'han substituït pels seus corresponents valors numèrics, tal com es mostra a la taula 6.1:

ETIQUETA LINGÜÍSTICA	POSSIBILITAT ASSIGNADA
<i>Gens possible</i>	0,0000
<i>Molt poc possible</i>	0,0330
<i>Lleugerament possible</i>	0,1077
<i>Moderadament possible</i>	0,2416
<i>Possible</i>	0,4500
<i>Força possible</i>	0,6500
<i>Molt possible</i>	0,8486
<i>Segur</i>	1,0000

Taula 6.1. Possibilitat assignada a les etiquetes lingüístiques [Verdaguer, 1989].

S'han considerat les mesures de distància següents:

6.4.2.1.1 Distància euclidiana

Assignem a un individu, i , el seu vector de coordenades $(x_{i1}, x_{i2}, \dots, x_{ip})$. La distància euclidiana entre els individus i i j (d_{ij}^E) es defineix com el sumatori de les diferències al quadrat de les seves coordenades.

$$d_{ij} = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{k=1}^N (X_{ik} - X_{jk})^2}$$

On, d_{ij} és la distància euclidiana entre l'expert i i l'expert j , N és el número total de tractaments, X és l'expressió numèrica del valor de certesa atribuït per l'expert i i l'expert j a un determinat tractament k per a un pacient concret.

6.4.2.1.2 Distància city block

$$d_{ij} = \frac{1}{N} \sum_{k=1}^N |X_{ik} - X_{jk}|$$

Respecte a la distància euclidiana, la distància *city-block* penalitza més l'existència de petites diferències en molts components que una gran diferència en un sol component, és a dir, dona més valor a la distància entre dos experts que tenen petites diferències en diverses possibilitats terapèutiques, que a la distància entre dos experts que assignen unes etiquetes molt diferents a un tractament però estan d'acord en els altres.

6.4.2.1.3 Distància de Mahalanobis

La distància de *Mahalanobis* és una generalització de la distància euclidiana, especialment útil quan els components del vector no són independents (per exemple, les possibilitats terapèutiques). El seu càlcul utilitza la inversa de la matriu de variança covariança dels components del vector tenint en compte la coliniarietat entre ells obtenint, d'aquesta manera, una definició corregida de la distància, tal com mostra l'expressió següent:

$$d_{ij} = \sqrt{\frac{1}{N} (X_i - X_j)'_n * W^{-1} * (X_i - X_j)_n}$$

On d_{ij} és la distància de Mahalanobis entre l'expert i i l'expert j , N és el número total d'opcions terapèutiques, $(X_i - X_j)_n$ és el vector columna -de dimensió N - de diferències entre els experts i i j per al cas n , $(X_i - X_j)'_n$ és el corresponent vector transposat i W^{-1} és la inversa de la matriu de variança covariança de les possibilitats terapèutiques.

6.4.2.2 Mesures de concordança

Quan es compara un resultat amb un estàndard reconegut, la concordança reflexa la conformitat amb aquest estàndard. En canvi, si al comparar dos resultats, per exemple

dos tractaments, cap dels dos pot considerar-se el resultat correcte o l'estàndard, la concordança entre els dos és una mesura de la seva consistència. En general, la majoria d'índexs de concordança poden aplicar-se tant a la valoració de la conformitat, com a la valoració de la consistència.

Per avaluar la concordança és imprescindible que, per a tots els observadors, les variables s'expressin amb el mateix tipus d'escala i que cada escala tingui el mateix número de categories.

6.4.2.4 1 Avaluació de la concordança

Considerem que dos observadors avaluen, de forma independent, una característica en una mostra de N pacients mitjançant una variable de classificació binària essent (0): absència de la característica estudiada i (1): presència de la característica estudiada. La corresponent matriu de dades permet construir una taula de contingència de 2×2 tal com es mostra a la figura 6.3:

		Expert A		

		(1)	(0)	
Expert B	(1)	O_{11}	O_{12}	$m_{1.}$
	(0)	O_{21}	O_{22}	$m_{2.}$
		$m_{.1}$	$m_{.2}$	N

O_{ij} : efectius observats en la cel·la ij

$m_{i.}$: totals marginals de fila

$m_{.j}$: totals marginals de columna

(0): absència de la característica estudiada.

(1): presència de la característica estudiada.

N : Número total de casos avaluats

Figura 6.3. Taula de contingència per a dos observadors i una variable de classificació binària.

En la figura 6.3, O_{11} correspon al total d'efectius que segons els expert A i B tenen la característica avaluada, O_{12} correspon al total d'efectius que segons l'expert B tenen la característica avaluada i segons l'expert A no, O_{21} correspon al total d'efectius que segons l'expert B no tenen la característica avaluada i segons l'expert A si i O_{22} correspon al total d'efectius que segons els expert A i B no tenen la característica avaluada. $m_{1.}$ correspon al total d'efectius que segons l'expert B tenen la característica avaluada i $m_{.2}$ correspon al total d'efectius que segons l'expert B no tenen la característica avaluada. $m_{.1}$ correspon al total d'efectius que segons l'expert A tenen la característica avaluada i $m_{.2}$ al total d'efectius que segons l'expert A no tenen la característica avaluada.

6.4.2.4.2. Proporció d'acord observat

La proporció d'acord observat pot ser calculada mitjançant diferents índexs [Martín, 1993]. Un dels més senzills és el següent:

$$P_o = \frac{\sum_{i=1}^G O_{ii}}{N}$$

On O_{ii} és el total d'observacions d'una cel·la ii en la taula de contingència corresponent i N és el número de casos estudiats.

6.4.2.4.3. Índex Kappa

Considerem un índex hipotètic que adopta un valor I quan existeix un acord total. Si P_o és el valor observat d'acord entre els resultats de dos experts i P_e és el valor esperat en el cas que l'acord entre els dos experts només sigui degut a l'atzar, l'acord real, obtingut sense que intervingui l'atzar, és igual a $P_o - P_e$ i, $I - P_e$ és el màxim acord possible. La raó d'aquestes dos diferències s'anomena índex *Kappa*:

$$K = \frac{P_o - P_e}{I - P_e}$$

Si existeix un acord complet $K=I$. Si l'acord observat és més gran o igual a l'esperat per atzar $K \geq 0$ i, si l'acord observat és més petit o igual a l'esperat per atzar $K \leq 0$.

6.4.2.4.3.1. *Kappa ponderat*

Quan la variable de classificació és ordinal amb G categories (les etiquetes lingüístiques), la consideració de diversos graus d'acord deriva de l'existència d'una relació ordenada o jeràrquica entre diferents categories de la variable. En aquest cas s'aplica una modificació de l'índex *Kappa*, l'índex *Kappa ponderat* (K_p) que permet tenir en compte la severitat de les discrepàncies:

$$K_p = \frac{P_o^* - P_e^*}{1 - P_e^*}$$

on P_o^* és la proporció ponderada d'acord observat i P_e^* la proporció ponderada d'acord esperat per atzar. En general, per facilitar el càlcul, l'índex *Kappa ponderat* es defineix, no a partir de les proporcions d'acord observat i esperat, sinó a partir de les proporcions de desacord observat i esperat obtenint:

$$K_p = \frac{1 - Q_o^*}{Q_e^*} = \frac{(1 - Q_o^*) - (1 - Q_e^*)}{1 - (1 - Q_e^*)} = \frac{Q_e^* - Q_o^*}{Q_e^*}$$

on $Q_o^* = 1 - P_o^*$ i $Q_e^* = 1 - P_e^*$

Les proporcions ponderades de desacord observat i esperat es calculen de la forma següent:

$$Q_o^* = \frac{\sum_{i=1}^G \sum_{j=1}^G O_{ij} w_{ij}}{N}$$

$$Q_e^* = \frac{\sum_{i=1}^G \sum_{j=1}^G E_{ij} w_{ij}}{N}$$

On O_{ij} designa els efectius observats en la cel·la ij , E_{ij} als efectius esperats per efecte de l'atzar en la cel·la ij i w_{ij} al pes (magnitud del desacord entre els experts) assignat a aquesta cel·la.

6.4.2.3 Anàlisi de conglomerats

L'anàlisi de conglomerats o anàlisi de *clusters* [Everitt, 1977; Vogt, 1987, Begnini, 1994] és una tècnica d'anàlisi multivariable que genera una classificació d'individus o variables en grups no coneguts *a priori*. Consisteix en efectuar classificacions aglomeratives entre variables que es van agrupant successivament seguint un criteri de similitud o proximitat.

A partir d'una matriu d' $E \times E$ experts l'anàlisi de conglomerats agrupa inicialment els dos experts amb vectors d'opinió més coincidents. Després d'aquesta agrupació de dos experts es crea una nova matriu de dimensió $(E-1) \times (E-1)$ on les mesures de distància i concordança dels experts que formen el conglomerat respecte a la resta dels experts han d'ésser calculades una altra vegada. Suposem que els experts i i j s'uneixen per formar el grup t . La distància entre el grup t i qualsevol dels experts restants, per exemple r , es calcula com la mitjana ponderada de les distàncies $d(i, r)$ i $d(j, r)$ utilitzant com a factors de ponderació el número de components dels grups i i j (n_i i n_j respectivament):

$$d(t, r) = \frac{n_i}{n_i + n_j} d(i, r) + \frac{n_j}{n_i + n_j} d(j, r)$$

L'anàlisi de conglomerats és un anàlisi descriptiu [Afifi, 1990], que no proporciona informació respecte a la significació estadística dels grups constituïts. Malgrat això, la progressiva agrupació dels experts i, sobretot, la seva representació gràfica mitjançant un dendrograma, ofereix la possibilitat de situar al sistema expert respecte als experts humans participants.

A TERÀP-IA l'anàlisi de conglomerats s'aplica a les matrius de distància o concordança entre experts següents: matriu de distàncies euclidianes, matriu de distàncies city-block, matriu de distàncies de Mahalanobis, matriu d'índexs Kappa.

A la figura 6.4 es mostra un esquema de les matrius de dades i de l'anàlisi de conglomerats de TERÀP-IA:

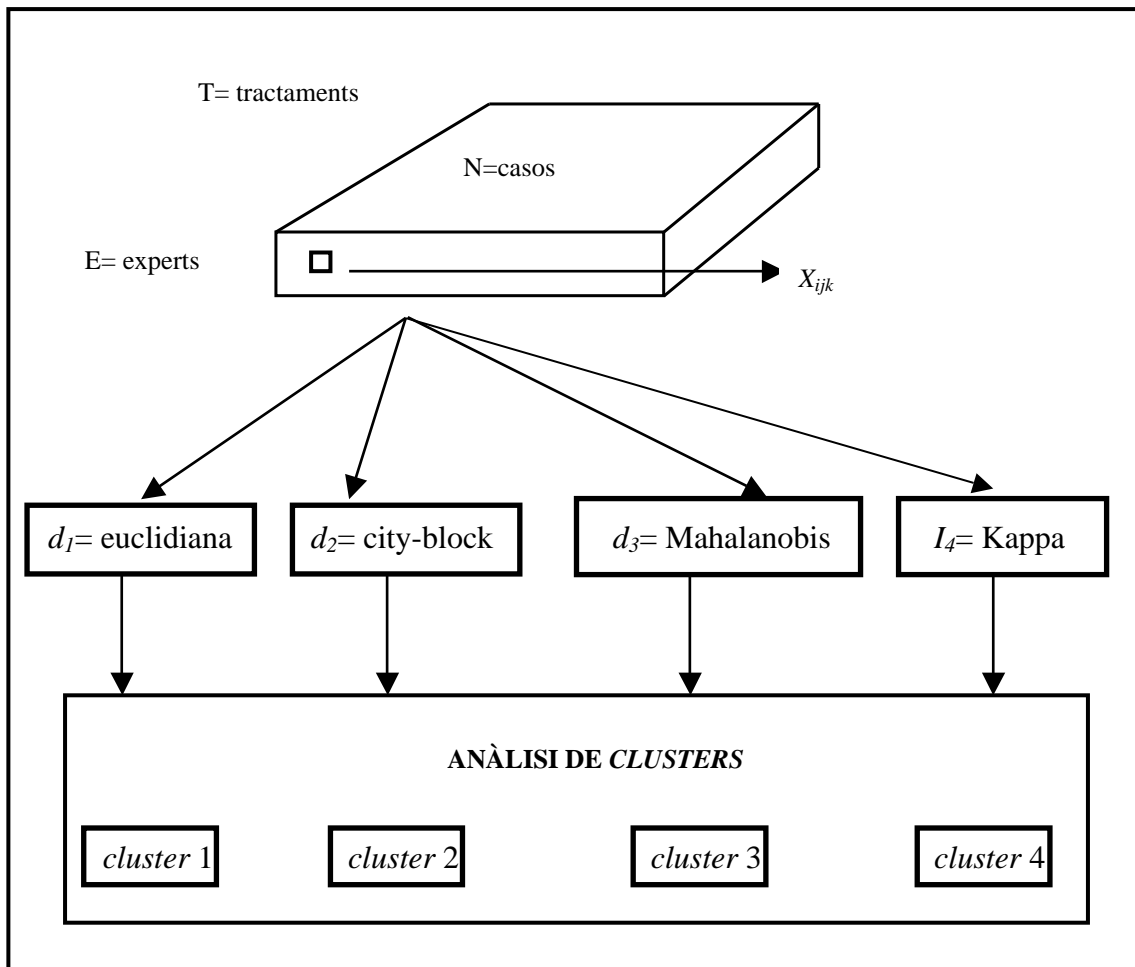


Figura 6.4. Esquema de les matrius de dades i de l'anàlisi de *clusters*.

6.4.3 Resultats

La base de dades de l'estudi de validació de TERÀP-IA recull les opinions terapèutiques de 6 experts (5 metges experts i el sistema expert) que han validat 58 casos i han generat, per tant, 348 ($58 \cdot 6$) vectors de possibilitats terapèutiques. Cada una d'aquestes possibilitats terapèutiques incorpora el valor de certesa que li ha assignat l'expert en qüestió.

D'aquesta manera es forma una matriu cúbica que representa els 6 experts, els 58 casos validats i les 99 possibilitats terapèutiques (antibiòtics individuals o combinacions d'antibiòtics) considerades pels experts. Cada element d'aquesta matriu representa el valor de certesa atribuït a un cas, per un expert i per un determinat tractament.

En aquest capítol, tal com ja s'ha comentat anteriorment, s'utilitza la notació de E_1 a E_5 per designar els 5 metges experts i la notació SE per designar al sistema expert.

6.4.3.1 Descripció dels diagnòstics proposats per l'expert E_1

L'expert E_1 que ha efectuat el diagnòstic dels casos, ha proposat 23 casos amb un microorganisme, 17 casos amb dos microorganismes, 14 casos amb tres microorganismes i 4 casos amb 4 microorganismes.

L'hipòtesi etiològica considerada amb més freqüència ha estat la pneumònia pneumocòccica, que ha constituït el 83% dels diagnòstics en els casos amb un microorganisme i s'ha considerat conjuntament amb altres microorganismes en el 53%, 71%, i 75% dels casos amb dos, tres i quatre microorganismes respectivament. Considerant tots els casos, *Streptococcus pneumoniae* ha estat considerat una possible hipòtesi etiològica en 41 casos (71%). Els següents microorganismes considerats amb més freqüència han estat: *Legionella pneumophila* en 15 casos (26%), *Haemophilus influenzae* en 12 casos (21%), *Chlamydia psittaci* en 10 casos (17%), *Chlamydia pneumoniae* en 9 casos (16%), anaerobis en 7 casos (12%) i *Mycoplasma pneumoniae* en 6 casos (10%).

Les hipòtesis etiològiques establertes per l'expert E_1 es mostren en les taules 6.2, 6.3, 6.4 i 6.5.

CASOS AMB UN MICROORGANISME	
Anaerobis	2
<i>H. influenzae</i>	1
<i>M. pneumoniae</i>	1
<i>S. pneumoniae</i>	19
Total	23

Taula 6.2. Etiologia dels casos amb un microorganisme.

CASOS AMB DOS MICROORGANISMES

Anaerobis + <i>E. coli</i>	1
<i>Coxiella burnetii</i> + <i>C. psitacii</i>	3
<i>H. influenzae</i> + <i>C. pneumoniae</i>	1
<i>M. pneumoniae</i> + <i>C. pneumoniae</i>	1
<i>M. pneumoniae</i> + <i>C. psitacii</i>	2
<i>S. pneumoniae</i> + <i>E. coli</i>	1
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i>	4
<i>S. pneumoniae</i> + <i>L. pneumophila</i>	4
Total	17

Taula 6.3. Etiologia dels casos amb dos microorganismes.

CASOS AMB TRES MICROORGANISMES

Anaerobis + <i>S. aureus</i> + <i>Pseudomonas sp</i>	1
<i>C. pneumoniae</i> + <i>C. psitacii</i> + <i>L. pneumophila</i>	2
<i>M. pneumoniae</i> + <i>C. pneumoniae</i> + <i>L. pneumophila</i>	1
<i>S. pneumoniae</i> + Anaerobis + <i>E. coli</i>	1
<i>S. pneumoniae</i> + Anaerobis + <i>Klebsiella sp.</i>	1
<i>S. pneumoniae</i> + <i>C. pneumoniae</i> + <i>L. pneumophila</i>	2
<i>S. pneumoniae</i> + <i>C. psitacii</i> + <i>L. pneumophila</i>	1
<i>S. pneumoniae</i> + <i>E. coli</i> + <i>Pseudomonas sp.</i>	1
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i> + <i>L. pneumophila</i>	2
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i> + <i>M. catarrhalis</i>	1
<i>S. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i> + <i>S. aureus</i>	1
Total	14

Taula 6.4. Etiologia dels casos amb tres microorganismes.

CASOS AMB QUATRE MICROORGANISMES

<i>C. pneumoniae</i> + <i>C. psitacii</i> + <i>C. burnetii</i> + <i>L. pneumophila</i>	1
<i>S. pneumoniae</i> + Anaerobis + <i>H. influenzae</i> + <i>E. coli</i>	1
<i>S. pneumoniae</i> + <i>C. pneumoniae</i> + <i>H. influenzae</i> + <i>L. pneumophila</i>	1
<i>S. pneumoniae</i> + <i>C. psitacii</i> + <i>L. pneumophila</i> + <i>M. pneumoniae</i>	1
Total	4

Taula 6.5. Etiologia dels casos amb quatre microorganismes.

6.4.3.2 Descripció dels tractaments proposats pels experts

Els tractaments proposats pels experts i per TERÀP-IA per a cadascun dels casos avaluats es troben a l'annex 4.

A la taula 6.6 es poden observar la mitjana de possibilitats terapèutiques per cas, que oscil·la entre 1,29, per l'expert E₁, i 3,60, pel SE, essent la mitjana de 2,38 tractaments per cas:

	E₁	E₂	E₃	E₄	E₅	SE	Total
Total tractaments	75	136	174	115	121	209	830
Mitjana tractaments/cas	1,29	2,34	3	1,98	2,08	3,60	2,38

Taula 6.6. Possibilitats terapèutiques considerades en els 58 casos validats.

A la TAULA 6.7 es mostra la freqüència d'ús de les etiquetes lingüístiques per part dels experts i del sistema expert:

	E ₁	E ₂	E ₃	E ₄	E ₅	SE	Total
Segur	28	85	79	83	7	9	291
Molt possible	37	22	72	21	32	54	238
Força possible	8	16	10	8	56	75	173
Possible	2	8	13	3	25	71	122
Moderadament possible	0	3	0	0	0	0	3
Lleugerament possible	0	2	0	0	1	0	3
Total	75	136	174	115	121	209	830

Taula 6.7. Utilització de les etiquetes lingüístiques.

Tal com reflecteix la taula 6.7 existeix una tendència a l'ús d'etiquetes lingüístiques amb valors de certesa elevat. De fet les etiquetes *moderadament possible* i *lleugerament possible* només s'han utilitzat en 6 ocasions. L'escassa utilització d'aquestes etiquetes lingüístiques pot significar que, quan un expert decideix un tractament antibiòtic, la creença que té respecte a l'adequació d'aquest tractament és elevada.

TERÀP-IA té tendència a considerar un número més elevat de tractaments i, també, tendeix a utilitzar etiquetes lingüístiques amb valors de certesa més baixos.

La tendència de TERÀP-IA d'utilitzar etiquetes lingüístiques amb valors de certesa més baixos que les que utilitzen els metges experts també s'observa en els estudis de validació de RENOIR i PNEUMON-IA. La seva explicació pot estar, per una banda, en la forma d'expressar el coneixement en les regles. És possible que l'expert dissenyador del sistema intenti no ser massa impositor en les seves opinions quan expressa la certesa del coneixement. Per una altra banda depèn de la taula de conjunció que es triï per transmetre els valors de certesa de les regles. A TERÀP-IA, excepte en el mòdul de *Combinacions* (vegeu l'apartat 5.5.1), s'utilitza una *taula de conjunció* que combina les etiquetes lingüístiques propagant el *mínim* valor de certesa de la combinació o un valor inferior al *mínim*. Aquesta taula de conjunció, que és útil per evitar que es propaguin evidències petites, és molt pessimista, ja que combina i propaga el mínim valor de

certesa de les evidències obtingudes per diferents camins deductius.

6.4.3.3 Anàlisi de les distàncies entre experts

A partir de la matriu cúbica de dades de TERÀP-IA s'han obtingut diferents matrius quadrades de dimensions E*E de distàncies i similituds: matriu de distàncies euclidianes, matriu de distàncies city-block, matriu de distàncies de Mahalanobis, matriu d'índexs Kappa. A cadascuna d'aquestes matrius se li ha aplicat un anàlisi jeràrquic de conglomerats, per conèixer la posició relativa dels experts estudiats.

6.4.3.3.1 Anàlisis de conglomerats utilitzant la distància euclidiana

La matriu quadrada de dimensions 6*6 de les distàncies euclidianes es mostra a la taula 6.8:

	E ₁	E ₂	E ₃	E ₄	E ₅	SE
E ₁	0.0000	0.1240	0.1372	0.1073	0.1122	0.1123
E ₂	0.1240	0.0000	0.1501	0.1377	0.1354	0.1375
E ₃	0.1372	0.1501	0.0000	0.1377	0.1366	0.1211
E ₄	0.1073	0.1377	0.1377	0.0000	0.1236	0.1224
E ₅	0.1122	0.1354	0.1366	0.1236	0.0000	0.1142
SE	0.1123	0.1375	0.1211	0.1224	0.1142	0.0000

Taula 6.8. Matriu de distàncies euclidianes.

El resultat numèric de l'anàlisi de *clusters* i el dendrograma de l'anàlisi de *clusters* aplicat a la matriu de distàncies euclidianes es mostren, respectivament a la taula 6.9 i a la figura 6.5.

PAS	DISTÀNCIA	EXPERTS
1	0.1073	E ₁ i E ₄
2	0.1142	E ₅ i SE
3	0.1176	E ₁ E ₄ i E ₅ SE
4	0.1331	E ₁ E ₄ E ₅ SE i E ₃
5	0.1369	E ₁ E ₄ E ₅ SE E ₃ i E ₂

Taula 6.9. Resultats numèrics de l'anàlisi de *clusters* aplicat a la matriu de distàncies euclidianes.

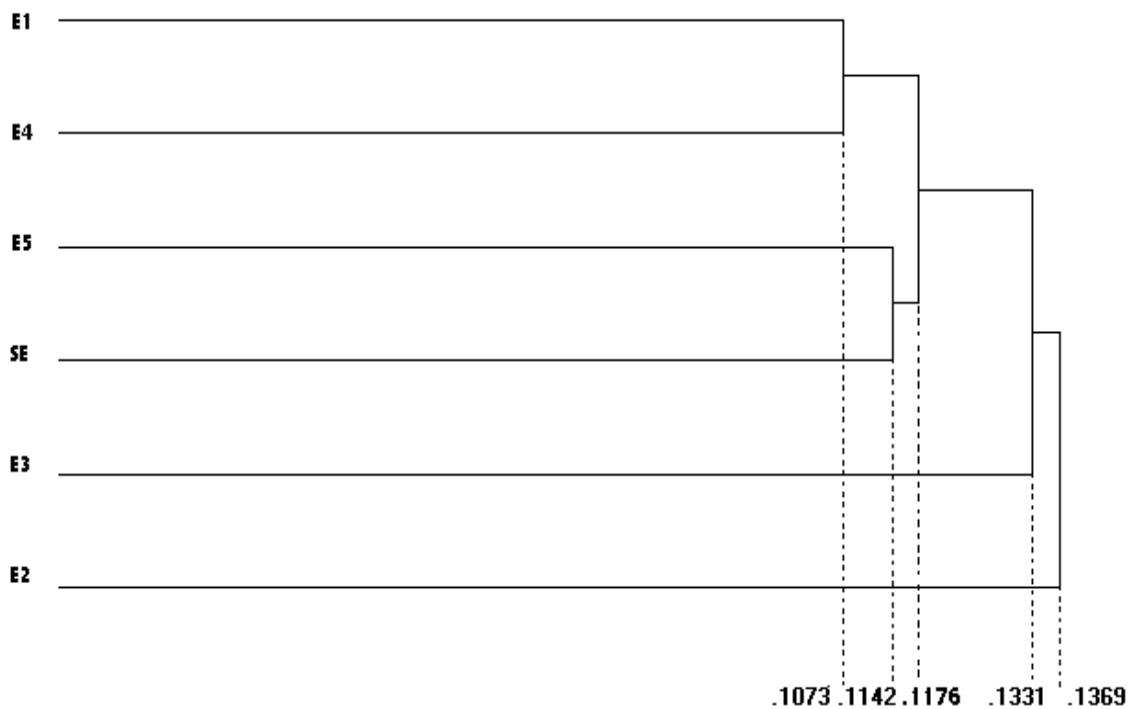


Figura 6.5. Dendrograma corresponent a l'anàlisi de *clusters* aplicat a la matriu de distàncies euclidianes.

El dendrograma de l'anàlisi de *clusters* de la distància euclidiana (figura 6.5) mostra que primer s'agrupen els experts E₁ i E₄ i, després, l'expert E₅ i el SE, que formen un conglomerat amb E₁ i E₄ al qual posteriorment s'afegeixen E₃ i E₂.

6.4.3.3.2 Anàlisi de conglomerats utilitzant la distància city-block

La matriu quadrada de dimensions 6*6 de les distàncies city-block es mostra a la taula 6.10:

	E ₁	E ₂	E ₃	E ₄	E ₅	SE
E ₁	0.0000	0.0192	0.0246	0.0165	0.0181	0.0215
E ₂	0.0192	0.0000	0.0281	0.0239	0.0248	0.0282
E ₃	0.0246	0.0281	0.0000	0.0261	0.0266	0.0253
E ₄	0.0165	0.0239	0.0261	0.0000	0.0228	0.0248
E ₅	0.0181	0.0248	0.0266	.0228	0.0000	0.0232
SE	0.0215	0.0282	0.0253	0.0248	0.0232	0.0000

Taula 6.10. Matriu de distàncies city-block.

Els resultats numèrics de l'anàlisi de *clusters* i el dendrograma de la distància city-block es mostren a la taula 6.11 i a la figura 6.6.

PAS	DISTÀNCIA	EXPERTS
1	0.0165	E ₁ i E ₄
2	0.0204	E ₁ E ₄ i E ₅
3	0.0226	E ₁ E ₄ E ₅ i E ₂
4	0.0244	E ₁ E ₄ E ₅ E ₂ i SE
5	0.0261	E ₁ E ₄ E ₅ E ₂ SE i E ₃

Taula 6.11. Resultats numèrics de l'anàlisi de *clusters* aplicat a la matriu de distàncies city-block.

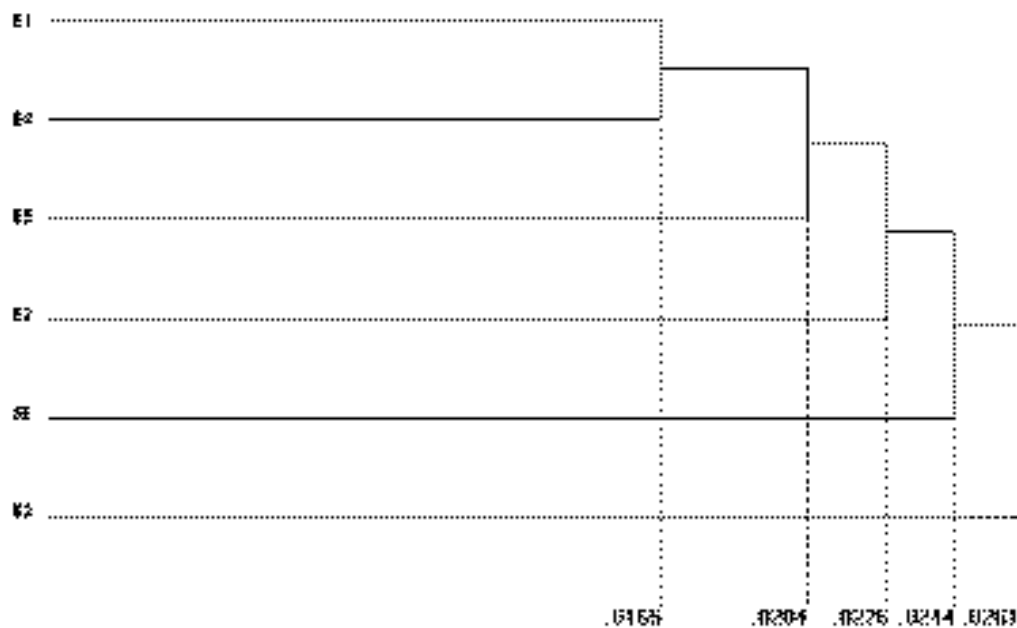


Figura 6.6. Dendrograma corresponent a l'anàlisi de *clusters* aplicat a la matriu de distàncies city-block.

El dendrograma de l'anàlisi de *clusters* de la distància city-block (figura 6.6) mostra que, igual que en el dendrograma de la distància euclidiana, primer s'agrupen els experts E₁ i E₄. La resta d'experts es van afegint progressivament a aquest grup. TERÀP-IA s'agrupa després dels experts E₅ i E₂ i abans del expert E₃.

6.4.3.3.3 Anàlisi de conglomerats utilitzant la distància de Mahalanobis

La matriu quadrada de dimensions 6*6 de les distàncies de Mahalanobis es mostra a la taula 6.12:

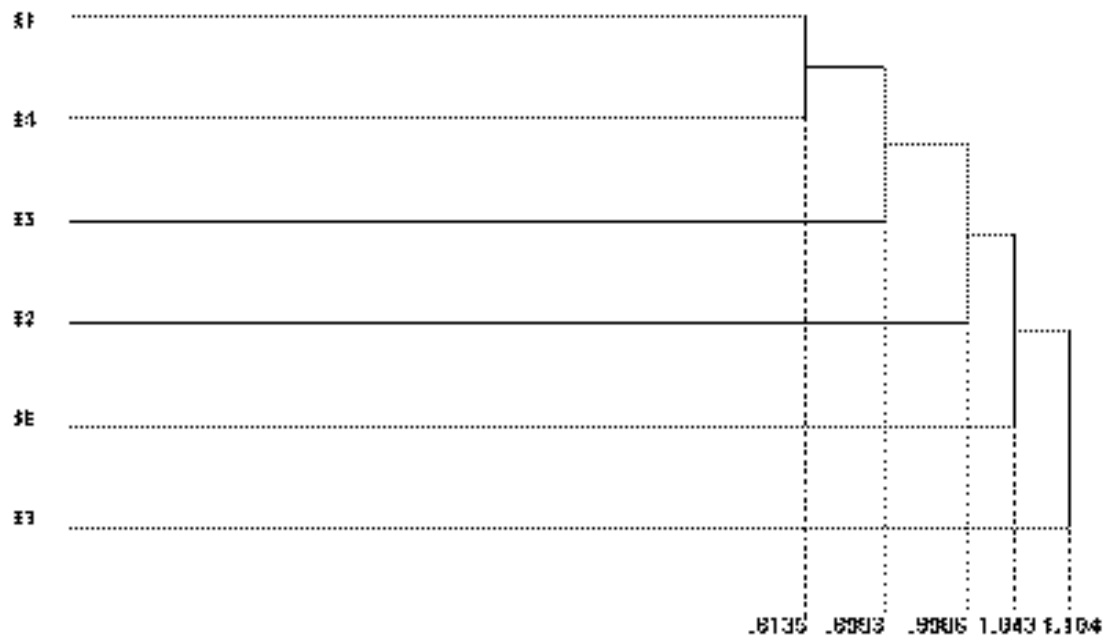
	E ₁	E ₂	E ₃	E ₄	E ₅	SE
E ₁	0.0000	0.8910	0.1020	0.8135	0.8304	0.9326
E ₂	0.8910	0.0000	1.1696	1.0488	1.0321	1.1224
E ₃	1.0201	1.1696	0.0000	1.1093	1.1038	1.1175
E ₄	0.8135	1.0488	1.1093	0.0000	0.9682	1.0857
E ₅	0.8304	1.0321	1.1038	0.9682	0.0000	1.0312
SE	0.9326	1.1224	1.1175	1.0857	1.0312	0.0000

Taula 6.12. Matriu de distàncies de Mahalanobis.

A la taula 6.13 i a la figura 6.7, respectivament, es presenten els resultats numèrics i la representació gràfica de l'anàlisi de *clusters* a partir de la distància de Mahalanobis.

PAS	DISTÀNCIA	EXPERTS
1	0.8135	E ₁ i E ₄
2	0.8993	E ₁ E ₄ i E ₅
3	0.9906	E ₁ E ₄ E ₅ i E ₂
4	1.0430	E ₁ E ₄ E ₅ E ₂ i SE
5	1.1041	E ₁ E ₄ E ₅ E ₂ SE i E ₃

Taula 6.13. Resultats numèrics de l'anàlisi de *clusters* aplicat a la matriu de distàncies de Mahalanobis.



Igual que en els dendogrames de les distàncies euclidiana i city-block, primer s'agrupen els experts E₁ i E₄. Després s'afegeixen E₅, E₂, SE i E₃.

6.4.3.3.4 Anàlisi de conglomerats utilitzant l'índex Kappa

La matriu quadrada de dimensions 6*6 d'índexs Kappa entre experts es presenta a la taula 6.14.

2: Figura 6.7. Dendrograma corresponent a l'anàlisi de *clusters* aplicat a la matriu de distàncies de Mahalanobis.

	E ₁	E ₂	E ₃	E ₄	E ₅	SE
E ₁	1.0000	0.1688	0.0857	0.1286	0.1451	0.1188
E ₂	0.1688	1.0000	0.1305	0.1154	0.0906	0.1256
E ₃	0.0857	0.1305	1.0000	0.1494	0.0915	0.2006
E ₄	0.1286	0.1154	0.1494	1.0000	0.1034	0.1586
E ₅	0.1451	0.0906	0.0915	0.1034	1.0000	0.1279
SE	0.1188	0.1256	0.2006	0.1586	0.1279	1.0000

Taula 6.14. Matriu d'índexs Kappa entre experts.

Si a la matriu de la taula 6.14 se li aplica un anàlisi de conglomerats s'obtenen els resultats numèrics i el dendrograma que es mostren a la taula 6.15 i a la figura 6.8.

PAS	DISTÀNCIA	EXPERTS
1	0.7994	E ₃ i SE
2	0.8312	E ₁ i E ₂
3	0.8460	E ₃ SE i E ₄
4	0.8822	E ₁ E ₂ i E ₅
5	0.8859	E ₁ E ₂ E ₅ i E ₃ SE E ₄

Taula 6.15. Resultats numèrics de l'anàlisi de *clusters* aplicat a la matriu d'índexs Kappa.



En aquest cas són els experts E_3 i SE els que formen el primer *cluster*, seguits dels experts E_1 i E_2 que formen el segon. A continuació l'expert E_4 s'incorpora al primer *cluster* i E_5 s'incorpora al segon.

6.4.4 Discussió

L'objectiu de la validació de TERÀP-IA ha consistit a investigar la qualitat de les recomanacions efectuades pel sistema, comparant-les amb les d'un grup de metges experts en malalties infeccioses per determinar la seva concordança. Per aquest motiu s'ha efectuat una validació multiexpert i s'han avaluat 58 casos de pneumònia extrahospitalària.

Per tal d'homogeneïtzar el diagnòstic etiològic i la gravetat dels 58 casos de la validació

un dels metges experts, l'expert E_1 , amb un prestigi reconegut en el domini de les malalties infeccioses, ha proposat el diagnòstic etiològic dels 58 casos. Quant a la gravetat del pacient, s'ha considerat que estava *greu* quan el sistema podia deduir aquest valor de gravetat. Si el sistema no podia deduir que el malalt estava *greu*, el valor de la gravetat del malalt ha estat el proposat per l'expert E_1 . Tots els altres experts participants en la validació (de l'expert E_2 a l'expert E_5), malgrat tenir clar que era necessari que els casos de la validació fossin homogenis, han considerat que el fet de no poder establir el diagnòstic etiològic i la seva valoració de la gravetat del malalt els hi ha dificultat proposar el tractament antibiòtic, fonamentalment, quan no han estat del tot satisfets amb la informació que se'ls hi ha subministrat.

En la validació s'han analitzat:

1. Les possibilitats terapèutiques considerades pels metges experts i pel sistema expert.
2. La utilització de les etiquetes lingüístiques per part dels metges experts i del sistema expert.
3. La concordança dels resultats subministrats pels validadors.

Respecte a les possibilitats terapèutiques considerades pels metges experts i pel sistema expert, TERÀP-IA tendeix a considerar un número més elevat de tractaments que els metges experts (vegeu la taula 6.6). Així, TERÀP-IA dóna una mitjana de 3,6 tractaments per cas mentre que l'expert E_1 , que és el que menys tractaments proposa, dóna una mitjana de 1.3 tractaments per cas. Aquesta tendència, que també s'observa en els estudis de validació de PNEUMON-IA i RENOIR, pot justificar-se, en el cas de TERÀP-IA, per la forma com el sistema aborda el problema del tractament de les pneumònies, i que, probablement, és diferent a la dels experts. A TERÀP-IA, la solució del problema del tractament de les pneumònies consisteix a decidir, d'un conjunt de tractaments que és possible administrar, els tractaments més adequats per a un determinat pacient. Amb aquest enfocament els resultats de TERÀP-IA són una llista de tractaments ordenats tenint en compte uns determinats criteris, que inclou diferents alternatives ordenades segons la seva adequació. Aquesta llista de tractaments ordenats són tres o quatre alternatives terapèutiques per cas perquè així es va decidir a l'implementar TERÀP-IA. Si recordem els criteris que s'apliquen, quan ja s'han efectuat els filtratges per espectre antibacterià i preu (vegeu l'apartat 5.5.4.7.3), per eliminar de la llista de possibles antibiòtics els menys adequats, aquests criteris només s'apliquen quan hi ha més de tres tractaments per cas. En el cas contrari no s'apliquen i es proposen els tres tractaments. Aquest enfocament, que pretén oferir diferents alternatives terapèutiques ordenades segons la seva adequació, sembla diferent a l'enfocament

efectuat per la majoria d'experts els quals tendeixen a oferir menys possibilitats terapèutiques, és a dir, proposen el tractament que, al seu criteri, constitueix el tractament antibiòtic d'elecció de la pneumònia i, com a màxim, un tractament alternatiu. Aquest increment del nombre de possibilitats terapèutiques, ordenades segons la seva adequació, que ofereix TERÀP-IA, representa un avantatge per a l'usuari del sistema expert que té més possibilitats de triar i, per tant, d'adequar-se a les característiques del pacient, a la política d'antibiòtics de la seva institució o de la comunitat on exerceix, a determinades condicions econòmiques, etc. que si se li ofereixen menys possibilitats terapèutiques.

Quan s'analitza la utilització de les etiquetes lingüístiques per part dels metges experts i del sistema expert s'observa que TERÀP-IA té tendència a utilitzar etiquetes lingüístiques amb valors de certesa més baixos. És a dir, sembla que el sistema expert està menys segur respecte als tractaments que proposa que els metges experts. Aquesta aparent manca de seguretat del sistema també s'explica per la forma d'abordar el problema del tractament de les pneumònies del sistema i dels experts. Mentre que el sistema ofereix diferents possibilitats terapèutiques ordenades segons la seva adequació, els experts tendeixen a proposar el tractament que consideren més adequat i, per tant, estan molt segurs d'aquest tractament. Altres explicacions de la utilització d'etiquetes lingüístiques amb valors de certesa més baixos ja s'han comentat anteriorment. Per una banda, és possible que l'expert dissenyador del sistema procuri no ser massa impositor en les seves opinions quan expressa la certesa del coneixement en les regles. Per una altra banda, la *taula de conjunció* de TERÀP-IA, que combina les etiquetes lingüístiques propagant el mínim valor de certesa de la combinació o un valor inferior al mínim, dificulta que en el procés d'inferència s'obtinguin evidències altes.

La concordança dels resultats subministrats pels validadors s'ha efectuat aplicant un anàlisi de conglomerats a diverses mesures de distàncies i una mesura de concordança.

Si bé les bases de la majoria de les tècniques d'anàlisi de conglomerats ja estaven conceptualment elaborades a principis del segle XX, la complexitat dels càlculs va limitar el seu desenvolupament fins que, a finals dels anys 50, la informàtica els va fer accessibles [Verloes, 1995].

En medicina l'anàlisi de conglomerats té múltiples aplicacions. Principalment s'utilitza per assignar pacients a categories diagnòstiques específiques segons els seus signes i símptomes, per detectar subgrups de malalties amb diferent pronòstic i tractament [Stenszky, 1983, Ciampi, 1990, Schlundt, 1994]. L'anàlisi de conglomerats per classificar un sistema expert en relació a una sèrie d'experts en el domini de l'aplicació,

en funció de les solucions que proposen per resoldre el problema, malgrat s'aparta de les aplicacions tradicionals d'aquesta tècnica, ja s'ha utilitzat en estudis previs de validació de sistemes experts [Verdaguer, 1992; Hernandez, 1994, Martín, 1994; Domingo, 1995; Martín, 1996].

L'obtenció d'una mesura de distància o similitud entre els objectes a classificar constitueix un pas previ a l'anàlisi de conglomerats. L'elecció d'aquestes mesures afecta de forma determinant la classificació posterior. Cadascuna de les mesures que s'utilitzen té una determinada interpretació del que fa diferents o semblants als individus que es classifiquen. La distància euclidiana mesura la distància entre dos vectors. La distància city-block castiga, respecte a l'euclidiana, l'existència de moltes diferències petites entre dos experts, més que poques diferències molt grans. La distància de Mahalanobis introdueix en el càlcul una correcció per la no independència dels resultats. L'índex Kappa corregeix l'acord entre dos experts que només és degut a l'atzar.

Aquestes mesures de distància ja s'han aplicat en anteriors estudis de validació [Verdaguer, 1989; Belmonte, 1990; Domingo, 1995; Martín, 1996] que es poden consultar si es vol aprofundir en la seva idoneïtat i utilitat per aplicar l'anàlisi de conglomerats.

A TERÀP-IA l'aplicació de l'anàlisi de conglomerats a aquestes quatre mesures demostra que el SE no s'aparta de l'acord que tenen els experts entre ells mateixos.

Per a la distància euclidiana es forma un primer *cluster* entre E_1 i E_4 i molt a prop es forma un segon *cluster* entre E_5 i SE que s'incorpora al primer. Darrera queden els experts E_3 i E_2 . Per a la distància city-block es forma un primer *cluster* entre E_1 i E_4 i darrera s'afegeixen E_5 , E_2 , SE i E_3 . Si analitzem aquests resultats respecte als de la distància euclidiana podem comprovar que l'expert E_2 s'incorpora abans al primer *cluster* que SE la qual cosa pot significar que entre els experts del primer *cluster* i SE hi ha diferències petites i freqüents i entre els experts del primer *cluster* i E_2 hi ha diferències més grans i menys freqüents. Per a la distància de Mahalanobis es forma també un primer *cluster* entre E_1 i E_4 al qual s'afegeixen, igual que en el cas de la distància city-block, E_5 , E_2 , SE i E_3 . Per l'índex Kappa primer s'agrupen E_3 i SE, i després E_1 i E_2 . Seguidament E_4 s'incorpora al *cluster* format per E_3 i SE i E_5 s'incorpora al *cluster* format per E_1 i E_2 .

La interpretació dels resultats és complexa. En l'anàlisi de tres mesures de distància (euclidiana, city-block i Mahalanobis) els experts E_1 i E_4 són els que tenen el màxim grau d'acord, en canvi en l'anàlisi de l'índex Kappa, que corregeix l'acord entre experts produït per l'atzar, aquests dos experts no s'agrupen. Amb l'índex Kappa primer

s'agrupen E_3 i SE i després E_1 i E_2 . Al *cluster* format pels experts E_3 i SE s'hi afegeix E_4 i després al *cluster* format per E_1 i E_2 s'hi afegeix E_5 .

El sistema expert forma *cluster* amb E_5 en la distància euclidiana i amb E_3 en la Kappa. En les distàncies city-block i Mahalanobis SE s'afegeix al primer *cluster* davant de E_3 i darrera de E_5 i E_2 .

La proximitat entre SE i E_3 en tres de les distàncies analitzades pot explicar-se pel fet que l'expert E_3 i l'expert dissenyador del sistema treballen en el mateix hospital i, per tant, utilitzen el mateix protocol de tractament de les pneumònies i disposen de la mateixa informació quant a la sensibilitat dels microorganismes. Anteriorment, ja s'ha comentat que, en l'actualitat, existeix una variabilitat important en el tractament de les pneumònies. Aquesta variabilitat es reflexa en l'existència de nombroses recomanacions i diversos protocols elaborats per diferents autors i societats científiques amb diferents enfocaments i diferents recomanacions respecte als antibiòtics que s'han d'administrar. Per tant, es possible que entre l'expert dissenyador del SE i E_3 existeixi menys variabilitat en la prescripció que entre l'expert dissenyador del SE i els altres experts participants en la validació.

7 Discussió i conclusions

En aquest capítol es discuteixen alguns dels aspectes de la tecnologia utilitzada per a la construcció del sistema expert i de la implementació i validació de TERÀP-IA i es presenten les conclusions del treball.

7.1 Discussió

TERÀP-IA és un sistema expert construït, fonamentalment, per millorar la utilització dels antibiòtics en els pacients adults amb pneumònia adquirida a la comunitat. Aconsella el tractament antibiòtic de cadascun dels microorganismes que causen pneumònia extrahospitalària en l'adult i el tractament antibiòtic de conjunts de microorganismes. Quan existeix un diagnòstic cert, TERÀP-IA aconsella el tractament del microorganisme o microorganismes del diagnòstic. Quan no existeix un diagnòstic cert, TERÀP-IA aconsella el tractament del conjunt de microorganismes que el clínic considera més probables segons determinades característiques de la infecció i dels pacients. També aconsella la indicació d'ingrés hospitalari, aspecte que, malgrat no constitueix una part fonamental de TERÀP-IA, representa un enriquiment de l'aplicació.

Com ja s'ha comentat anteriorment, el punt de partida d'un sistema basat en el coneixement consisteix a capturar el coneixement i l'experiència de l'expert per informatitzar-los. Aquest procés d'adquisició del coneixement és complex, essent una de les causes de la seva complexitat l'absència d'una metodologia per conceptualitzar i estructurar els coneixements i l'experiència. En aquest treball, seguint una metodologia basada en la teoria del *knowledge level* que proposa efectuar, abans d'implementar un sistema expert per solucionar un problema, una identificació i descripció del coneixement i dels mètodes de raonament dels experts, s'ha efectuat, abans d'implementar TERÀP-IA, un anàlisi del coneixement i dels mecanismes de raonament que els experts segueixen per decidir el tractament de les pneumònies. Aquest anàlisi ha permès identificar dos tipus de coneixement: el coneixement farmacològic dels antibiòtics que són útils per al tractament de les pneumònies i el coneixement de determinades característiques del pacient, que serveix per deduir el millor tractament per al pacient. Tanmateix, ha permès identificar una sèrie de tasques que, utilitzant coneixement farmacològic i dades del pacient, adequen els antibiòtics útils per al tractament de la infecció, a les característiques del pacient. Aquest coneixement i aquestes tasques s'han representat en una arquitectura que s'ha utilitzat per implementar

TERÀP-IA, però que també pot ser útil per implementar altres sistemes experts de tractament d'altres malalties infeccioses, utilitzant, per a cadascuna d'elles, el coneixement farmacològic dels antibiòtics útils per al tractament de la infecció i el coneixement de les característiques del pacient que són necessàries per deduir el millor tractament antibiòtic per al pacient.

El coneixement que TERÀP-IA utilitza per deduir el millor tractament antibiòtic de les pneumònies extrahospitalàries és el següent: el diagnòstic de la infecció, un o un conjunt de microorganismes, la seva sensibilitat antimicrobiana, totes les característiques del malalt que condicionen l'elecció dels antibiòtics; la gravetat; la possibilitat de prendre medicació per via oral i tots els factors dels antibiòtics que condicionen la seva utilització.

TERÀP-IA s'ha implementat amb MILORD II que és un llenguatge per al desenvolupament de sistemes basats en el coneixement fàcil de manejar per part d'experts que no són enginyers del coneixement ni especialistes en Intel·ligència Artificial. Algunes de les característiques del llenguatge MILORD II han estat especialment útils per desenvolupar TERÀP-IA.

L'estructura modular ha permès una programació incremental de la base de coneixements de TERÀP-IA, que és un sistema expert complex i extens, ha facilitat el manteniment de la consistència del sistema i la seva verificació. La possibilitat de compilar per separat els mòduls de TERÀP-IA també ha facilitat la verificació del sistema, realitzada amb casos de prova, a mesura que s'anaven afegint mòduls a la base de coneixements. Els mòduls de MILORD II han permès agrupar els conceptes que representen el coneixement del domini en grups de dades consistents i representar en mòduls, mòduls genèrics o mitjançant operacions de refinament i de declaració de submòduls diferents tasques.

La capacitat de MILORD II de controlar l'ordre de les preguntes a l'usuari ha permès que el SE sigui interactiu amb l'usuari, que les preguntes es facin amb una seqüència semblant a la que els metges utilitzen quan fan una història clínica i que quedi clar per a l'usuari que la seqüència de preguntes que contesta és útil per obtenir la solució del seu problema. De fet, les conclusions del sistema són independents de l'ordre en que és fan les preguntes, però establir un ordre de preguntes coherent i fer les preguntes que l'usuari considera que són necessàries per obtenir una resposta adequada, ofereix a l'usuari més confiança en el sistema.

La representació del coneixement heurístic en forma de regles d'inferència ha constituït un mecanisme senzill per escriure la base de coneixements que, amb aquesta forma de

representació del coneixement, també és fàcil d'entendre. El coneixement farmacològic dels antibiòtics s'ha representat en *grafs*. Cada antibiòtic s'ha representat com un concepte, amb unes relacions amb altres conceptes de la base de coneixements. A TERÀP-IA aquesta forma de representar el coneixement ha permès: classificar els antibiòtics, establir una jerarquia de classificació i definir relacions entre ells i amb altres conceptes de la base de coneixements.

El control de les activitats relacionades amb el raonament, ordre de les preguntes a l'exterior, ordre d'avaluació de fets i regles, i control i ordre de les tasques s'ha expressat amb *metaregles*, que tenen una estructura similar a la de les regles, però amb una potència d'expressió més gran ja que estan construïdes amb una *lògica de primer ordre*, és a dir, amb expressions de tipus *predicat/variable*. La sintaxi de les metaregles és complexa i, a diferència de la de les regles, no és fàcil d'escriure ni d'entendre per part d'experts que no són enginyers del coneixement ni especialistes en Intel·ligència Artificial.

Pel maneig de la incertesa i la imprecisió s'ha utilitzat una aproximació possibilista basada en la lògica difusa de Zadeh [Zadeh, 1975]. El coneixement incert s'expressa mitjançant etiquetes lingüístiques que corresponen a una escala verbal que els experts utilitzen en el seu domini per donar valor a les seves decisions o judicis. La capacitat de raonament aproximat de MILORD II es basa, per defecte, en un conjunt de vuit etiquetes lingüístiques que són les següents: *Segur*, *Molt possible*, *Força possible*, *Possible*, *Moderadament possible*, *Lleugerament possible*, *Molt poc possible*, *Gens possible*. Aquest conjunt d'etiquetes lingüístiques està basat en els resultats d'una enquesta realitzada l'any 1987 a diferents metges de l'àrea metropolitana de Barcelona [Verdaguer, 1989]. La combinació i propagació de la incertesa s'efectua mitjançant els connectius lògics: la *conjunció*, la *negació* i la *implicació*.

MILORD II té la capacitat d'explicar els seus raonaments i deduccions ja que disposa d'una traça que mostra el procés de raonament que se segueix durant l'execució del programa. Aquest procés es pot realitzar amb diferents nivells de profunditat. A nivell d'usuari informa de cada nova conclusió assolida pel sistema. A nivell d'expert informa dels mòduls que es visiten, de les relacions que es tenen en compte i de les regles i metaregles que s'apliquen durant el procés d'inferència. La traça d'usuari permet conèixer els mecanismes de deducció del sistema. La traça d'expert, a més de permetre conèixer els mecanismes de deducció del sistema, pot ser utilitzada per l'expert dissenyador del sistema per millorar la base de coneixements.

La validació de TERÀP-IA s'ha realitzat amb 58 històries corresponents a pacients

adults, que acomplien criteris diagnòstics de pneumònia extrahospitalària i contenen dades suficients per poder ser utilitzades. Hi han participat 5 metges experts en Malalties Infeccioses.

L'estudi de validació ha consistit a comparar les respostes del sistema expert amb les dels 5 metges experts i classificar els resultats del sistema en relació als resultats dels metges participants en la validació mitjançant diferents *mesures de distància* i *mesures de concordança*.

Per efectuar l'estudi de validació ha estat necessari unificar el diagnòstics dels casos ja que l'agent causal de les pneumònies no és coneix en el moment que s'instaura el tractament antibiòtic i, a més, habitualment, els metges no fan constar en les històries clíniques dels malalts amb pneumònia quins microorganismes volen tractar.

Els resultats de la validació mostren que TERÀP-IA tendeix a considerar un número més elevat de tractaments que els experts i a utilitzar etiquetes lingüístiques amb valors de certesa més baixos. La consideració d'un número més elevat de tractament pot ésser deguda, per una banda, a la decisió que es va prendre durant la implementació de l'aplicació de proposar tres o quatre alternatives terapèutiques per cas i, per una altra, a la forma com TERÀP-IA aborda la solució del problema del tractament de les pneumònies que consisteix a decidir, d'un conjunt de tractaments que és possible administrar, els tractaments més adequats per a un determinat pacient i oferir, com a resultats, una llista de tractaments ordenats tenint en compte uns determinats criteris. TERÀP-IA no intenta deduir el millor tractament antibiòtic per a un pacient, sinó oferir, un conjunt de tractaments adequats. La utilització d'etiquetes lingüístiques amb valors de certesa més baixos també pot ésser deguda a aquest enfocament de la solució del problema del tractament de les pneumònies. Uns altres motius que poden explicar la utilització d'etiquetes lingüístiques amb valors de certesa més baixos són, per una banda, la possibilitat que l'expert dissenyador del sistema intenti no ser massa impositor en les seves opinions quan expressa la certesa del coneixement en les regles. Per una altra, la taula de conjunció de TERÀP-IA que, per transmetre els valors de certesa de les regles, combina les etiquetes lingüístiques propagant el *mínim* valor de certesa de la combinació o un valor inferior al mínim.

L'estudi de tres mesures de distància i una mesura de concordança mostra que TERÀP-IA no se separa de l'acord que tenen els experts entre ells mateixos. En tres de les distàncies analitzades s'observa una proximitat entre el sistema expert i l'expert E₃, donant-se la circumstància que l'expert E₃ i l'expert dissenyador del sistema treballen en el mateix hospital, la qual cosa pot significar que, pel fet d'utilitzar el mateix protocol de

tractament de les pneumònies i de disposar de la mateixa informació respecte a la sensibilitat dels microorganismes, existeix menys variabilitat entre l'expert dissenyador del SE i E₃ que amb la resta d'experts participants en la validació.

7.2 Conclusions

1. S'ha construït un sistema expert d'ajuda en la terapèutica antibiòtica inicial de les pneumònies extrahospitalàries en la població adulta i en la decisió d'ingrés hospitalari dels pacients. TERÀP-IA utilitza 35 antimicrobians per aconsellar el tractament de cadascun dels 25 microorganismes que pren en consideració i el tractament dels conjunts d'aquests microorganismes que el clínic considera més probables en cada pacient.
2. Aquest sistema expert s'ha dissenyat amb tècniques d'Intel·ligència Artificial, que són útils per representar el coneixement en dominis on aquest coneixement és incomplet, imprecís i es maneja informació incerta.
3. Un anàlisi del problema del tractament de les pneumònies a un nivell abstracte (*knowledge level*) ha permès definir uns models per representar el coneixement del domini i modular una sèrie de tasques, que es van realitzant consecutivament, fins obtenir una arquitectura.
4. Aquests models del domini i les tasques que s'han modulats per implementar TERÀP-IA també poden servir per a la implementació d'altres sistemes experts de tractament d'altres infeccions. Només cal adequar els conceptes dels models del domini i les tasques a les característiques del pacient, microorganismes del diagnòstic i característiques dels antibiòtics útils per al tractament de la infecció.
5. S'ha proposat una arquitectura, que ha estat útil per implementar TERÀP-IA, i que també pot utilitzar-se per a la construcció d'altres sistemes experts de tractament d'altres malalties infeccioses.
6. En aquesta arquitectura s'han utilitzat dos models per representar els conceptes del domini: el coneixement farmacològic dels antibiòtics que són actius per al tractament de les pneumònies i el coneixement de les dades del pacient necessàries per deduir el millor tractament per al pacient.
7. Les tasques que s'han modulats són les de: *filtre* per adequar els grups d'antimicrobians útils per al tractament de les pneumònies a les característiques del pacient; *selecció* per generar les tasques de *tractament* dels microorganismes del diagnòstic; *tractament* per obtenir, per a cada microorganisme del diagnòstic, el

millor conjunt d'antimicrobians de cadascun dels grups d'antimicrobians filtrats; *combinació* per obtenir una llista d'antimicrobians adequats per a cada microorganisme i finalment; un segon *filtre* per seleccionar els antimicrobians més adequats.

8. Per implementar TERÀP-IA s'ha utilitzat MILORD II que és un llenguatge potent i expressiu per desenvolupar sistemes experts complexos i extensos perquè permet una programació modular i incremental, facilita el manteniment de la consistència del sistema i la seva verificació i facilita la localització i actualització del coneixement.
9. Amb MILORD II els models del domini, estructurats en grups de dades consistents, i les *tasques* s'han representat mitjançant mòduls.
10. S'han utilitzat diferents mètodes per implementar els diferents tipus de tasques: definició de mòduls genèrics, declaració de submòduls i refinament.
11. La incertesa s'ha tractat amb una aproximació de tipus possibilista, basada en la lògica difusa i s'ha expressat en etiquetes lingüístiques. La combinació i propagació de la incertesa s'efectua mitjançant els connectius lògics: la *conjunció*, la *negació* i la *implicació*.
12. Per representar el coneixement s'han utilitzat regles i grafs etiquetats. Les regles han constituït un mecanisme "natural" per expressar el coneixement heurístic. Els grafs etiquetats han constituït un mecanisme útil per representar les relacions dels antimicrobians.
13. El control del coneixement deductiu i el control estructural s'ha expressat amb metaregles de primer ordre construïdes amb una lògica de primer ordre, és a dir, amb expressions de tipus predicat/variable que tenen una gran potència inferencial.
14. En base a 58 històries clíniques de malalts amb diagnòstic de pneumònia extrahospitalària, s'ha efectuat una validació comparant els tractaments proposats pel sistema amb els proposats per 5 experts mèdics.
15. L'estudi de validació mostra que TERÀP-IA té tendència a considerar un número més elevat de tractaments que els metges experts i a utilitzar etiquetes lingüístiques amb valors de certesa més baixos. Aquesta diferència pot atribuir-se, en bona part, al fet que es va decidir que TERÀP-IA proposés tres o quatre alternatives terapèutiques per cas, presentant una llista de possibilitats terapèutiques ordenades.
16. A l'estudi de validació de TERÀP-IA l'aplicació de l'anàlisi de conglomerats a tres mesures de distància i una mesura de concordança demostra que el SE no s'aparta de

l'acord que tenen els experts entre ells mateixos.

Bibliografia

Adams ID, Chan M, Clifford PC, Cooke WM et al. *Computer-aided diagnosis of acute abdominal pain: a multicentre study*. BMJ 1986; 293: 800-804.

Afifi AA, Clark V. *Cluster Analysis*. In *Computed-aided multivariate analysis*. 2nd ed. Van Nostrand Reinhold, New York, 1990.

Aguirre I, Bilbao JJ, Olarreaga M, Narzabal M, y cols. *Neumonías adquiridas en la comunidad en Andoain*. Aten Primaria 1993; 12: 359-362.

Agustí J, Esteva F, Garcia P, Godo LL et al. *Structured local fuzzy logics in Milord*. In Zadeh and Kacprzyk (eds.): *Fuzzy Logic for the management of uncertainty*. Wiley and Sons, New York 1992: 523-567.

Almirall J, Morató I, Riera F, Verdaguer A et al. *Incidence of Community-acquired Pneumonia and Chlamydia pneumoniae infection: a prospective multicentre study*. Eur Respir J 1993; 6: 14-18.

Anderson JG, Jay SJ. *Experimental research methods for evaluating health care information systems*. Methods and applications, Anderson JG, Aydin CE, Jay SJ (eds.), SAGE Publications, Thousand Oaks, CA 1994.

Anonymus. *Margen de seguridad de los agentes antimicrobianos en el embarazo*. Med Lett. 1987; 9: 97-99.

Antela A, Guerrero A, Meseguer M, González-Sainz J y cols. *Neumonías extrahospitalarias: estudio prospectivo de 101 pacientes adultos e inmunocompetentes durante un año*. Enferm Infecc Microbiol Clin 1993;11: 525-529.

Appelbaum PC. *Antimicrobial resistance in Streptococcus pneumoniae: an overview*. Clin Infect Dis; 1992; 15: 77-83.

Arcos JL. *Definició i implementació d'un compilador per a Milord II*. Tesi de Llicenciatura. Universitat Politècnica de Catalunya, Barcelona 1992.

Ardizzone E, Bonadonna F, Gaglio S, Marcenò R et al. *Artificial Intelligence techniques for cancer treatment*. Med Inf (Lond) 1998 13: 199-210.

Baños G, Arcay B, Carceller J, Carregal A y cols. *Diseño de un sistema experto para la toma de decisiones en urgencias*. Rev Esp Anesthesiol Reanim 1992; 39: 349-354.

Barlett JG, Breiman RF, Mandell LA, File TM. *Community-Acquired Pneumonia in Adults: Guidelines for Management*. Clin Infect Dis 1998; 26: 811-838.

Barnett GO, Cimino JJ, Hupp JA, Hoffer EP. *DXPLAIN: An evolving diagnostic decision-support system*. JAMA 1987; 258: 67-74.

Barr A, Feigenbaum EA, (eds.): *The handbook of Artificial Intelligence*. Vol 1. Los Altos, California: Morgan Kaufmann 1981.

Barroso C. *ENS-AI: un sistema experto para la enseñanza*. In Proceedings of the European Conference about Information Thecnology in Education: a critical insight. Barcelona 1992; 2: 373-382.

Barrufet P, Puyol-Gruart J, Sierra C. *TERAP-IA, a Knowledge-based system for pneumonia treatment*. In Proceedings of the International ICSC Symposium on Engineering of Intelligence Systems EIS'98. Tenerife, Spain 1998; 1: 176-182.

Barrufet P. *Conceptualització i implementació de TERÀP-IA. Sistema expert d'ajuda a la presa de decisions en el tractament antibiòtic de les pneumònies*. Treball de recerca, Programa de Doctorat en Salut Pública i Metodologia de la Recerca Biomèdica. Universitat Autònoma de Barcelona, 1998.

Begnini R, Giuliani A. *Quantitative modeling and biology: the multivariated approach*. Am J Physiol 1994;266: R1697-1704.

Belmonte M. *RENOIR: un sistema experto para la ayuda en el diagnostico de colagenosis y artropatias inflamatorias*. Tesi Doctoral. Universitat Autònoma de Barcelona, 1990.

Belmonte M, Sierra C, Lopez de Mántaras R. *RENOIR a large expert system using fuzzy logic for rheumatology diagnosis*. Rese Rep 1.991; 19.

Benjamins R, Jansweijer W. *Toward a competence theory of diagnosis*. IEEE Expert 1994; 9: 43-52.

Benson VM. *Dyslipidemia treatment guidelines amd management systems in Kaiser Permanente*. Am J Cardiol 1997; 80 (8B): 85H-88H.

Berner ES, Webster GD, Shugerman AA, Jackson JR et al. *Performance of four computer-based diagnostic systems*. N Engl J Med 1994; 330: 1792-1796.

Bleich HL. *The computer as a consultant*. N Engl J Med 1971; 284: 141-147.

Beyth-Marom R. *How probable is probable?. A numerical taxonomy translation of verbal probability expressions*. J Forecast 1982; 1:257-269.

Blois MS, Shortliffe EH. *The computer meets medicine: emergence of a discipline*. In Shortliffe EH, Perrault LE (eds.): *Medical Informatics: computer aplications in helth care* Addison-Wesley 1990.

- Blumenthal D.** *Making medical errors into "medical treasures"*. JAMA 1994; 272: 1867-1868.
- Bonissone PP, Decker K.** *Selecting uncertainty and granularity: An experiment in trading-off precision and complexity*. KBS working paper. General Electric Corporate Research and Development Center, Schenectady, New York, 1985.
- Bordage G, Zacks R.** *The structure of medical knowledge in the memories of medical students and general practitioners: categories and prototypes*. Med Educ 1984; 18: 406-416.
- British Thoracic Society.** *Community-acquired pneumonia in adults in British hospitals in 1982-1983: a survey of aetiology, mortality, prognostic factors and outcome*. QJ Med 1987; 62: 195-220.
- British Thoracic Society.** *Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults admitted to hospital*. Br J Hosp Med 1993; 49: 349-350.
- Bronzino JD, Morelli RA, Goethe JW.** *OVERSEER: A prototype expert system for monitoring drug treatment in the psychiatric clinic*. IEEE Transac Biomed Eng 1988; 36: 533-540.
- Brown DC.** *Expert system for a design problem -solving using design refinement with plan selection and redesign*. Ph Thesis, Dep. of Computer and Information Science. The Ohio State University, Columbus, Oh, 1984.
- Buchanan BG, Feigenbaum EA.** *DENDRAL and METADENDRAL: Their applications dimension*. J Artif Intell 1978; 11: 5-24.
- Buchanan BG.** *Research on Expert Systems. Heuristic Programming Project*. Computer Science Department. School of Humanities and Sciences. Stanford University. Report n° 81-1, 1981.
- Bylander T, Mittal S.** *CSRL: A language for classificatory problem solving*. AI Magazine 1986; VII: 66-77.
- Caldwell JR, Leighton CE.** *Adverse reactions to antimicrobial agents*. JAMA 1974; 230: 77.
- Calvo MV, Dominguez Gil A.** *Análisis de decisión en la terapéutica antibiótica*. Enf Infec Microbiol Clin. 1990; 8: 199-207.
- Campbell EJM.** *The diagnostic thinkings*. Lancet 1987; 1: 849-851.
- Campbell GD.** *Revisión de la neumonía adquirida en la comunidad. Pronóstico y*

aspectos clínicos. En *Clínicas Médicas de Norteamérica*. Interamericana Mc Graw-Hill 1994; 5: 1063-1077.

Celis R, Torres A, Gatell JM, Almela M, Rodríguez Roisin R, Agustí Vidal A. *Nosocomial pneumonia. A multivariate analysis of risk and prognosis*. *Chest*, 1988; 93: 318-324.

Chandrasekaran B, Mittal S. *Conceptual Representation of Medical Knowledge for Diagnosis by Computer a: MDX and Related Systems?*. In Yovits M (ed.): *Advances in Computers*. Academic Press 1983: 217-293.

Chandrasekaran B. *Towards a taxonomy of problem solving types*. *AI Magazine* 1983; 4: 9-17.

Chandrasekaran B. *Desing problem solving: A task analysis*. *AI Magazine* 1990; 11: 59-71.

Chizzali Bonfadin C, Adlassnig KP, Koller W. *MONI: an intelligent database and monitoring system for surveillance of nosocomial infections*. *MEDINFO* 1995; 8: 1684.

Ciampi A, Schiffrin A, Thiffault J, Quintal H et al. *Cluster analysis of a insulin-dependent diabetic cohort towards the definition of clinical subtypes*. *J Clin Epidemiol* 1990; 43: 701-715.1990.

Clancey WJ. *Tutoring rules for guiding a case method dialogue*. *Int J Man-Machine Studies* 1979; 11: 25-49.

Clancey WJ. *Heurístic clasification*. *Artificial Inteligence* 1985; 27: 289-350.

Clancey WJ. *From GUIDON to NEOMICIN and HERACLES in twenty short lessons: ORN final report 1979-1985*. *AI Magazine* 1986; 7: 40-60.

Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Burke JP. *Computerized surveillance of adverse drug events in hospital patients*. *JAMA* 1992; 267: 1922.

Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. *Adverse drug event in hospitalized patients. Excess lenght of stay, costs, and attributable mortality*. *JAMA* 1997; 277: 301-306.

Clavo AJ, Girón JA, Lopez D, Canueto J et al. *Multivariate analysis of risk factors for infection due to penicillin-resistant and multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae*: A multicenter study*. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1052-1059.

Clayton PD, Evans RS, Pryor T, Gardner RM et al. *Bringing HELP to the clinical laboratory-use of an expert system to provide automatic interpretation of laboratory*

data. Ann Clin Biochem. 1987; 24 (Suppl 1): 5-11.

Clayton PD, Hripcsak G. *Decision support in health care*. Int J Biomed Comput 1995; 39: 59-66.

Codina C, Corominas N, Roca M, Tuset M y cols. *Estudio comparativo de un sistema experto en la prescripción de medicamentos*. Med Clin (Barc) 1997; 109: 538-541.

Covell DG, Uman GC, Manning PR. *Information needs in office practice: Are they been met ?* Ann Intern Med 1985; 103: 596.

Craig WA, Andes DR. *Antibioticoterapia parenteral y oral*. Tratamiento Antimicrobiano: Parte I. Clínicas Médicas de Norteamérica. Interamericana Mc Graw-Hill 1995: 501-524.

Cravetto C, Lesmo M, Molino G, Torasso P. *LITO 2 A Frame based expert system for medical diagnosis in hepatology*. In De Lotto I, Stefanelli M, (eds.): Artificial Intelligence in Medicine. Amsterdam, Elsevier Science Publishers 1985: 107-119.

Cristiani P, Quaglini S, Stefanelli M, Barosi G, Berzuini A. *The anemia project*. In De Lotto I, Stefanelli M, (eds.): Artificial Intelligence in Medicine. Amsterdam, Elsevier Science Publishers 1985: 121-136.

Cunha BA. *Antibioticoterapia contra las neumonias de origen comunitario, atípicas y nosocomiales*. Tratamiento Antimicrobiano: Parte I. Clínicas Médicas de Norteamérica. Interamericana Mc Graw-Hill 1995: 579-594.

Daley J, Jencks S, Draper D, Lenhart G, Thomad N, Walker J. *Predicting hospital-associated mortality for Medicare patients: a method for patients with stroke, pneumonia, acute myocardial infarction and congestive heart failure*. JAMA 1988; 260: 3617-3624.

Davey PG. *Pharmacokinetics in liver disease*. J Antimicrob Chemother 1988; 21: 1-8.

Davis R, King J. *An Overview of Production Systems*. In Elcock EW, Mickie D (eds.): Machine Intelligence 8. Wiley and Sons, New York 1977: 300-332.

Davis R. *Interactive transfer of expertise: Acquisition of new inference rules*. Artif Intell 1979; 12: 121-157.

Davis R. *Meta-rules: reasoning about control*. Artif Intell 1980; 12: 179-222.

De Dombal FT, Leaper DJ, Horrocks JC, Staniland JR, McCann AP. *Human and Computer-aided diagnosis of abdominal pain: Further report with emphasis on performance of clinicians*. Brit Med J 1974; 4: 376-380.

De Dombal FT. *Ethical considerations concerning computers in medicine in 1980s.* J Med Ethics 1987; 13: 179-184.

Degoulet P, Chatellier G; Devries C, Lavril M, Ménard J. *Computer assisted techniques for evaluation and treatment of hypertensive patients.* Am J Hipertens 1990; 3: 156-163.

Dempster AP. *Upper and lower probabilities induced by a multivalued mapping.* Annals of Mathematical Statistics 1967; 38: 325-339.

Domingo Gou M. *An expert system architecture for taxonomic domains. An application in Porifera: the development of Spongia.* Tesi Doctoral. Universidad de Barcelona. 1995.

Dorca J, Bello S, Blanquer J, de Celis R y cols. *Diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad.* Arch Bronconeumol 1997; 33: 240-246.

Duda RO, Hart PE Nilsson NJ. *Subjective bayesian methodes for rule-based inference system.* In proceedings of the AFIPS National Computer Conference 1976; 7: 1075-1082.

Elieson SW, Papa FJ. *The effects of various knowlwdge formats on diagnostic performance.* Acad Med 1994; 69: S81-S83.

Elstein AS, Shulman LS, Sprafka SA. *Medical Problem Solving: an analysis of clinical reasoning.* Cambridge, Harvard University Press, 1978.

Engelbretch R, Rector A, Moser W. *Verification and validation.* In vanGennip EMSJ and Talmon JL (eds.): Assessment and Evaluation of Information Technologies. IOS Press, 1995.

Erdman HP. *The impact of explanation capability for a computer consultation system.* Meth Inform Med 1985; 24: 181-191.

European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. *MCR European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis.* Lancet 1991; 337: 1235-1243.

Ernst G, Newell A. *A case study in generality and problem solving.* New York. Academic Press, 1969.

Evans RS. *The HELP system: a review of clinical applications in infectious diseases and antibiotic use.* MD Comp 1991; 8: 282-288.

Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, Burke JP. *Development of an automated antibiotic consultant.* MD Comp 1993; 10 17-22.

Evans RS, Classen DC, Pestotnik SL, Lundsgaare HP, Burke JP. *Improving empiric antibiotic selection using computer decision support*. *Ach Intern Med* 1994; 154: 878-884.

Evans RS, Classen DC, Pestotnik SL, Clemmer TP, Weaver LK, Burke JP. *A decision support tool for antibiotic therapy*. In *Proceedings from the Nineteenth Annual Symposium of Computer Applications in Medical Care*. Philadelphia, 1995: 651-655.

Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, Clemmer TP et al. *A computer-assisted management program for antibiotics and other antiinfective agents*. *N Engl J Med* 1998; 338: 232-238.

Everitt B. *Cluster analysis*. Heinemann Educational Books Ltd., London, 1997.

Evidence-Based Medicine Working Group. *Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine*. *JAMA* 1992; 268: 2420-2425.

Fagan LM. *VM: Representing time-dependent relation in a medical setting*. Tesi Doctoral. Dep. Comput. Sci, Stanford University, CA. 1980.

Farr BM, Sloman AJ, Fish MJ. *Predicting Death in Patients Hospitalized for Community-acquired Pneumonia*. *Ann Intern Med* 1991; 115: 428-436.

Feldman C, Kallenbach HL, Reinach SG, Hurwitz MD, Thorburn JR, Koornhof HJ. *Community acquired pneumonia of diverse aetiology: prognostic features in patients admitted to an intensive care unit and a "severity of illness" score*. *Intensive Care Med* 1989; 51: 302-307.

Fieschi M. *Intelligence Artificielle en Medecine. Des systèmes experts*. Paris, Masson, 1984.

Fine MJ, Smith DN, Singer DE. *Hospitalization Decision in Patients with Community-acquired Pneumonia: A Prospective Cohort Study*. *Am J Med* 1990; 89: 713-721.

Fine MJ, Orloff JJ, Arisumi D, Fang GD et al. *Prognosis of patients hospitalized with community acquired pneumonia*. *Am J Med* 1990; 88: 1N-8N.

Fine MJ, Singer DE, Hanusa BH, Lave RJ, Kapoor WN. *Validation of a Pneumonia Prognostic Index Using the MedisGroup Comparative Hospital Database Pneumonia: A Prospective Cohort Study*. *Am J Med* 1993; 94: 153-159.

Fine MJ, Smith MA, Carson CA, Mutha SS et al. *Pronostico y resultados de los pacientes con neumonia extrahospitalaria. Un metaanálisis*. *JAMA (ed.esp.)* 1996; 5: 266-276.

Finch RG, Woodhead MA. *Practical considerations and guidelines for the management of community-acquired pneumonia*. Drugs 1998; 55: 31-45.

Forgy C, McDermott J. *OPS5: a domain independent production system language*. Proc IJCAI-5 1982: 933-939.

Foy HM, Cooney MK, Allan I Kenny GE. *Rates of pneumonia during influenza epidemics in Seattle, 1964 to 1975*. JAMA 1979; 241: 253-258.

Francois P, Robert C, Astruc J et al. *Comparative study of human expertise and expert system: application to the diagnosis of child's meningitis*. Comput Biomed Res 1993; 26: 383-392.

Frias J, Gomis M, Prieto J, Mensa J y cols. *Tratamiento antibiótico empírico inicial de la neumonía adquirida en la comunidad*. Rev Esp Quimioterapia 1998; 11:255-261.

Fries JF, Mc Shane DJ. *ARAMIS (The American Rheumatism Association Medical Information System). A prototypical national chronic-disease data bank*. West J Med 1986; 145: 798-804.

Freksa C, Lopez de Mantaras R. *A learning system for linguistic categorization of soft observations*. AAVV: Colloque Assoc. Recherche Cognitive, Orsay, França 1984: 331-345.

Garcia Martin M, Lardelli Claret P, Bueno Cabanillas A, Gálvez Vargas R. *El clínico al día. ¿Un peligro para el paciente?*. Med Clin (Barc) 1995; 105: 622-627.

Garibaldi RA: *Epidemiology of community-acquired respiratory tract infections in adults: Incidence, etiology and impact*. Am J Med 1985; 78: 32s-37s.

Gavilan C, Gallego J, Gavilan J. *"Carrusel": an expert system for vestibular diagnosis*. Acta Otolaryngol 1990; 110: 161-167.

Geissman JR, Schultz RD. *Verification and validation of expert systems*. AI Expert 1988; 3: 26-33.

Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA. *Guia de Terapéutica antimicrobiana Sanford*. Inc. Viena, USA 1998.

Giner S, Canós M, Gobernado M. *Actualidad de las quinolonas*. Rev Esp Quimioterap 1996; 9: 25-38.

Giovagnorio F, Biggio A, Cruciani E, Cavallo V. *An expert system for the staging therapy of carcinoma of the bladder*. Radiol Med (Torino) 1993; 85: 831-835.

Gol J. *Bienvenidos a la medicina basada en la evidencia*. JAMA (ed. esp.) 1997: 5-14.

Gondek K, Lamy PP, Speedie SM, Jeffrey PL. *Antihypertensive therapy for the elderly: an expert system to assist therapeutic decisions*. Pacing Clin Electrophysiol 1998; 11: 2082-2085.

Guilera Agüera LI. *Introducción a la informàtica*. Edunsa, Barcelona 1988.

Guyatt GH. *Evidence-based medicine (resumen)*. Ann Intern Med 1991; 114 (ACP J Club. Supl 2): 16.

Hansman D, Bullen MM. A resistant pneumococcus. Lancet 1967; 2: 264-265.

Hayes Roth F, Waterman DA, Lenat DB. *Building expert systems*. Addison-Wesley. Reading, Massachussets, 1983.

Haynes RB, Mckibbon KA, Fitzgerald D, Guyatt GH et al. *How to keep up with the medical literature, V: access by personal computer to the medical literature*. Ann Intern Med 1986; 105: 810-814.

Heath CH, Grove DI, Looke DFM. *Delay in appropriate therapy of legionella pneumonia associated with increase mortality*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996; 15: 286-290.

Hejlesen OK, Andreassen S, Hovorka R, Cavan DA. *DIAS--the diabetes advisor system: an outline of the system and the evaluation results obtained so far*. Comput Methods Programs Biomed 1997; 54: 49-58.

Helser JF, Brooks RE, Ballard JP. *Progress report: computerized psychopharmacology advisor*. 11th Collegium Int. Neuropsychopharmacologicum, Viena 1978.

Hernandez Sande C, Moret Bonillo V, Alonso Betanzos A. *ESTER: An expert system for management of respiratory weaning therapy*. IEEE Transact Biomed Ing 1989; 36: 559-564.

Hernandez C, Sancho JJ, Belmonte MA, Sierra C, Sanz F. *Validation of the medical expert system RENOIR*. Comput Biomed Res 1994; 27 (6): 456-471.

Hershberg PJ, Part HM, Market RJ, Cohen SM, Finger WW. *Development of a test of cognitive bias in medical decision making*. Acad Med 1994; 69: 839-842.

Hickam DH, Shortliffe EH, Bischoff MB, Scott AC, Jacobs CD. *The treatment advice of a computer-based cancer chemotherapy protocol advisor*. Ann Intern Med 1985; 103: 928-936.1985.

Hovorka R, Svacina S, Carson ER, Williams CD, Sönksen PH. *A consultation system*

for insulin therapy. Comput Methods Programs Biomed 1990; 32: 303-310.

Hubar JS, Manson-Hing LR, Heaven T. *COMRADD: Computerized radiographic differential diagnosis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 69: 263-265.

Indurkha N, Weiss SM. *Models for measuring performance of medical expert systems. Artificial Intelligence in Medicine* 1989; 1: 61-70.

Jackson P. *Introduction to Expert Systems.* Edimburg: Addison-Wesley 1986: 73-89.

Johnston ME, Langton KB, Haynes RB, Mathieu A. *Effects of computer-based clinical decision support systems on clinical performance and patient outcome. A critical appraisal of research. Ann Intern Med* 1994; 120: 135-142.

Kassirer JP, Gorry JA. *Clinical Problem Solving: A behavioral analysis Ann Intern Med*, 1978; 89: 245-255.

Korpinen L, Pietila T, Peltola J, Nissila M et al. *Evaluation of Epilepsy EXPERT a decision support system. Comput Methods Programs Biomed* 1994; 45(3): 223-231.

Kunz JC, Fallat RJ, McClung DH. *A physiological rule based system for interpreting pulmonary function test results. Memoria HPP-78-20 del Computer Science Dep., Stanford University* Decembre 1978.

Kunz JC, Fallat RJ, McClung DH. *Aplications development using a hybrid AI development system. AI Magazine* 1984; 5: 1-13.

Latorre C, Sierra M, Lite J. *Estudio prospectivo de las cepas invasivas de Streptococcus pneumoniae aisladas en 16 hospitales de Cataluña durante 1996. Enferm Infecc Microbiol Clin* 1999; 17: 286- 291.

Larsen ML, Horder M, Mogensen EF. *Effect on long-terms monitoring of glycosilated hemoglobin levels in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med* 1990; 323: 1021-1025.

Leaning MS, NG KE, Cramp DG. *Decision support for patient management in oncology. Med Inf (Lond)* 1999; 17: 35-46.

Ledley R, Lusted L. *Reasoning foundation of medical diagnosis. Science* 1959; 130: 9-21.

Lehmann ED, Deutsch T, Roudsari AV, Carson ER, Benn JJ, Sonksen PH. *An integrated approach for the computer-assisted treatment of diabetic patients on insulin. Med Inf (Lond)* 1992; 17: 105-123.

Lenert LA, Klostermann H, Coleman RW, Lurie J, Blaske TF. *Practical computer-*

assisted dosing for aminoglycoside antibiotics. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36: 1230-1235.

Le Normand Y, Drugeon HB, Potel G, Kergueris MF et al. *Teaching individualized antibiotic dosage regimens by means of two computer-assisted learning programs.* Int J Biomed Comput 1994; 36: 117-119.

Lietzman PS. *Pharmacokinetics of antimicrobial agents.* In Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE (eds.): Principles and Practice of Infectious Diseases. New York. Churchill Livingstone 1990: 228-230.

Lindberg DAB, Sharp GC, Kingsland G, Weiss SM et al. *Computer-based Rheumatology consultant.* In Lindberg DAB, Kaihara S (eds.): Proceedings of MEDINFO. Amsterdam 1980: 1311-1315.

Lodwick GS. *The bones and Joints.* In Hodes PJ (ed.): Atlas of Tumor Radiology. Chicago: Year Book Medical Publ. 1971.

Lopez Arrieta JM, Qizilbash N. *La medicina basada en pruebas: revisiones sistemáticas. La colaboración Cochrane.* Med Clin (Barc.) 1996; 107: 581-585.

Ma MY, Rho JP. *Consideraciones en la prescripción de antimicrobianos.* Tratamiento Antimicrobiano: Parte I. Clínicas Médicas de Norteamérica. Interamericana Mc Graw-Hill 1995; 3: 537-548.

MacFarlane J T: *Problems in practice. Community-acquired pneumonia.* Br J Dis Chest 1987; 81: 116-127.

Mandell LA, Niederman MS. *The Canadian community-acquired pneumonia consensus conference group.* Can J Infec Dis 1993; 4: 25-28.

Markowitz N, Saravolatz, LD. *Use of trimethoprim-sulfamethoxazole in a glucose-6-phosphate-dehydrogenase-deficient population.* Rev Infect Dis 1987; 9: S218.

Martín M. *Validació del sistema expert PNEUMÒNIA: mesures de concordança.* Treball de recerca. Programa de Doctorat en Salut Pública i Metodologia de la Recerca Biomèdica. Universitat Autònoma de Barcelona, 1993.

Martín M, Hernandez C, Sancho JJ, Sanz F et al. *Validating medical expert systems with no gold standard: distance measures and Kappa coefficients.* Proceedings of the Twelfth International Congress of the European Federation for Medical Informatics MIE'94, Lisboa, 1994.

Martín M. *Análisis de opiniones diagnósticas sin patrón de referencia. Aplicación a la validación de sistemas expertos médicos.* Tesis Doctoral. Universitat Autònoma de

Barcelona, 1996.

Marrie TJ. *Community-acquired Pneumonia Requiring Hospitalization: 5-Year Prospective Study.* Rev Infect Dis 1989; 11:586-599.

Marrie TJ. *Epidemiology of Community-acquired Pneumonia in the elderly.* Semin Respir Infect 1990; 5:260-268.

Marrie TJ. *Community-acquired Pneumonia.* Clin Infect Dis 1994; 18:501-515.

Marrugat J, Sanz F, Porta M, Sancho J. *La influencia de la informática en la investigación clínica y epidemiológica.* Med Clin (Barc) 1989; 92: 742-748.

Martinez M, Otero MJ, Dominguez-Gil A. *Significación clínica de la interacción fluoroquinolonas-teofilina.* Rev Esp Quimioterap 1992, 5: 111-119.

Matsumura Y. *RHINOS: a consultation system for diagnosis of headache and facial pain.* Comput Methods Programs Biomed 1986; 23: 65-71.

Mayer KH, Opal SM, Medeiros AA. *Mechanisms of antibiotic resistance.* In Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases. New York. Churchill Livingstone 1990: 218-227.

Mensa J, Gatell JM, Jimenez de Anta MT, Prats G. *Guia de Terapèutica Antimicrobiana.* Masson SA, Barcelona 1998.

Meseguer P. *Validation of multi-level rule-based expert systems.* Tesi Doctoral. Universitat Politècnica de Catalunya. Barcelona 1992.

McDonald CJ. *Protocol-based computer reminders, the quality of care and the non-perfectability of man.* N Engl Med 1976; 295: 1351-1355.

McDonald CJ. *Medical Heuristic: The Silent Adjudicators of Clinical Practice.* Ann Intern Med 1996; 124: 56-62.

Miller PL. *The evaluation of artificial intelligence systems in medicine.* Computer Methods and Programs in Biomedicine 1986; 22: 5-11.

Miller PL. *Artificial Intelligence in medicine: an emerging discipline evaluation of artificial intelligence systems in medicine.* In Miller PL, (ed.): Selected topics in medical artificial intelligence. Berlin, Springer 1988.

Miller RA, Schaffner K, Meisel A. *Ethical and legal issues related to the use of computer programs in clinical medicine.* Ann Intern Med 1985: 102: 529.

Miller RA, Pople HE, Myers JD. *INTERNIST-1: An experimental computer-based diagnostic for General Internal Medicine.* N Engl J Med 1982; 307: 468-476.

- Miller RA**, McNeil MA, Challinor SM, Masarie FE Jr, Myers JD. *The Internist-1/Quick Medical Reference Project-status report* . West J Med 1986a; 145: 816-22.
- Miller RA**, Masarie FE, Myers JD. *Quick Medical Reference (QMR) for diagnostic assistance*. MD Comput. 1986b;3:34-38.
- Minsky M**. *A framework for representing knowledge*. In Winston (ed.): The psychology of computer vision. New York, Mc Graw-Hill 1975: 211-277.
- Mira E**, Schmid R, Zanocco P, Buizza A, Magenes G, Manfrin M.. *A computer-based consultation system (expert system) for the classification and diagnosis of dizziness*. Adv Otorhinolaryngol 1988; 42: 77-80.
- Moellering R.C**. *Principles of Anti-infective Therapy*. In Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases. New York. Churchill Livingstone. 1990: 206-218.
- Morrell R**, Wasilauskas B, Winslow R. *Expert systems*. Am J Hosp Pharm 1994; 51: 2022-2030.
- Müller R**, Serogl M, Nauerth U, Schoppe D, Pommerening K, Dittrich HM. *THEMPO: A knowledge-based system for therapy planning in pediatric oncology*. Comput Biol Med 1997; 27: 177-200.
- Mulrow CD**, *Rationale for systematic reviews*. BMJ 1994; 309: 597-599.
- Mylopoulos J**. *An overview of knowledge representation*. In Proceedings of the workshop on data abstraction, databases and conceptual modelling. Comm of the ACM 1980; 5: 12.
- Nava JM**, Bella F, Garau J, Lite R et al. *Predictive factors for invasive disease due to penicillin-resistant Streptococcus pneumoniae: a population-based study*. Clin Infect Dis 1994; 19: 884-890.
- Neu H C**. *Antibacterial Agents: Pharmacodynamics, Pharmacology, New Agents*. Infectious Disease Clinics of North America. W.B. Saunders Company. 1989; 3: 625-639.
- Newell A**. *Production systems: A model of control structures*. In Chase W (ed.): Visual Information Processing. New York, Academic Press 1973.
- Newell A**. *The knowledge level*. Artif Intell 1982; 18: 87-127.
- Niederman MS**, Bass JB, Campbell GD, Fein AM, et al. *Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of*

severity and initial antimicrobial therapy. Am Rev Respir Dis 1993; 148: 1418-26.

Nicolau DP, Quintiliani R, Nightingale CH. *Cinética y dinámica de los antibióticos para el clínico. Tratamiento Antimicrobiano: Parte I. Clínicas Médicas de Norteamérica. Interamericana Mc Graw-Hill* 1995; 3: 483-500.

Nightingale CH, Quintiliani R, Nicolau DP. *Intelligent dosing of antimicrobials*, In Remington JS, Swartz MN (eds.): *Current Clinical Topics in Infectious Diseases*. Cambridge, Blackwell Scientific 1994: 252-265.

Nilsson NJ. *Probabilistic logic. Artificial Intelligence Journal* 1986: 28:71-88.

Nordic Council on Medicines. *Nordic Drugs Index with DDD*. Nordic Statistic on Medicines 1981-1982. Part 2. Publicació núm.15. Upsala, 1986.

Norman GR, Rosenthal D, Brooks LR, Allen SW, Muzzin LJ. *The development of expertise in dermatology. Arch Dermatol* 1989; 125: 1063-1068.

Nykänen P, Chowdhury S, Wigertz O. *Evaluation of decision support systems in medicine* 1991; 34: 229-238.

Ohmann C, de Dombal FT, Winding O and the International Evaluation Panel. *Evaluation procedure in TELEGAstro project. Theor Surg* 1994; 9: 90-103.

Ortqvist A, Hedlund J, Grillner L, Jalonen E et al. *Aetiology, outcome and prognostic factors in community-acquired pneumonia requiring hospitalization. Eur Respir J* 1990; 3: 1105-1113.

Osler W. *The Principles and Practice of Medicine*. 4 th ed. New York D. Appleton; 1901: 108.

Overby M. PSYXPERT. *An expert system prototype for aiding psychiatrists in the diagnosis of psychotic disorders. Comput Biol Med* 1987; 17: 383-393.

Pachon J, Prados MD, Capote F, Cuello JA et al. *Severe Community-acquired Pneumonia. Etiology, Prognosis and Treatment. Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 369-373.

Pallares R, Linares J, Vadillo M, Cabellos C et al. *Resistance to penicillin and cephalosporin and mortality from severe pneumococcal pneumonia in Barcelona, Spain. N Engl J Med* 1995; 333: 474-480.

Papa F, Shores JH, Meyer S. *Efects of pattern matching, pattern discrimination and experience in the development of diagnostic expertise. Acad Med* 1990; 65: S21-S22.

Patil RS. *Causal Representation of patient illness for electrolyte and acid-base*

diagnosis. (Technical Report TR-267). MIT Laboratory for Computer Science, 1981.

Patrick EA. *Pattern Recognition in medicine*. Syst Man Cybern Rev 1977; 6: 4.

Pazzani MJ, See D, Schoeder E, Tiller J. *Application on an expert system in the management of HIV-infected patients*. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1997; 15: 356-362.

Pauker SG, Gorry GA, Kassirer JP, Schwartz WB. *Towards the simulation of clinical cognition. Taking a present illness by computer*. Am J Med 1976; 60: 981-996.

Pearl J. *Probabilistic reasoning in Intelligent Systems: Networks of Plausible Inference*. Morgan Kaufmann, 1988.

Perlini S, Piepoli M, Marti G, Rabino A et al. *Treatment of chronic heart failure: an expert system advisor for general practitioners*. Acta Cardiol 1990; 45: 365-378.

Pestotnik SL, Evans RS, Burke JP, Gardner RM et al. *Therapeutic antibiotic monitoring surveillance using a computerized expert system*. Am J Med 1990; 88: 43-48.

Petrucci K, Petrucci P, Canfield K, McCormick KA, Kjerulff K, Parks P. *Evaluation of UNIS: Urological Nursing Information Systems*. In Clayton PD; (ed.): Proceedings of the Fifteenth Annual Symposium on Computer Applications in Medical Care. Washington DC 1991: 43-47.

Plaza E. *EAR*: Sistema d'ajut a l'adquisició i estructuració de coneixements*, Tesi Doctoral. Universitat Politècnica de Catalunya, 1987.

Plugge LA, Verhey FRJ, Jolles J. *Differential diagnosis of dementia: a comparison between the expert system EVINCE and clinicians*. J Neuropsychiatry Clinical Neurosciences 1991, 3: 398-404.

Pneumonia and Influenza Death Rates 1979-1994: MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1995; 44: 535-537.

Pople HE. *Evolution on an expert system: from Internist to Caduceus*. In De Lotto I and Stefanelli M (eds.): Artificial Intelligence in Medicine. Elsevier Science Publishers, BV 1985: 179-208.

Pryor TA. *The HELP medical record system*. MD Comput 1988; 5: 22-33.

Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD et al. *The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies*. JAMA 1995; 274: 620-625.

Punch WF, Tanner MC, Josephson JR, Smith JW. *PEIRCE: A tool for experimenting*

with abduction. *IEEE Expert* 1990; 5: 34-44.

Puyol J. *Modularization, Uncertainty, Reflexive Control and Deduction by Especialition in MILORD II a Language for knowledge-based Systems.* Tesi Doctoral. Universitat Autònoma de Barcelona, 1994.

Puyol J. *MILORD II a Language for knowledge-based Systems.* Monografies de l'Institut d'Intel·ligència Artificial núm.1, 1996.

Puyol J, Sierra C. *Milord II. Language Description.* *Mathware and soft computing* 1997; 4: 299-338.

Puyol J, Godo Sierra C. *Specialisation Calculus and Communication.* *International Journal of Approximate Reasoning* 1998a; 18: 107-130.

Puyol J, Godo Ll; Sierra C. *Handling fuzzy information in MILORD II.* In *Proceeding of the 9th Symposium of the International Federation of Automatic Control on Information Control in Manufacturing* 1998b; 3: 85-90.

Rello J, Triginer C. *Dosis única diaria de aminoglicosidos.* *Rev Esp Quimioterapia* 1.997;10: 195-202.

Reyes A, Esteva F, Puyol-Gruart J. *Theory and application of multiple-valued logics for knowledge-based systems.* In *Proceedings of the 1999 EUSFLAT-ESTYLF Joint Conference* 1999.

Rich E, Knight K. *Artificial Inteligence.* Zona Edició. New York, McGraw Hill, 1991.

Rind DM, Daavis R, Safran C. *Designing studies of computer-based alertes and reminders.* *MD Comput* 1995: 122-126.

Rodriguez Artalejo F, Ortun Rubio V. *Los protocolos clínicos.* *Med Clin (Barc)* 1990a; 94: 309-316.

Rodriguez Artalejo F, Banegas JR, Gonzalez Enríquez J y cols. *Analisis de decisión clínica.* *Med Clin (Barc)* 1990b; 94: 348-354.

Rushby J. *Validation and testing of knowlwdgwe-based systems. How can it get?* AAAI-88. Workshop on validation and verification of expert systems, 1988.

Russell S, Norvig P. *Artificial Intelligence. A Modern Approach.* Prencice-Hall, Inc. 1995.

Saxon A, Beall GN, Rohr AS, Adelman DC. *Inmediate Hipersensitivity Reactions to Beta-Lactam Antibiotics.* *Ucla Conference. Ann Intern Med* 1987; 107: 204-215.

Segado Soriano A, Lopez Gonzalez-Cobos C, Montes Germán I y cols. *Factores*

pronósticos de mortalidad en la neumonia extrahospitalaria que requiere hospitalización. Rev Clin Esp 1994; 194: 276-281.

Segreti J, Trenholme GM, Levin S. *Antibioticoterapia en el alérgico.* Tratamiento Antimicrobiano: Parte II. Clínicas Médicas de Norteamérica. Interamericana Mc Graw-Hill 1995; 4: 909-916.

Shafer G. *A mathematical theory of evidence.* Princeton University Press 1976.

Shortliffe EH, Buchanan BG. *A model of inexact reasoning in medicine.* Mathematical Biosciences 1975; 23: 351-379.

Shortliffe EH. *Computer based medical consultation: MYCIN.* American Elsevier. New York; 1976.

Shortliffe EH, Buchanan BG, Feigenbaum EA. *Knowledge engineering for medical decision making: A review of computer-based clinical decision aids.* Proc IEEE 1979; 67: 1207-1224.

Shortliffe EH. *ONCOCIN: An expert system for oncology protocol management.* Proceedings 7^o IJCAI 1981: 876-881.

Shortliffe EH. *The computer and clinical decision making: good advice is not enough.* IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine 1982; 1: 16-18.

Shortliffe EH. *Reasoning methods in medical consultation systems: artificial intelligence approaches.* Comput Prog Biomed 1984; 18: 5-14.

Shortliffe EH. *Computer programs to support clinical decision making.* JAMA 1987; 258: 61-66.

Shortliffe EH, Barnett O. *Medical data: their acquisition, storage and use.* In Shortliffe EH, Perreault LE. (eds.): *Medical Informatics: computer applications in health care.* Addison-Wesley 1990.

Schlundt DG, Rea MR, Kline SS, Pichert JW. *Situational obstacles to dietary adherence for adults with diabetes.* J Am Diet Assoc 1994; 94: 874-876.

Schmidt HG, Norman GR, Boshuizen HPA. *A cognitive perspective on medical expertise. Theory and implications.* Acad Med 1990; 65: 611-621.

Shahsavari N, Ludwigs H, Blomqvist H, Gill H, Wigertz O, Matell G. *Evaluation of a knowledge based decision support-system for ventilator therapy management.* Artificial Intelligence in Medicine 1995; 7: 37-52.

Sierra C. *Milord: Arquitectura multinivell per a Sistemes Experts en classificació.* Tesi

Doctoral. Universitat Politècnica de Catalunya. 1.989

Sierra C, Godo LI. *Modularity, uncertainty and reflexión in Milord II*. Proc IEEE International Conference on Systems, Man and Cybernetics. Chicago 1992: 255-260.

Soula G. *Aide à la décision en logique floue. Application en médecine*. Tesi Doctoral en Biologia Humana. Marsella 1991.

Standiford HC. *Tetracyclines and chloramphenicol*. In Mandell GL, Douglas RG, Bennet JE (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases. New York. Churchill Livingstone 1990: 308-317.

Steels, L. *Components of expertise*. AI Magazine 1990; 11: 29-49.

Steffens DC, Krisnan KR. *Decision model for the acyte treatment of mania*. Depress anxiety 1996; 4: 289-293.

Stenszky V, Balázs C, Kozma L, Rochlitz S, Bear JC, Farid NR. *Identification of subsets of patients with Graves' disease by cluster analysis*. Clin Endocrinol 1983; 18: 335-45.

Suan OL. *Computer-aided diagnosis and treatment of malaria: the IMEX system*. Comput Biol Med 1990; 20: 361-372.

Talmon JL, Smeets R. *Case acquisition for knowledge-based decision support system validation*. In vanGennip EMSJ and Talmon JI (eds.): Assessment and Evaluation of Information Technologies. IOS Press, 1995.

Telenti A. *Estudio epidemiológico multicéntrico sobre neumonías en España*. Med Clin (Barc) 1983; 80 (Supl.): 11-26.

Torres A, Serra-Batlles J, Ferrer A, Jimenez P. *Severe Community-acquired Pneumonia. Epidemiology and Prognostic Factors*. Am Rev Respir Dis 1991; 144: 312-318.

Tschida SJ, Vance-Bryan K, Zaska DE. *Antiinfecciosos y hepatopatias*. Tratamiento Antimicrobiano: Parte II. Clínicas Médicas de Norteamérica. Interamericana Mc Graw-Hill 1995; 4: 869-891.

Trias Capella R. *Inteligencia Artificial en Medicina. Estado actual y perspectivas*. Med Clin (Barc). 1993 supl 1 45-46.

Valdiguie PM, Rogari E, Herve P. *VALAB: expert system of validation of biochemical data*. Clin Chem.1992; 38/1: 83-7.

vanGennip EMSJ. *Approaches to experimental design*. In vanGennip EMSJ and

Talmon JI (eds.): Assessment and Evaluation of Information Technologies. IOS Press, 1995.

van Melle A domain independent system that aids in constructing knowledge based consultation programs. HPP-80-22. Heuristic programing project. Department of Computer Science, Standfor University, 1980.

Verdaguer A. *PNEUMON-IA desenvolupament i validació d'un sistema d'ajuda al diagnòstic mèdic.* Tesi Doctoral. Universitat Autònoma de Barcelona, 1989.

Verdaguer A, Patak A, Sancho JJ, Sierra C, Sanz F. *Validation of the medical expert system PNEUMON-IA.* Computers and biomedical research 1992; 25: 511-526.

Verloes A. *Numerical syndromology: a mathematical approach to the nosology of complex phenotypes.* Am J Med Genet 1995; 55: 433-443.

Villar J. *Importancia y necesidad del acceso bibliográfico en la investigación y práctica médicas.* Med Clin (Barc) 1990; 94: 706-707.

Vogt W, Nagel D., Sator H. Cluster analysisin clinical chemistry. Wiley, New York, 1987.

Waxman HS, Worley WE. Computer-assisted adult medical diagnosis: subject review and evaluation of a new microcomputer-based system. Medicine (Baltimore), 1990 May, 69:3, 125-36.

Wang S, Xie cJ, Sada M, Doherty TM, French WJ. *TACHY: an expert system for the management of supreventricular tachycardia in the ederly.* Am Heart J 1998; 135: 82-87.

Warner H, Toronto A, Veasy L. *Experience with Bayes' Theorem for computer diagnosis of congenital heart diseases.* Ann N Y Acad Sci 1964; 115: 2-16.

Warner HR, Haug P, Bouhaddou O, et al. *ILIAD as an expert consultant to teach differential diagnosis.* In: Proceedings of the 12th Annual Symposium of Computer Applications in Medical Care. New York, NY: IEEE Computer Society Press; 1988:371-376.

Warner H Jr, Blue SR, Sorenson D, Reimer L et al. *New computer-based tools for antibiotic decision support.* Proc AMIA Annu Fall Symp 1997; 238-242.

Wardle A, Wardle L. *Computer aided diagnosis: a review of research.* Meth Inform Med 1978; 17: 15-28.

Watine J, Charet JC, Bruel A, Bouilloux JP, Palliez J. *Usefulness of a computerized*

expert system associated with systematic O-serotyping for the early detection of outbreaks of hospital acquired infections and for the presumptive antibiotic therapy of Pseudomonas aeruginosa infections. Path Biol. 1996; 44: 125-131.

Watine J. *Computerized expert systems and investigation of outbreaks of hospital-acquired infections.* LRA 1997; 9: 9-13.

Weiss S, Kulikowski CA, Amared S, Safir A. *Glaucoma consultation by computer. A model-based method for computer-aided medical decision making.* Artif Intell 1978; 11: 145-172.

Williamson JW, German PS, Weiss R, Skinner EA, Bowes F. *Health science information management and continuing education of physicians. A survey of US primary care practitioners and their opinion leaders.* Ann Intern Med 1989; 110: 151-160.

Winston PH. *Artificial Intelligence.* 3era edició, Addison-Wesley Reading Mass, 1992.

Wise R. *Prescribing in pregnancy.* Brit Med J. 1987; 294: 42-46.

Woodhead MA, Mc Cracken JS, Rose DH, Finch RG. *Prospective study of the aetiology and outcome of pneumonia in the community.* Lancet 1987; 1: 671-674.

Wielinga BJ, Schreiber AT, Breuker JA. *KADS: A modeling approach to knowledge engineering.* Knowledge acquisition 1992; 4: 5-53.

Xu LD. *A decision support system for AIDS intervention and prevention.* Int J Biomed Comput 1994;36: 281-291.

Yu VL, Fagan LM, Wraith SM, et al. *Antimicrobial selection by a computer. A blinded evaluation by infectious diseases experts.* JAMA 1979; 242: 1279-1282.

Zadeh LA. *Fuzzy sets.* Inform Control 1965; 8: 338-353.

Zadeh LA. *The Role of Fuzzy Logic in the management of uncertainty in experts systems.* Fuzzy Sets and Systems 1973; 11: 199-277.

Zadeh LA. *Fuzzy logic and approximate reasoning.* Synthese. 1975; 30: 407-428.

Zvárová J. *Computer supported decision making in therapy of arterial hypertension.* Int J Med Inf 1997; 45: 25-29.