

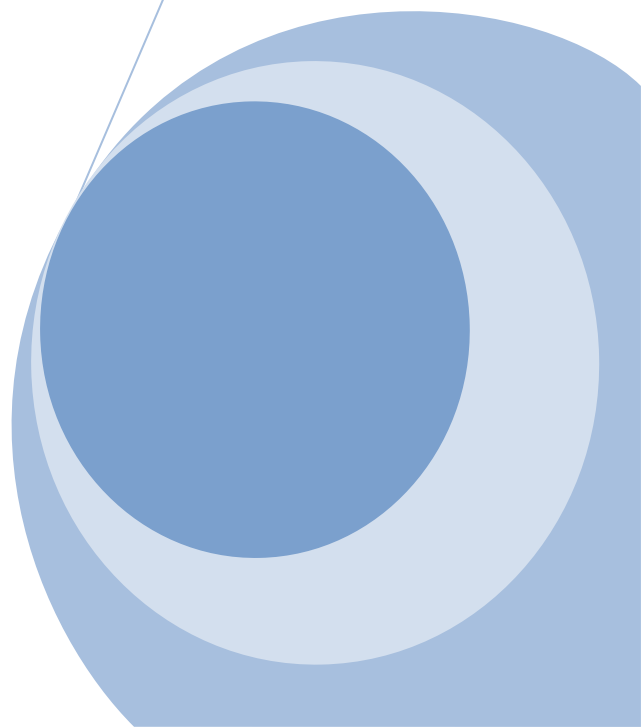
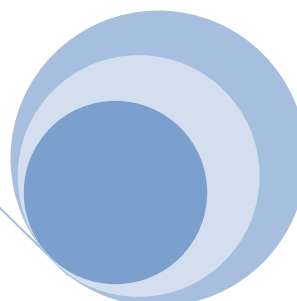
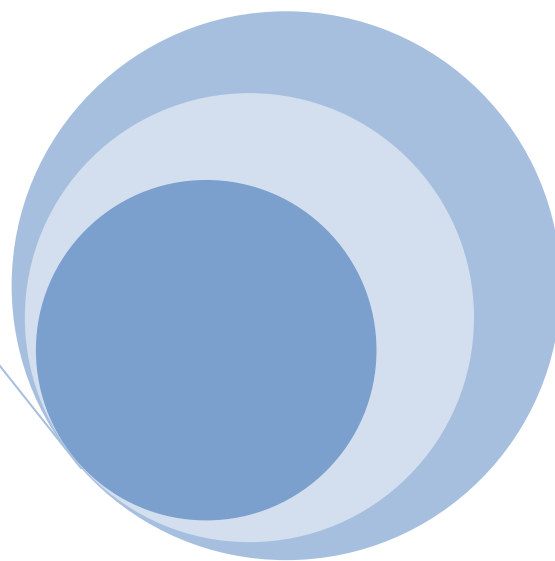


E.T. en Informàtica de Sistemes

GESTIÓ RACIONAL DEL TRACTAMENT FARMACOLÒGIC DE PACIENTS AMB EPILÈPSIA

**MEMÒRIA FINAL. TREBALL FINAL DE CARRERA
.NET**

**Consultor: David Riu Herraiz
Alumne: Jordi Ballabriga Planas
07/01/2013**



Índex.

1. Introducció.....	3
2. Objectius del projecte.....	3
Objectius específics del projecte.....	4
3. Justificació del projecte (idoneïtat).....	4
4. Organització del projecte.....	5
4.1. Arquitectura del sistema.....	5
4.2. Recursos tècnics de maquinari i programari.....	5
5. Propostes d'activitats i cronograma.....	6
6. Anàlisi de l'estimació econòmica. Retorn de la inversió esperada.....	6
7. Requeriments funcionals i no funcionals.....	8
7.1 Requeriments funcionals.....	8
7.1.1. Definició d'usuari.....	8
7.1.2. Requeriments específics del neuròleg.....	9
7.2. Requeriments no funcionals.....	10
8. Diagrama de casos d'ús.....	10
8.1. Cas d'ús comú per a tots els actors: Validació de l'usuari.....	12
8.2. Casos d'ús per als pacients.....	12
8.3. Casos d'ús per als metges.....	13
9. Diagrama d'arquitectura.....	18
10. Disseny de la BD. Diagrama E/R.....	20
10.1. Diagrama E/R.....	20
10.2. Model lògic de la base de dades.....	21
11. Model estàtic de classes.....	22
12. Disseny de la interfície d'usuari.....	25
13. Riscos i limitacions del programari.....	32
13.1. Limitacions del programari.....	32
14. Treball futur.....	33
15. Conclusions.....	34
16. Bibliografia.....	35
16.1 Bibliografia de referència per a Visual C#.....	35

1. Introducció.

L'epilèpsia refractària representa el 20-30% dels pacients amb epilèpsia. Això suposa habitualment la necessitat d'afegir un segon tractament, el qual, abans dels nous fàrmacs antiepilèptics (FAEs) suposava una reducció del 11-13% del nombre total de crisis epilèptiques. Malgrat tot, el 50% dels pacients amb epilèpsia refractària no responen a la farmacopea (Prats Viñas, 2003).

Malgrat tot, es desconeixen quines són les millors combinacions de fàrmacs antiepilèptics per a establir la millor estratègia terapèutica en un pacient determinat. De fet, llevat de l'associació terapèutica del valproat amb lamotrigina no es disposen de dades concloents respecte d'altres combinacions.¹

No obstant, existeix un cos creixent d'evidència experimental que ha permès establir l'eficàcia de l'associació de dos FAEs en models animals d'epilèpsia mitjançant l'anàlisi de mètodes isobologràfics (Czuczwar et al., 2009; French i Faught, 2009). Aquests mètodes consisteixen en l'elaboració de corbes obtingudes pel creuament de les concentracions eficaces de cadascú dels FAE que s'han emprat, per tal de predir a la pràctica clínica diària quins són els FAEs més adients.²

Així doncs, l'evidència respecte a quina és l'associació òptima en cadascuna de les modalitats de crisis epilèptiques és escassa. L'objectiu del programa és aprendre dels resultats de les associacions que els clínics finalment decideixen en funció de les propostes establertes i de l'evolució dels seus pacients. En aquest sentit, es tracta d'una aplicació tautològica però racional de les eines informàtiques en suport de les decisions terapèutiques.

2. Objectius del projecte.

El principal objectiu del projecte és facilitar als neuròlegs generals un programa per a la gestió en la presa de decisions farmacològiques dels pacients amb epilèpsia, proporcionant eines que facilitin el seu tractament, reduint la possibilitat d'errades i ajustant les opcions en funció de les dades acumulades.

Al mateix temps, adquirir informació sobre associacions pràctiques, potencials en funció d'associacions binàries isobologràfiques, com a recurs validat per la pràctica clínica habitual.

¹ L'estudi del que es desprenen aquestes dades va ésser originalment desenvolupat per avaluar l'eficàcia en monoteràpia de lamotrigina en un seguiment prospectiu de 347 pacients. En efecte, els malalts prèviament compartien aquest tractament amb el seu basal, abans de la retirada del darrer, per la qual cosa es va poder fer un anàlisi de l'eficàcia d'aquest període, és a dir, mentre eren tractats amb dos fàrmacs. Curiosament, l'associació de valproat amb lamotrigina va reduir la freqüència mitja de crisis un 83% respecte al tractament previ. Malauradament, aquest estudi no es va fer sobre una població d'epilèptics refractaris (Brodie i Yuen, 1997). No obstant, recentment i sobre una població de epilèptics refractaris amb discapacitat procedents de dos institucions, s'han pogut obtenir conclusions semblants, respecte a l'associació de valproic i lamotrigina (Poolos et al., 2012).

² En aquest sentit, si els fàrmacs són intercanviables en potència la corba és una recta, donat que és el mateix l'efecte d'un que de l'altre. Supposem una dosi EC50 (concentració que evita l'aparició de crisis en el 50% dels animals de la mostra) d'un FAE A, tindrà el mateix efecte que la mateixa concentració d'un FAE B; de la mateixa manera, és el mateix el 80% d'una EC50 d'un FAE A més un 20% d'una EC50 d'un FAE B que el 20% del FAE A més un 80% del FAE B. Si bé rarament els FAEs són intercanviables, la disposició d'un anàlisi isobologràfic de les corbes EC50 ens permet induir les relacions més eficaces entre diferents FAEs assajats de forma experimentalment robusta.

Objectius específics del projecte.

- ✓ Desenvolupament d'una base de dades de pacients amb epilèpsia amb dades clíniques i epidemiològiques d'interès
- ✓ Facilitar el diagnòstic clínic dels pacients amb la revisió del judici clínic preestablert³
- ✓ Definir, en futures versions i en funció del diagnòstic les pautes més adequades. En cas de segon fàrmac l'aplicatiu orienta al clínic cap a les opcions més prometedores en funció dels estudis d'assaig clínic, guies clíniques, opinió d'experts i corbes experimentals isobològiques (*vide supra*).
- ✓ Avaluar l'experiència acumulada per proporcionar paràmetres clínics d'eficàcia envers aquells FAEs que mostren millor resposta terapèutica en l'entorn hospitalari de l'aplicació, és a dir, establint associacions empíriques contrastades estadísticament.
- ✓ Verificació telemàtica de l'evolució dels pacients amb una senzilla aplicació mòbil per a la detecció de noves crisis epilèptiques. Això permetrà registrar la seva aparició de forma prospectiva facilitant el seu seguiment i la robustesa de la presa de dades.

Si el nombre de crisis supera la mitjana dels darrers sis mesos es generarà una alerta que identificarà els pacients crítics al metge responsable perquè pugui establir les mesures més adequades.

3. Justificació del projecte (idoneïtat).

L'epilèpsia refractària al nostre país suposa una demanda de recursos sanitaris més elevada respecte als pacients epilèptics sense crisis, i conseqüentment amb costos més elevats, pitjor qualitat de vida i major incidència de depressió major (Villanueva et al., 2012). Per contextualitzar, la prevalença de pacients amb epilèpsia refractària al nostre país s'estima en uns 100.000 pacients

Respecte a les raons del fracàs farmacoterapèutic de les crisis epilèptiques refractàries, si el compliment terapèutic és correcte, són bàsicament tres:

- diagnòstic incorrecte
- tractament incorrecte
- les crisis no responen al millor diagnòstic i tractament i s'han de plantejar altres alternatives de tractament (estimulació de nervi vagus, tècniques neuroquirúrgiques *ad hoc*, dieta cetogènica, immunoteràpia)

Actualment, existeixen plataformes mòbils per al registre de crisis epilèptiques *offline*, com My Epilepsy Diary[®] de la Fundació per a l'epilèpsia als Estats Units, la qual ha estat desenvolupada per a les plataformes Android i IOS d'Apple (<http://www.epilepsy.com/seizurediary>, darrer accés 29/9/2012). Aquestes plataformes faciliten als pacients el registre de les seves crisis, canvis de tractaments i les seves raons i efectes adversos. De fet, aquestes tres dades condicionen el tractament futur del pacient (tractaments previs, eficàcia i efectes adversos).

Tanmateix, la idea d'aquestes plataformes es proporcionar una base de dades orientada a l'epilèpsia, no pas d'assessorar respecte al diagnòstic i sobre els diferents tractaments segons la seva evolució. En aquest sentit, l'objectiu del nostre aplicatiu (*vide supra*) és facilitar la tasca del neuròleg generalista, generant alarmes respecte al diagnòstic i tractament, facilitar la tipificació del quadre

³ Malauradament, per manca de consens respecte a les definicions i principals grups diagnòstics es farà ús dels criteris més amplament difosos (Panayatopoulos, 2007) en comptes dels nous criteris de la ILAE que no han tingut a la literatura l'acollida esperada

GESTIÓ RACIONAL DEL TRACTAMENT FARMACOLÒGIC DE PACIENTS AMB EPILÈPSIA

clínic i ajudar-lo en les decisions terapèutiques avaluant l'experiència prèvia del centre on resideixi la base de dades. Per tant, intenta reduir la raó del fracàs terapèutic en preveure un diagnòstic i tractament més ajustats. És a dir, el programari proposat tracta d'evitar que l'absència de resposta no sigui deguda a un diagnòstic i/o tractament terapèutics incorrectes, sinó consubstancial a la naturalesa de la malaltia. Així, els pacients són correctament remesos a les opcions terapèutiques més avantatjoses.

Com a conseqüència de la modularitat que requereix la necessària escalabilitat i actualització d'aquest sistema es fa necessari optar pel paradigma de la programació orientada a objectes.

A més, donada la potencial necessitat de connectar diferents entorns i la possibilitat de participació dels pacients s'ha decidit emprar la plataforma .NET de Microsoft. En efecte, els pacients actualitzen per mòbil l'aparició de noves crisis, podent-ne generar alarmes que identifiquin associacions de fàrmacs potencialment deletèries segons el tipus de crisis.

Per últim, l'ús habitual i estès dins les administracions públiques i privades del sistema operatiu (SO) de Microsoft (XP, Vista o Windows 7), decideix l'ús de la plataforma .NET per permetre una possible difusió entre diferents centres d'una mateixa àrea de salut. De fet, la eficient necessitat actual de centralitzar la informació i descentralitzar els serveis perquè es pugui aprendre de l'experiència i disposar secundàriament d'una base de dades de pacients compartida entre diferents hospitals pot accelerar la optimització d'aquest recurs, incrementant ràpidament l'experiència de l'aplicatiu i, conseqüentment, dels seus usuaris.

4. Organització del projecte.

4.1. Arquitectura del sistema.

El projecte estarà format per :

- ✓ capa de presentació. Hi hauran dos capes: una pel pacient (Windows Mobile) i una altra per al facultatiu (web desenvolupat amb tecnologia ASP.NET i una aplicació d'escriptori amb WFP)
- ✓ capa de comunicació. Emprarà la tecnologia WCF per posar en contacte les diferents capes del projecte en entorns d'internet i intranet (lògica del negoci).
- ✓ capa de dades: contindrà les classes que interactuaran amb la base de dades i els mètodes de consulta i actualització de dades. Per a la persistència de les dades s'emprarà una base de dades Microsoft SQL 2008 amb accés amb tecnologia LINQ.

4.2. Recursos tècnics de maquinari i programari.

Per al desenvolupament del projecte es farà ús de Visual Studio 2010 i C# com a llenguatge d'implementació sobre Microsoft .Net 4.0. Per al gestor de la base de dades es farà servir Microsoft SQL Server 2008 R2. En xarxa local s'establirà un ordinador portàtil que farà els efectes del terminal del facultatiu amb la WFP instal·lada. Per a les funcions del terminal mòbil empraré un emulador d'ARMV4I BSP per a Windows CE 5.0 o similar.

L'entorn de desenvolupament requerirà de:

- ✓ Ordinador Intel Core i5-2500K 3.30GHz i 8 GB de memòria RAM (client i servidor)
- ✓ Ordinador portàtil Acer Aspire 3810T Intel Core Duo 1.4GHz i 4 GB de memòria RAM (client)
- ✓ Sistema operatiu Microsoft Windows 7 Professional (64b)
- ✓ Microsoft Visual Studio 2010 (Visual C#, WPF, WCF)

- ✓ Microsoft Office Visio i Project

5. Propostes d'activitats i cronograma.

Respecte al desenvolupament de les fites a realitzar s'adjunta diagrama de Gant , fent els següents aclariments. S'ha reservat un espai diari per a la realització de l'aprenentatge de les tècniques per a consolidar coneixements d'aquesta plataforma. Com a conseqüència i donada la realització simultània del projecte sobre la base del coneixement adquirit a Enginyeria del Programari i Bases de Dades, és durant la PAC2 que s'aprofitarà un temps més significatiu, aproximat de 1.5 hores diàries, al seu estudi i 1 hora per al desenvolupament de cadascú de la resta d'apartats.

S'han inclòs els caps de setmana, donat que per raons laborals la major part del treball es desenvoluparà durant aquests períodes. A més, es considera durant alguna part del projecte un temps més prudencial per possibles imprevistos

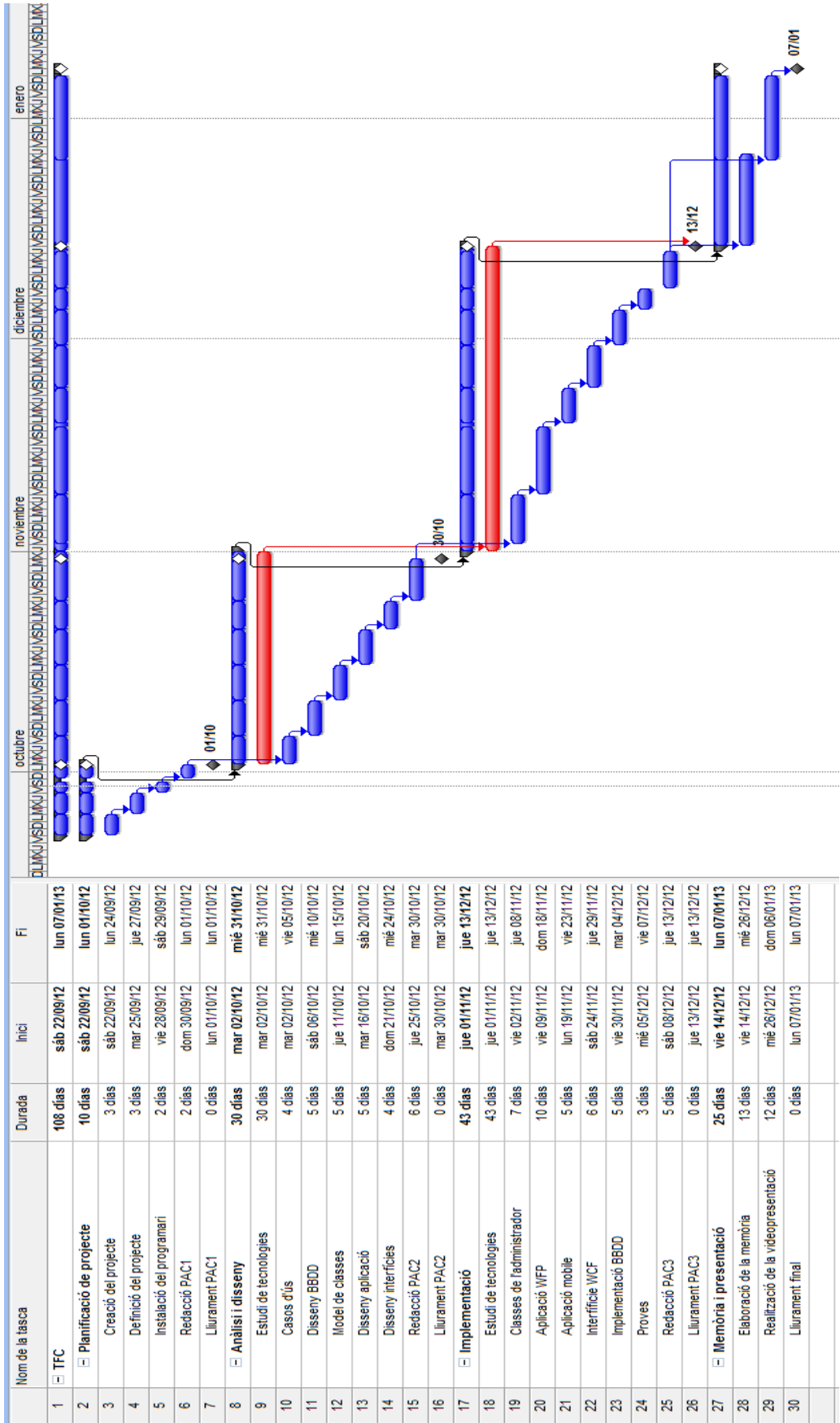
El risc inherent és la sobrecàrrega per motius de treball, conciliació de vida familiar i la manca de coneixements òptims de la plataforma que condiciona un aprenentatge simultani de l'aplicació, amb el cost temporal per al seu desenvolupament.

6. Anàlisi de l'estimació econòmica. Retorn de la inversió esperada.

El treball desenvolupat durant el següent projecte té una finalitat de suport sense ànim lucratiu per a professionals sanitaris involucrats en el tractament de pacients amb epilèpsia. En un entorn real, és factible l'assimilació de costos per la indústria farmacéutica que pot oferir, a més a més, el suport logístic. Encara que l'anàlisi pormenoritzat del projecte reduiria la financiació (obtenció d'associacions empíriques sense imposicions de primera teràpia que poden superar els fàrmacs de marca).

D'altra banda, l'adequació de la teràpia farmacològica i la disponibilitat d'associacions sinèrgiques pot reduir costos d'hospitalització i redundar en un increment en la qualitat de vida dels pacients.

Diagrama de Gantt



7. Requeriments funcionals i no funcionals.

7.1 Requeriments funcionals.

L'aplicació per a l'assessorament en el diagnòstic i tractament de pacients amb epilepsia (a partir d'ara, EpilDuo) té com a objectiu establir el tractament òptim dels malalts epilèptics en funció de l'experiència acumulada, i, sobretot, les associacions de FAEs més adients per aquells amb epilepsia refractària, facilitant al metge el seu diagnòstic i tractament més acurats en funció de paràmetres clínics (en particular, del diagnòstic, freqüència i característiques de les crisis, tractaments previs i comorbiditat⁴) i paraclíncics (resultats de la RM cerebral, EEG i LCR).

D'altra banda afegeix la possibilitat de realitzar una assistència ràpida al pacient que pateix una exacerbació inusual del nombre de crisis epilèptiques, mitjançant un sistema d'alertes per mòbil.

A més, el disseny de l'aplicatiu en el paradigma de la programació orientada a objectes (en el cas de C#, orientat a components), la capacitat multicapa del framework .NET, la directa interpretació entre WPF i les interfícies, i el propi disseny de les entitats, fa que sigui altament escalable per afegir més endavant funcionalitats addicionals, incloent-hi la possibilitat futura de mòduls de traducció estandarditzats per a la migració d'informació per missatgeria de dades HL7 (Health Level 7)⁵ cap a un sistema d'història clínica, del qual ja hi són dotats la majoria dels hospitals. Amb aquesta darrera finalitat, els símptomes i anotacions clíniques enregistrades a l'aplicació quedarien directament reflectits a la història clínica electrònica del centre, reduint la necessitat d'introduir novament dades significatives i temps de treball administratiu.

7.1.1. Definició d'usuaris.

L'aplicació té com a actors tres tipus d'usuari:

- Pacient: es tracta de pacients amb epilepsia que han estat registrats al sistema durant la primera visita per metges validats. En aquest moment, se'ls hi proporciona un identificatiu i contrasenya. Aquests pacients només tenen accés a un servei de registre d'alertes mitjançant el qual notifiquen l'aparició de noves crisis i les raons probables de la seva aparició.⁶
- Neuròleg: els facultatius amb accés al programari tenen la possibilitat d'enregistrar les dades des d'una aplicació. Per raons legals el sistema està implantat sobre una xarxa local, si bé en un futur es considera la seva instal·lació a un ordinador ubicat a distància de la base de dades. Aquesta versió futura permetria la centralització de la informació i la descentralització dels recursos, admetent més d'un hospital o consulta, fent ús de WCF.
- Administrador: té com a funció la gestió d'usuaris i permisos. Si bé és el neuròleg qui introdueix les dades de filiació, generant l'arxiu del pacient, durant la primera visita, els permisos per accedir a l'aplicatiu i certes dades de filiació (adreça, nom d'usuari i

⁴ La comorbiditat, el patiment d'altres malalties que no pas aquella de què es tracta, pot condicionar que un FAE sigui contraindicat (fenitoïna en un cardiòpata) o recomanat (topiramata o valproat en un pacient amb migranya).

⁵ HL7 es una autoritat global (hi treballen més de 40 països) per al desenvolupament d'estàndards per a la interoperabilitat d'aplicacions mèdiques de diferents productors [http://en.wikipedia.org/wiki/Health_Level_7]; darrer accés 10/04/2012].

⁶ La interfície mòbil proporciona un petit ventall de possibilitats de descompensació com, per exemple, problemes de fotoestimulació i consum d'alcohol. El pacient pot registrar un comentari breu sobre el que ha passat per aclarir aspectes que no queden registrats, donada la brevetat del formulari.

GESTIÓ RACIONAL DEL TRACTAMENT FARMACOLÒGIC DE PACIENTS AMB EPILÈPSIA

contrasenya) són proporcionats per l'administrador; malgrat tot, es planteja que més endavant un administratiu pugui proporcionar el nom d'usuari i la contrasenya; per aquest motiu s'introdueix un nivell de prioritat a cada usuari⁷. A més, s'encarrega de la còpia de la base de dades del sistema. Els metges podran, no obstant, donar els permisos corresponents als pacients perquè puguin accedir al sistema d>alertes. Aquest fet ha acomplexat el disseny. Considerant la pluralitat de membres i la sensibilitat de les dades, per tal d'evitar una mala gestió potencial, s'ha decidit limitar l'accés com a administrador, encara que aquest rol pot estar desenvolupat per un facultatiu. Aquests requisits es poden avaluar no com a potencialitats del programari sinó dels requisits no funcionals. No obstant, depenent del temps disponible, es pot considerar avaluar aquests requeriments com a funcionals, incloent-los com a funcionalitats de l'aplicació.

7.1.2. Requeriments específics del neuròleg.

Els requeriments dels facultatius són:

- Registre del pacient. El facultatiu quan registra al pacient ha d'introduir les dades de filiació mínimes: nom, cognoms, data de naixement, adreça i telèfon. La resta de variables permeten localitzar i identificar clarament al pacient. S'ha establert com a identificatiu del pacient el DNI, en comptes del número d'història clínica. Aquesta decisió que pot implicar certes dificultats per a l'explotació HL7, permetrà que diferents centres hospitalaris puguin compartir informació.⁸ A més, la primera visita del pacient suposa la seva introducció al sistema, plantejant-nos diferents opcions:
 - registrar les diferents recidives del pacient (en aquest sentit, el sistema permet la introducció de dades de forma retrospectiva; el sistema d>alertes de mòbil té la limitació de la disponibilitat de capacitació i material àdhuc per als pacients: molts d'ells poden acudir a la consulta amb un diari de crisis dels darrers sis mesos⁹), establint la seva simptomatologia i, consegüentment, si s'ha produït alguna modificació respecte al tractament previ.
 - registrar les diferents exploracions complementàries:
 - registrar els estudis de ressonància magnètica, indicant el tipus, la data i les troballes més rellevants per al diagnòstic. En aquest sentit, és important destacar la recollida de variables que permetin avaluar el risc d'epilèpsia refractària (displàsia cortical, heterotòpia en banda, esclerosis messial del lòbul temporal, ...), en particular, de potencials indicacions quirúrgiques.
 - registrar els estudis d'electroencefalografia, indicant la data de realització, tipus d'estudi (estàndard, privació de son, provocació, holter-EEG, video-monitorització), si estan alterats o no i un comentari per introduir les troballes més significatives a títol descriptiu¹⁰.

⁷ Es defineixen tres nivells: 1 o administrador: té accés a totes les funcionalitats crítiques de l'aplicació (ja s'ha comentat que aquest càrrec és ocupat per un metge); 2 o metge, amb accés a les dades clíniques i capacitat per enregistrar pacients i 5 o pacient que només podrà accedir a l'aplicació per a mòbil.

⁸ No és inhabitual que un pacient d'una mateixa comunitat hi sigui enregistrar al sistema de dos o més hospitals amb números d'històries clíniques diferents, donat el registre individualitzat de cada centre.

⁹ De fet, durant la primera visita es fa necessari, abans de realitzar qualsevol modificació, conèixer la situació basal del control de crisis, és a dir, el nombre de crisis presentat durant els darrers sis mesos. Aquest nombre ens permetrà establir l'eficàcia del tractament.

¹⁰ D'entrada, donada la manca de consens respecte a certes troballes i la complexitat que poden adquirir aquestes, no es pot fer una llista pormenoritzada sense evitar complicar la introducció de dades. A més, el tractament lògic d'algunes d'aquestes dades s'hauria de fer amb cautela. Per tant, inicialment no es pormenoritzarà l'anàlisi de l'EEG.

GESTIÓ RACIONAL DEL TRACTAMENT FARMACOLÒGIC DE PACIENTS AMB EPILÈPSIA

- registrar les dades del líquid cefaloraquidi (LCR) indicant les seves dades fonamentals (cel·lularitat, glucosa, proteïnes, albúmina en LCR, i positivat per a herpes, tuberculosi, citomegalovirus, toxoplasma, sífilis, VIH)

Una vegada enregistrat un pacient, el sistema assessora sobre el diagnòstic probable i proposa els tractaments més òptims segons el perfil d'activitat de la malaltia, ajudant al clínic en la seva elecció. L'aplicatiu proporciona les associacions més adequades en funció de les corbes isobologràfiques disponibles, o bé amb l'experiència acumulada, calculant en qualsevol cas el cost, enunciant potencials interaccions i avaluant comorbiditat. En qualsevol cas, indica si la proposició d'associació és teòrica o experiencial. No obstant, el sistema no decideix pel metge quin és el tractament més idoni, sinó que és aquest qui determina la modificació final del tractament, la qual, per tant, no és automàtica.

- Modificar un pacient. Amb la identificació del pacient amb el seu nom o identificador (DNI), l'aplicació proporciona un resum de la seva situació actual i permet introduir noves crisis o el registre de noves exploracions complementàries. Novament, en finalitzar la introducció de dades, el metge pot decidir modificar el tractament o introduir una associació, amb les consideracions indicades (*vide supra*). Per últim, el metge podrà modificar la tipologia diagnòstica si no hi està d'acord i decidir la propera visita.
- Avaluar les alarmes registrades. El metge pot decidir al començament de l'aplicació la revisió d'alarmes rebudes pel sistema. En aquest cas, ha de seleccionar individualment cada pacient i fer les modificacions adients avaluant si desitja nova visita.

7.2. Requeriments no funcionals.

Com a administrador de l'aplicació s'ha de poder gestionar els permisos de l'aplicació per tal d'evitar l'accés a persones no autoritzades i poder realitzar una còpia de la base de dades, així com la seva reinstal·lació. Per tant, l'accés a les dades de l'aplicació ha d'ésser mitjançant autorització. L'accés de pacient i facultatiu serà autènticat mitjançant contrasenya i identificatiu establerts prèviament. Aquesta contrasenya s'haurà de modificar cada tres mesos.

A més, el pacient accedirà a l'aplicació des de qualsevol mòbil amb SO Windows Phone 7.1 mitjançant aplicatiu *ad hoc*.

L'aplicació haurà de funcionar sota els sistemes operatius Windows XP, Vista i Windows 7.

Per últim, el sistema proporcionarà una interfície intuïtiva i fàcil d'emprar per als usuaris (metges i pacients), acompanyant-ne de manuals que expliquin la seva instal·lació i funcionament.

Opcionalment, l'aplicació hauria d'ésser examinada pels serveis jurídics del centre hospitalari per verificar l'acompliment de la legislació actual sobre protecció de dades.

8. Diagrama de casos d'ús.

En l'especificació dels casos d'ús disposem d'un cas d'ús (*Autenticació*) comú per tots tres actors (metge, pacient i administrador) i necessari per a l'accés a l'aplicació donada la sensibilitat de les seves dades (es tracta d'informació confidencial de caràcter mèdic, encara que l'objectiu inicial i bàsic, malgrat la potencial escalabilitat del disseny de l'aplicació, sigui l'assessorament dels professionals envers el tractament i diagnòstic d'un pacient concret). La resta de casos s'agrupen pels actors¹¹ i resten esquemàticament representats així:

¹¹ Hi ha la possibilitat d'afegir un tercer element, una infermera o auxiliar administratiu, per a realitzar cada matí la lectura d>alertes generada pel sistema i alimentada per la notificació de potencials crisis pels pacients.

GESTIÓ RACIONAL DEL TRACTAMENT FARMACOLÒGIC DE PACIENTS AMB EPILÈPSIA

És evident la interrelació entre els diferents casos d'ús per les seves invocacions recíproques i on els principals elements fan referència a l'avaluació del diagnòstic i tractament.

D'altra banda, s'han definit les funcions de l'administrador malgrat que aquestes es podrien considerar com a requisits no funcionals, essent obligat igualment a la seva autenticació dintre del sistema. Aquesta opció augmenta la senzillesa i escalabilitat de l'aplicació. En una segona fase es podria considerar la introducció dels diferents FAEs mitjançant el propi aplicatiu, evitant la necessitat de realitzar una reinstal·lació del programari. Així, les dades dels fàrmacs es podrien actualitzar en calent, sense interrompre l'activitat del sistema. Tenint en compte, aquesta possibilitat, s'ha fet el disseny de classes, cridant *Terapia* les dades dels antiepilèptics des de la base de dades.

A continuació es descriuen cadascú dels casos d'ús.

8.1. Cas d'ús comú per a tots els actors: Validació de l'usuari

Cas d'ús	Autenticació
Descripció	Validació de l'usuari en el sistema
Actors	Neuròleg, pacient, administrador
Precondició	L'usuari ha estat registrat pel sistema
Postcondició	L'usuari accedeix al sistema
Procés normal	<ol style="list-style-type: none"> 1. L'usuari introdueix la seva clau i contrasenya 2. L'usuari accedeix al sistema
Alternatives de procés	Si la clau i/o la contrasenya són incorrectes l'aplicació dona un missatge d'error i no s'accedeix al sistema

8.2. Casos d'ús per als pacients.

Els pacients com a usuaris del sistema tenen accés a una aplicació mòbil molt senzilla que està representada per dos casos d'ús:

Cas d'ús	NotificarCrisi
Descripció	Notificació pel pacient d'una potencial nova crisi epilèptica
Actors	Pacient
Precondició	El pacient ha estat autenticat i enregirat al sistema
Postcondició	Es genera una alerta
Procés normal	<ol style="list-style-type: none"> 1.El pacient activa l'aplicació per enregistrar una nova crisi des del mòbil 2.Cas d'ús d'autenticació 3.L'usuari registra la data de la crisi, la seva simptomatologia i possibles desencadenants si n'hi han. 4.El sistema crida al cas d'ús Generar Alerta
Alternatives de procés	Cap

Cas d'ús	GenerarAlerta
Descripció	Registrar una potencial nova crisi epilèptica al sistema
Actors	Pacient
Precondició	El pacient ha estat autenticat i registrat al sistema i ha notificat una crisi no avaluada prèviament
Postcondició	Es genera una alerta
Procés normal	1.El sistema genera una alerta que es registra en la base de dades (taula Alertes) com a no avaluada amb la data de la seva sol·licitud
Alternatives de procés	Cap

Per motius de claredat i davant la possibilitat futura que NotificarCrisi estableixi certs ítems que actuïn com a filtre discriminador de la seva existència (seudocrisi) i que en GenerarAlerta es pugui afegir la possibilitat de remetre per correu electrònic al seu metge responsable la sol·licitud d'avaluació en funció de paràmetres individualitzats (freqüència tolerable abans de generar crisis, tipus de crisis, desencadenats obvis presents), s'ha decidit generar dos casos d'ús separats. És obvi que donada la seva senzillesa es podrien resumir tots dos casos d'ús en el primer.

8.3. Casos d'ús per als metges.

Es detallen a continuació els casos d'ús per als metges:

Cas d'ús	RegistrarPacient
Descripció	Registrar un nou pacient al sistema
Actors	Metge
Precondició	El pacient no existeix al sistema
Postcondició	El pacient és registrat al sistema
Procés normal	<ol style="list-style-type: none"> 1.El metge selecciona l'opció Registrar nou pacient 2.Introdueix les dades de filiació del pacient 3. Introdueix les dades clíniques del pacient 4. Introdueix les exploracions complementàries pertinents (IRM, EEG i LCR) 5. Establir el nivell de tolerància en funció del tipus i freqüència de crisis prèvia¹² 5. El sistema crida al cas d'ús AvaluarDiagnòstic i al cas d'ús ModificarTractament
Alternatives de procés	En cas que el pacient ja existeixi l'aplicatiu genera un missatge d'error i retorna a GestióDePacients ¹³

¹² S'estableix quina reducció estimada de crisis és desitjable. Si es posa automàtic la reducció ha d'ésser >25% de les crisis prèvies. Aquest valor no està consensuat a la literatura.

GESTIÓ RACIONAL DEL TRACTAMENT FARMACOLÒGIC DE PACIENTS AMB EPILÈPSIA

Cas d'ús	ConsultarAlerta
Descripció	Revisar l'existència de crisis que hagin notificat els propis pacients
Actors	Metge
Precondició	Ha d'haver una alerta enregistrada
Postcondició	L'alerta atesa és eliminada
Procés normal	<ol style="list-style-type: none"> 1. El sistema genera la llista amb el registre d'alarmes 2. L'usuari selecciona una alarma que pot editar, eliminar o be crear una de nova
Alternatives de procés	Cap

Cas d'ús	ModificarPacient
Descripció	Actualitza el registre del pacient amb els canvis evolutius respecte al nombre de crisis, proves complementàries efectuades, diagnòstic i tractament
Actors	Metge
Precondició	El pacient ha d'estar registrat al sistema
Postcondició	Actualització de les dades del pacient, així com del seu diagnòstic i tractament
Procés normal	<ol style="list-style-type: none"> 1. L'usuari pot actualitzar les dades del pacient <ol style="list-style-type: none"> 1a. actualitzar les dades de filiació del pacient 1b. registrar una nova IRM cerebral 1c. registrar un nou EEG 1d. registrar un nou LCR 2. Considerar modificar nivell de tolerància en funció de l'evolució del pacient 2. Es pot modificar el diagnòstic fent crida al cas d'ús AvaluarDiagnòstic 3. Cridar al cas d'ús ModificarTractament <p>Les dades són tractades en bloc una vegada acceptats els canvis pel pacient</p>
Alternatives de procés	En cas que el pacient no estigui enregistrat, el sistema genera un missatge d'error i crida al cas d'ús CrearPacient

Cas d'ús	AvaluarDiagnòstic
Descripció	Opció per generar o modificar el diagnòstic de la patologia
Actors	Metge
Precondició	El pacient està enregistrat al sistema

¹³ Pàgina inicial de l'aplicació després de l'autenticació amb dos opcions: registrar nous pacients i modificar registre de pacients, al temps que proporciona les alertes generades. No he considerat aquest preliminar com un cas d'ús per la seva implementació gairebé directa.

<p>Postcondició Procés normal</p>	<p>El pacient té un diagnòstic assignat</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 Avaluació de les característiques clíniques del pacient, en funció de l'edat d'inici dels primers símptomes 2 Avaluació dels resultats de l'EEG (versió futura) 3 Avaluació dels resultats de la IRM cerebral 4 Plantejar alternatives diagnòstiques si s'escau (versió futura) 5 Validació del diagnòstic pel metge 6 Actualitzar l'estat de la patologia del pacient a la base de dades 7. Valorar les alertes generades i crisis epilèptiques registrades per avaluar canvis en el tractament (cridar al cas d'ús modificarTractament)
<p>Alternatives de procés</p>	<p>Cap.</p>

<p>Cas d'ús</p>	<p>ModificarTractament</p>
<p>Descripció</p>	<p>Proposar el/els tractament/s adients per les característiques clíniques, tractament previ i evolució del pacient</p>
<p>Actors</p>	<p>Metge</p>
<p>Precondició</p>	<p>El pacient està enregistrat al sistema i està diagnosticat</p>
<p>Postcondició Procés normal</p>	<p>El pacient té un tractament assignat</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 El programa reporta el tractament actual 2 Sol·licita la introducció d'efectes secundaris i avalua potencials causes de desencadenament de les crisis, així com el canvi de freqüència de les crisis. Si hi ha resposta subòptima segons nivell de tolerància (individualitzada en cada pacient (<i>vide supra</i>)), comorbiditat i fàrmacs assajats <ol style="list-style-type: none"> 2a. Si no s'ha arribat a dosis màxima i potencial modificació de nivells terapèutics (el FAE es troba dintre dels marges de dosis recomanades) es proposa increment de dosi (25%) 2b. Si el fàrmac es troba a dosis màximes recomanades es recomana canvi de tractament cridant al cas d'ús AvaluarTractament Si la resposta es òptima: <ol style="list-style-type: none"> 2c. No modificar tractament i registrar al sistema si ≥ 2 FAEs l'associació com a favorable 3 El sistema fa la proposta de tractament 4 El metge introdueix el tractament que considera pertinent validant o no el

tractament proposat

Cas d'ús	RegistrarIRM
Descripció	Registrar una IRM del pacient al seu registre
Actors	Metge
Precondició	El pacient està enregistrat al sistema
Postcondició	La IRM és registrada en la taula del pacient
Procés normal	<ol style="list-style-type: none"> 1 El programa sol·licita la data de realització i tipus de IRM que es vol registrar 2 El programa sol·licita una sèrie d'ítems sobre la IRM cerebral 3 Es registren els resultats a la base de dades (Taula IRM) 4. En cas que la IRM sigui patològica, el diagnòstic d'epilèpsia idiopàtic o generalitzada genera un missatge d'alerta recomanant revisar el diagnòstic
Alternatives de procés	Cap

Cas d'ús	RegistrarLCR
Descripció	Registrar els resultats obtinguts de l'anàlisi del LCR d'una punció lumbar al registre del pacient
Actors	Metge
Precondició	El pacient està enregistrat al sistema
Postcondició	El LCR és registrat en la taula del pacient
Procés normal	<ol style="list-style-type: none"> 1 El programa sol·licita la data de realització 2 El programa sol·licita una sèrie d'ítems sobre la PL 3 Es registren els resultats a la base de dades (Taula LCR) 4 El programa crida al cas d'ús AvaluarDiagnostic
Alternatives de procés	Cap

Cas d'ús	RegistrarEEG
Descripció	Registrar un EEG del pacient al seu registre
Actors	Metge
Precondició	El pacient està enregistrat al sistema
Postcondició	El EEG és registrat en la base de dades (taula Pacient)
Procés normal	<ol style="list-style-type: none"> 1 El programa sol·licita la data de realització i tipus de EEG que es vol registrar (estàndard, en privació de son, holter-EEG, monitorització perllongada, video-EEG) 2 El programa sol·licita si el EEG està alterat 3 Es pot introduir una petita anotació

GESTIÓ RACIONAL DEL TRACTAMENT FARMACOLÒGIC DE PACIENTS AMB EPILÈPSIA

Alternatives de procés	sobre els resultats 4. Es registren els resultats a la base de dades (Taula PE)
	Cap

Cas d'ús	AvaluarTractament
Descripció	Avaluació amb les dades disponibles de les opcions terapèutiques més raonables
Actors	Metge
Precondició	El pacient ha estat enregistrat al sistema i tenir un diagnòstic
Postcondició	S'estableix la teràpia més adient
Procés normal	1 Determinar els FAEs emprats amb anterioritat 2a Avaluar monoteràpia si ≤ 2 FAEs previs establint les opcions disponibles en funció de diagnòstic i comorbiditat 2b Plantejar politeràpia si ≥ 3 FAEs previs o politeràpia cridant al cas d'ús GestioDeTractamentDual 3 cridar al cas d'ús PropostaDeTractament
Alternatives de procés	Cap

Cas d'ús	GestioDeTractamentDual
Descripció	Facilitar l'elecció de teràpia mixta més òptima al professional
Actors	Metge
Precondició	El pacient ha estat enregistrat al sistema i tenir un diagnòstic i tractaments previs
Postcondició	S'estableix la idoneïtat del tractament
Procés normal	1 El sistema en funció dels resultats de la seva base de dades o del registre isobologràfic, depenent de l'experiència acumulada ¹⁴ , així com del fàrmac primari per a l'associació, estableix quina és la millor opció concomitant. 2 L'usuari selecciona l'opció que creu més adient entre les ofertes pel sistema 3 Es crida al cas d'ús PropostaDeTractament
Alternatives de procés	Cap

Cas d'ús	PropostaDeTractament
Descripció	Avaluació amb les dades disponibles de les opcions terapèutiques més raonables
Actors	Metge

¹⁴ Per començar a iniciar comparacions, el nombre d'associacions sinèrgiques es valoraran arbitràriament a partir de cinc, per establir una certa experiència.

Precondició	El pacient ha estat enregistrat al sistema i tenir un diagnòstic i tractament potencial
Postcondició Procés normal	Es registra el nou tractament a la base de dades 1 El sistema proporciona informació per ajustar el tractament (sol·licitar analítica, revisió oftalmològica, ...) i documentació sobre el FAE 2 Si l'usuari està d'acord l'aplicació permet imprimir la pauta de titulació 3 El metge decideix la validació de la proposta o una proposta pròpia ¹⁵ 4 Es registra el tractament pautat a la base de dades del pacient
Alternatives de procés	Cap

Hi han unes limitacions d'ús explicitades i comentades en el manual d'usuari, donant explicacions al respecte. A més, s'ha desenvolupat la taula **Therapy** amb els tres fàrmacs potencials d'administració sense referir una taula addicional que podria facilitar el seu disseny (i, sobretot, la seva implementació), podent haver estat, respectivament, **Therapy** and **TherapyDrug**¹⁶. Aquesta taula, únicament requeriria tres ítems però podria ésser fàcilment escalable. Malgrat tot, com es comenta al manual d'usuari, l'objectiu del programari és assessorar i aprendre de pacients amb epilèpsia refractària amb un màxim de tres fàrmacs.¹⁷ Si incloem els pacients amb epilèpsia refractària amb un nombre elevat de fàrmacs la "usabilitat" augmenta però a expenses de reduir la seva capacitat de calcular associacions realment favorables. Aquest sacrifici ha suposat una implementació més complexa en l'elecció dels fàrmacs i la clarificació de la capa de dades (per aquest motiu, s'ha emprat DA en comptes de l'habitual DAL i les clàssiques interfícies d'afegir, extreure i modificar una taula).

La raó per la qual se han introduït els casos d'ús de les diferents exploracions complementàries es per incrementar l'escalabilitat. En concret, per refinar amb caràcter prospectiu el programari en l'assessorament del diagnòstic pel que fa al *state-of-art* dels criteris futurs, donat el reforç d'aquestes proves per definir les síndromes epilèptiques i l'epilèpsia simptomàtica de l'EEG i la IRM cerebral.

9. Diagrama d'arquitectura.

L'arquitectura física del projecte és del tipus client-servidor. En efecte, el centre hospitalari disposa de terminals de treball per a la Unitat de Neurologia on s'ha instal·lat l'aplicació client, tenint en compte que des de qualsevol terminal es pot instal·lar l'aplicació. Al servidor resideix la base de dades, les classes de WPF i les classes de servei en C# (Gestio de Tractament i Avaluar Tractament). Per tant, des de qualsevol terminal es pot accedir potencialment a l'aplicació. L'administrador pot modificar els accessos des de WPF.

Respecte a l'arquitectura lògica de l'aplicació, el model conceptual s'assimila a tres capes:

¹⁵ El sistema registrarà la manca de consistència externa (entre el metge prescriptor i la/es proposta/es de l'aplicatiu com una variable interna de qualitat. No té efectes a nivell de l'aplicació però el seu registre pot permetre afinar la concordança en futures versions.

¹⁶ Diferenciar de *Drug* (fàrmac)

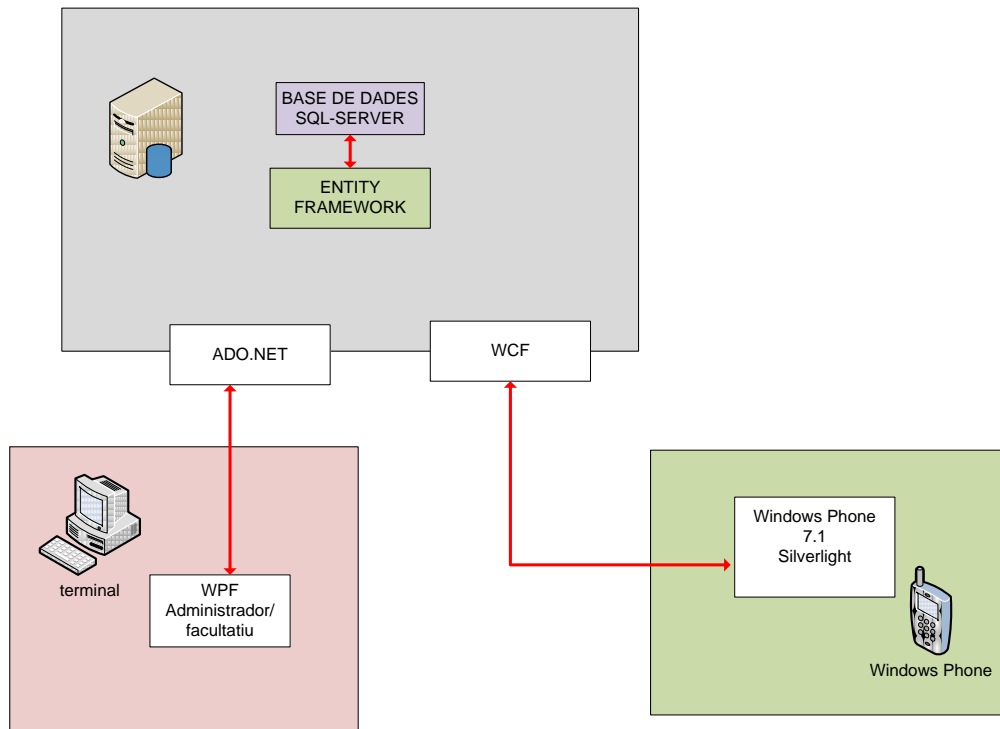
¹⁷ Hi ha un petit grup de pacients amb epilèpsia refractària amb més de tres fàrmacs malgrat l'escassa milloria addicional, per la qual cosa es considera mala praxi. Aquesta està condicionada molt habitualment per la dificultat de treure un fàrmac ja afegit del que desconexem el seu benefici potencial.

GESTIÓ RACIONAL DEL TRACTAMENT FARMACOLÒGIC DE PACIENTS AMB EPILÈPSIA

-capa de presentació. Conté els components necessaris per a que l'usuari interactuï amb l'aplicació (classes de vistes WPF per a la interacció gràfica amb l'usuari)

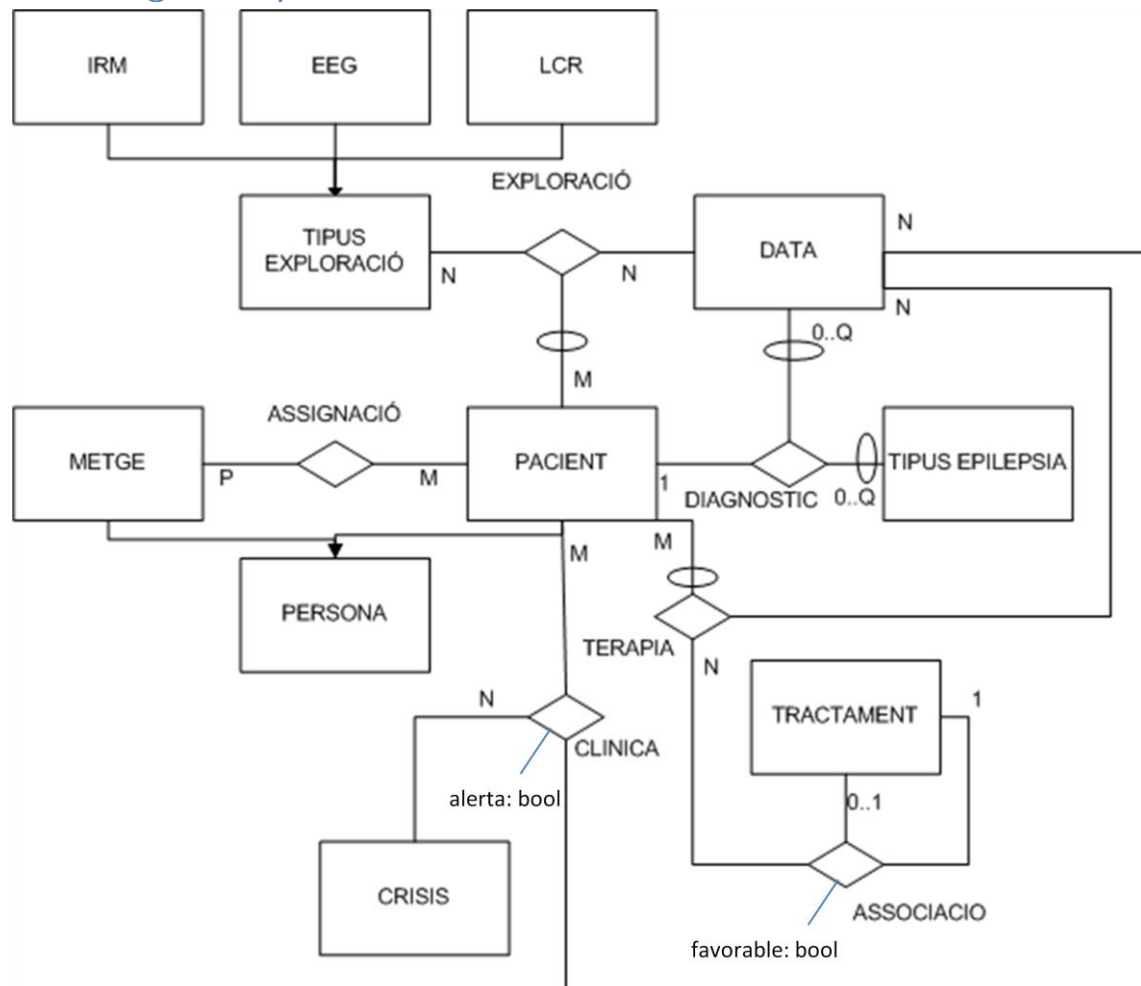
-capa de negoci. Compren la lògica de negoci del sistema. Pel que fa a l'aplicació mòbil es farà ús de Silverlight i WCF per a la comunicació entre l'aplicatiu mòbil i el servidor.

-capa d'accés a dades. La interacció es farà amb Entity Framework i les dades seran contingudes a un gestor de base de dades Microsoft SQL Server 2008 R2.



10. Disseny de la BD. Diagrama E/R.

10.1. Diagrama E/R



Respecte al diagrama es volen fer els següents aclariments.

No és necessari per a enregistrar un usuari que aquest tingui un diagnòstic d'epilèpsia definit inicialment; d'aquí que el tipus d'epilèpsia i la data del diagnòstic siguin opcionals. De vegades, és difícil establir l'edat i diagnòstic a l'entrevista basal (per exemple, en pacients tutelats per fundacions amb retard psicomotor greu on la informació pot ser insuficient).

Per anàlogues raons, no és necessari per generar el registre inicial del pacient disposar de proves diagnòstiques o d'una teràpia. Aquesta possibilitat és freqüent durant la primera entrevista com a conseqüència d'una crisi¹⁸. hagi patit una crisi, tingui diagnòstic o rebi un tractament. D'aquí, el cercle indicat que defineix una *entitat opcional a la interrelació*, malgrat que sigui un objectiu addicional de l'aplicació.

Per últim, la teràpia va lligada a una associació unària o binària d'elements. Actualment, no es recomana l'associació de més de dos fàrmacs perquè no reporta cap benefici addicional. Per aquests motius, s'han establert dos fàrmacs com a màxim i un marcador booleà a la interrelació **Associació**, per establir si l'associació de fàrmacs és favorable. No obstant, s'ha intentat implementar en la versió actual fins a associacions ternàries (avaluació per components binaris). De fet, si al sistema s'introdueixen tres fàrmacs, crearà la relació binària de totes les combinacions possibles o modificarà les preexistents. Inicialment, es va avaluar considerar només l'associació binària més

¹⁸ De fet, per parlar d'epilèpsia es requereixen com a mínim dos crisis epilèptiques en un període superior a 24 hores.

favorable, però això suposava una tautologia: només creixerien les associacions amb l'augment més alt, morint ràpidament aquelles emergents que no podrien gairebé créixer. Això s'evita seleccionant l'usuari el fàrmac

10.2. Model lògic de la base de dades.

Respecte a la base de dades que s'adjunta es fan necessaris dos aclariments. Pel que fa a la taula **Fàrmac**, on es detallen les contraindicacions i indicacions dels diferents tractaments, s'han afegit, per mantenir l'escalabilitat i la introducció de nous productes, tres condicions addicionals a detallar, no descartant modificar la base de dades per introduir nous ítems en el futur, la qual cosa es podria implementar fàcilment modificant la taula sense cap alteració de la resta de la implementació. Des d'aquest punt de vista, s'està valorant la possibilitat d'introduir un nou cas d'ús *AfegirNouTractament*. La seva implementació és directa i el seu actor seria l'Administrador en funció de les recomanacions rebudes per tal d'evitar duplicitats.

Pel que fa a la taula **Alertes**, s'ha fet una adaptació respecte al model E/R per tal de facilitar la seva implementació: en aquell correspon a una característica de la interrelació **Clinica** i aquí genera una taula pròpia.

Respecte a la taula **Teràpia**(*Therapy*¹⁹), s'ha de considerar que al camp *SeizureFrequency* la freqüència de crisis és la present en el moment de la seva creació. Quan es generi una nova teràpia l'increment de crisis es trobarà entre la teràpia anterior i la teràpia actual. *Pacient* guarda també un camp homònim *SeizureFrequency* com a la freqüència actual. Sembla redundant però en el cas del camp de *Pacient* aquesta informació orienta al clínic, sense haver de tornar a realitzar en un moment donat un examen de les darreres teràpies i s'obté de la freqüència de les teràpies prèvies (s'ha de tenir en compte si el pacient ha estat atès a urgències).

Pel que fa a la taula **TipusCrisis**(*EpilepsyType*) s'han establert camps per indicar les teràpies més adients (per omplir) i el tipus de crisis que poden ser contradites per les troballes -en la versió actual- de la IRM (indicant si la epilèpsia és idiopàtica, és a dir, no s'espera que hi pugui resultar secundària a cap tipus de lesió) o bé és parcial (i novament les troballes de neuroimatge puguin contradir en cas de normalitat aquest diagnòstic, llevat que l'epilèpsia sigui idiopàtica).²⁰

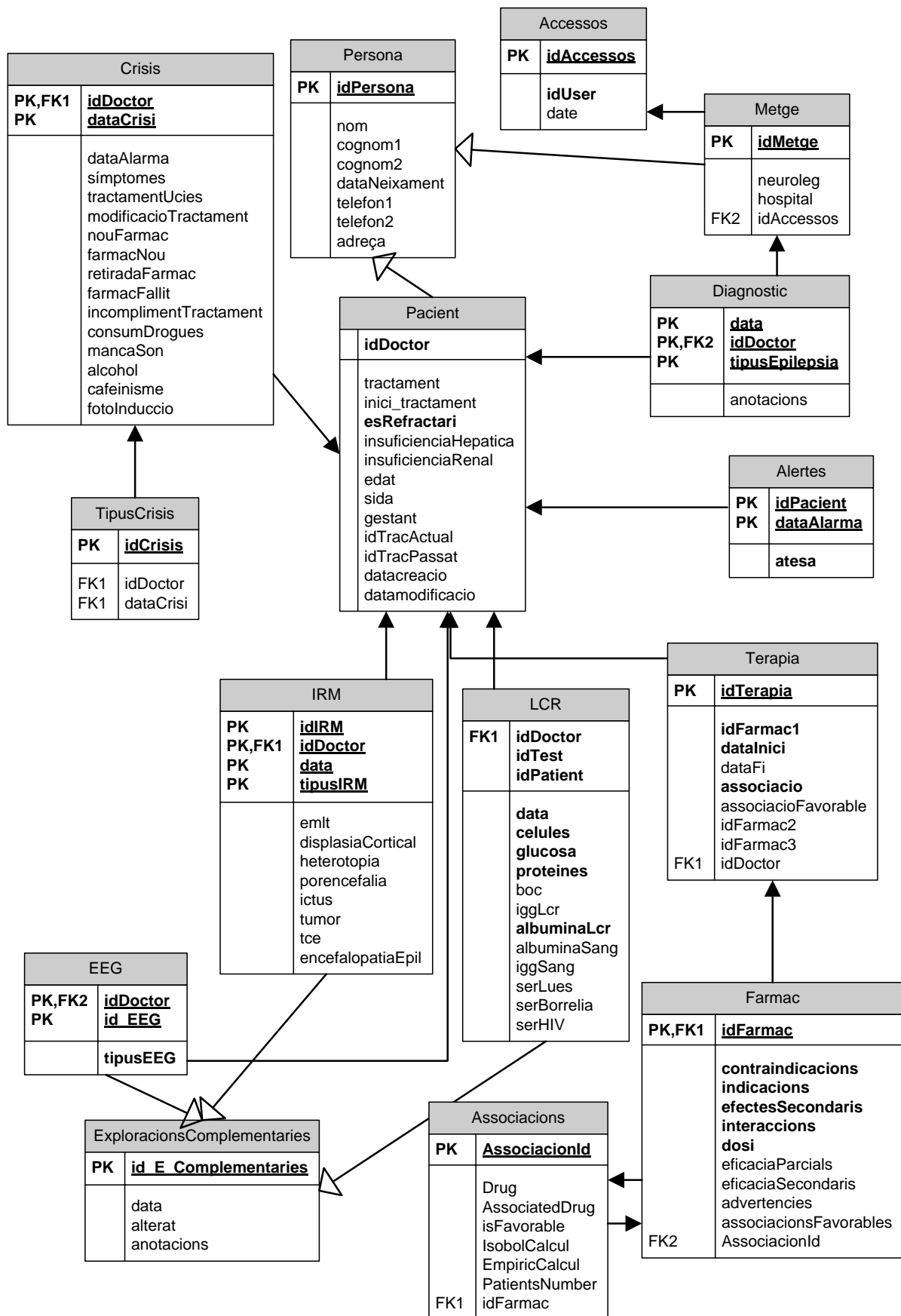
S'ha fet un control d'accés respecte a la implementació original amb una nova taula (*Accessos*) que registra quin usuari ha accedit al sistema i en quin moment, i signant les teràpies validades pel metge que ho ha fet.

El model s'ha definit amb MS Visió 2007, amb PK com a claus primàries i FK com a claus foranes.

¹⁹ En la taula original s'ha decidit transcriure en anglés els camps i noms de taula que s'inclouen, de vegades, entre parèntesi en aquells casos més crítics, mentre que es manté en negreta el disseny original que es discuteix a continuació.

²⁰ En una versió posterior, els ítems dels camps seran majoritàriament llistes, per afavorir la validació i manipulació de les dades i restringir les causes. La recerca dels ítems poden suposar un gran temps atenent al nombre actual de diagnòstics, incloent-hi la categoria inespecífica, fruit de l'escassa sensibilitat de les proves complementàries o d'una mala elecció dels ítems en funció de la seva freqüència.

GESTIÓ RACIONAL DEL TRACTAMENT FARMACOLÒGIC DE PACIENTS AMB EPILÈPSIA

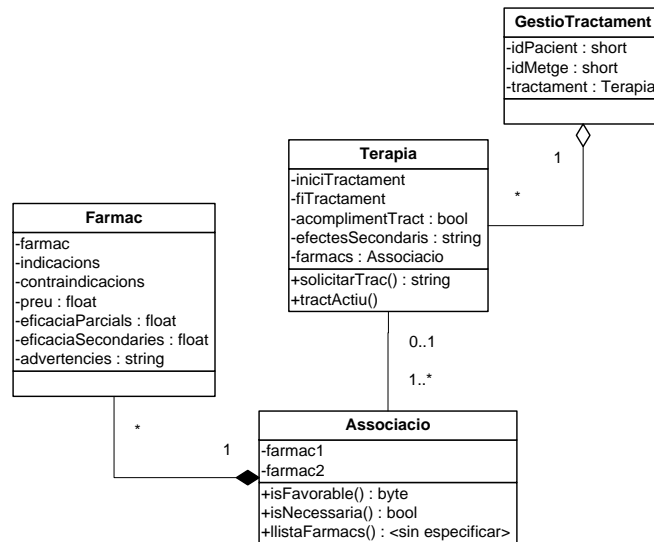


11. Model estàtic de classes.

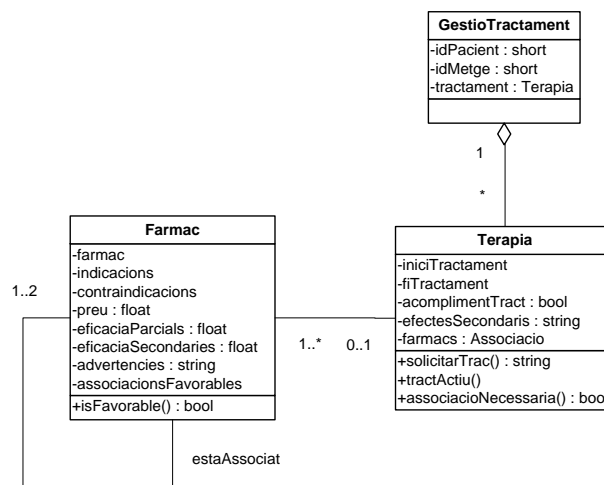
S'ha optat per diferenciar els diferents tipus de tractaments o FAEs actualment disponibles per a l'epilèpsia amb la classe *Farmac*. D'aquesta manera, es facilita la implementació de nous tractaments futurs. De la mateixa manera, no s'han heretat les condicions de cada tractament

GESTIÓ RACIONAL DEL TRACTAMENT FARMACOLÒGIC DE PACIENTS AMB EPILÈPSIA

perquè són diferents en nombre i la seva codificació i desglossament en atributs no és directe. Per raons de claredat ho he fet d'aquesta manera per tal d'evitar acomplexar l'esquema amb un gran nombre d'atributs. No se n'han introduït de tractaments sense recolzament suficient, entenent com a tals aquells que no compleixin els criteris de recomanació de classe I o A.²¹ Per tant, la variable **farmac** és enumerada. En aquest mateix sentit, s'ha escollit la presència d'una classe *Associacions*, per facilitar la implementació. Malgrat tot, es podria haver resolt aquest fragment del model d'una altra manera diferent encara que similar i amb els mateixos resultats (l'obtenció de les associacions més favorables per a un pacient en particular). Així, del model original:



eliminant la classe *Associació*, s'obté:

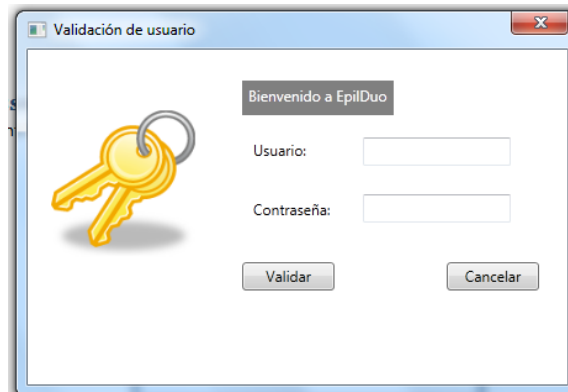


S'han considerat també les variables *EpilepsiaTipus* i *Comorbilitat* com a enumeracions per restringir les opcions i facilitar més endavant la implementació. A més, seran condicionants bàsics en l'elecció del fàrmac antiepilèptic.

²¹ L'evidència científica permet estratificar les recomanacions d'un tractament, seguint el paradigma de la medicina basada en l'evidència. Només aquelles que obtenen un nivell d'evidència I (evidència obtinguda com a mínim d'un assaig ben dissenyat, controlat i aleatoritzat) i un grau de recomanació A (bona evidència científica que suggereix que els beneficis de la intervenció clínica sobrepassen els riscos potencials) segons la U.S. Preventive Services Task Force (U.S. Preventive Services Task Force, 1989), són acceptades per les autoritats reguladores per establir la indicació d'un fàrmac. Per tant, considerant que l'aplicació suposa un suport en les decisions clíniques no sotmeses a subjectivitats, s'han obviat aquells fàrmacs que no compleixin aquests requisits

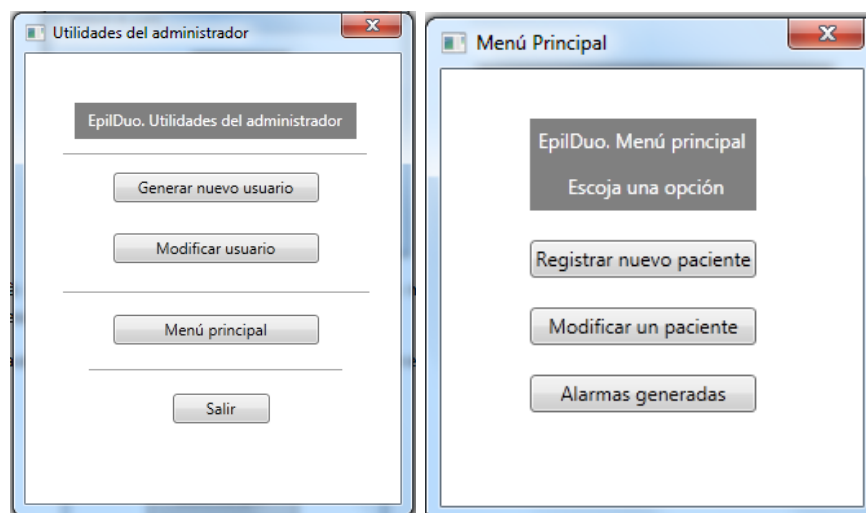
12. Disseny de la interfície d'usuari.

Inicialment l'aplicació ens demanarà la nostra autenticació:



Aquesta finestra serà comuna per a metges i pacients, donada la necessitat d'autenticació, considerant la naturalesa de les dades a manipular i emmagatzemar.

L'aplicació proporciona al neuròleg, després de l'autenticació correcta en el sistema tres opcions:



La selecció Enregistrar un nou pacient ens proporciona les següents dos finestres. En la primera s'estableixen les dades de filiació; la raó d'aquesta finestra és per augmentar en un futur el seu accés a personal administratiu depenent de l'evolució a quelcom més que una eina de recerca i recolçament al tractament i diagnòstic. Des d'aquí es pot enregistrar un pacient o un metge adquirint els seus rols corresponents.

La primera vegada que es registra un pacient el metge decideix el primer tractament i el sistema el registra provisionalment pendent de la seva validació posterior. En aquest moment, és l'actor mèdic qui decideix acceptar la teràpia proposta o bé la modifica però sempre considerant l'escalat. El sistema no permet introduir sobtadament politeràpia sobre una monoteràpia prèvia, sinó s'han esgotat tres fàrmacs diferents.

Per facilitar l'adopció de les teràpies més adients, el sistema sol·licita la freqüència prèvia de tractament i el nivell de tolerància que serviran per calcular el canvi o increment de la freqüència que condicionarà un increment en la dosi o si s'arriba a la dosi màxima un canvi de fàrmac avaluant les associacions més favorables. La comorbiditat i els fàrmacs assajats prèviament permeten reduir ràpidament el conjunt de fàrmacs disponibles.²²

Respecte al diagnòstic, ara és relativament una llista senzilla²³, basada en el pragmatisme terapèutic, més endavant es pot estendre l'aplicatiu a un recull de consens, comentat a la Introducció.

²² Només s'han inclús cinc fàrmacs, els que proporcionen més associacions, amb la idea d'incorporar la resta en una versió molt propera.

²³ Seguint les recomanacions més acceptades de la ILAE (veure la Guia Clínica de la Societat de Neurologia de Catalunya per al tractament de les crisis epilèptiques (

D'altra banda, respecte al comentat nivell de tolerància de la terapèutica, si bé es pot considerar un aspecte controvertit, l'avaluació positiva del tractament depèn de molts factors: edat, treball desenvolupat, estratègies d'afrontament ('*coping*') del pacient, grau de retard psicomotor, comorbiditat associada, grau de refractarietat, nombre de crisis prèvies, etc. Aquest nombre de variables condiona unes expectatives individualitzades. Per aquest motiu, la resposta favorable en cada pacient estarà condicionada al nivell de satisfacció, però sempre suposarà en l'algorisme d'avaluació favorable la necessitat d'una reducció del nombre de crisis, donat que la presència de certs efectes secundaris podria reduir la qualitat de vida en un pacient concret però no pas en un altre amb un major o pitjor nivell de tolerància²⁴. A més, aquest paràmetre no és un marcador fiable de la farmacodinàmia del FAE, que ja ha estat avaluada en condicions controlades i a doble cec en assaigs clínics.

Des d'aquesta mateixa pàgina es poden afegir exploracions complementàries agrupades en tres grans grups: neuroimatge, electroencefalografia (EEG) i líquid cefalorraquidi (LCR). Quan es torna obrir l'aplicatiu es torna a aquesta mateixa pàgina que permet la modificació dels paràmetres esmentats, incloent-hi les dades de filiació. En obrir novament el programa ens sorgirà una alerta respecte al diagnòstic escollit en funció de les exploracions complementàries introduïdes.

²⁴ Aquest algorisme es discutirà en la PAC3, en un apèndix *ad hoc*.

S'ha de recordar que després de tancar aquesta finestra es genera una alerta si resten teràpies pendents de validació.

En aquest cas, es vol detallar com directament i des de la mateixa finestra es pot modificar directament el diagnòstic i el tractament. S'ha de recordar que l'aplicació assessora no pas imposa el diagnòstic i el tractament al clínic. En aquesta finestra el programa enregistra els efectes secundaris que es puguin generar de l'entrevista durant el seguiment. Novament, en funció de l'evolució, en particular si és favorable, es poden modificar els paràmetres d'eficàcia: nivell de tolerància, nombre de crisis mensuals i el període del que es vol fer mitjana.

A més, durant la validació de la teràpia, com es comprovarà més endavant, s'han d'introduir les raons del canvi. En el moment actual només es valoren per comorbiditat, eficàcia i tractament previ, essent un factor negatiu per al canvi l'existència de possibles desencadenants. En aquest sentit el registre de les crisis epilèptiques a través del mòbil emfatitza la recollida de possibles desencadenants.

S'ha decidit fer servir llistes enumerades per facilitar la validació ràpida i evitar per errors de transcripció i grafia la impossibilitat de poder capturar els ítems implicats. L'acció sobre la modificació de tractament (en particular si hi ha hagut un tractament en urgències) capacita verificar modificar el tractament. En aquest cas una alarma ens alerta que s'esborrarà l'activació de les alarmes activades fins el moment de fer la modificació de teràpia:

GESTIÓ RACIONAL DEL TRACTAMENT FARMACOLÒGIC DE PACIENTS AMB EPILÈPSIA

Fecha de nacimiento: [15] Telefono:

Tipologia:

Fecha de inicio:

Frecuencia de crisis:

Aumento durada


Comorbilidad

insuficiencia renal
 insuficiencia hepática
 SIDA
 embarazo

lamotrigina lamotrigina
 levetiracetam levetiracetam

Efectos secundarios:

Advertencia

 Si desea modificar el tratamiento se inactivarán todas las alarmas generadas hasta la fecha de la crisis y regresará a la pantalla de edición del paciente. ¿Está seguro?

La validació de la teràpia ens permet accedir a la següent finestra:

Validación de terapia

EpiDuo. Validación de terapia

Datos de filiación

Nombre: DNI(NIF):

Primer apellido: Email:

Segundo apellido:

Resumen clínica

Frecuencia de crisis: en los últimos meses.

Se ha incrementado la frecuencia de crisis un: %
 (% con desencadenantes sobre el total de crisis)

Diagnóstico:

Nivel de tolerancia:

Comorbilidad:

Terapia actual	Dosis	Pauta
Fármaco 1: <input type="text"/>	<input type="text"/> mg c/	<input type="text"/> horas
Fármaco 2: <input type="text"/>	<input type="text"/> mg c/	<input type="text"/> horas
Fármaco 3: <input type="text"/>	<input type="text"/> mg c/	<input type="text"/> horas

Terapia propuesta:

Fármaco 1: <input type="text"/>	<input type="text"/> mg c/	<input type="text"/> horas
Fármaco 2: <input type="text"/>	<input type="text"/> mg c/	<input type="text"/> horas
Fármaco 3: <input type="text"/>	<input type="text"/> mg c/	<input type="text"/> horas

Establezca los cambios de urgencias

En aquest punt, el programa proporciona els ítems més importants per a calcular la dosi. Alguns els torna a calcular pel nombre de crisis enregistrades com la freqüència i increment, si bé són paràmetres que es poden modificar manualment, tenint en compte que a la pràctica clínica diària és difícil disposar de totes les crisis, en particular, d'aquells pacients, un 30 % aproximadament, que constituïran el grup refractari. La limitació fins a tres fàrmacs està condicionada, com es comentava abans, per la manca d'eficàcia significativa en afegir més de tres fàrmacs. Des d'aquí el sistema proposa i valida la teràpia, acceptant canvis del clínic per activació dels Textbox corresponents (llevat del tractament des d'urgències que evidentment, com a registre retrospectiu és lliure). S'insisteix que és el clínic qui valida, qui decideix realitzar un canvi. Per exemple, si la freqüència de crisi ha augmentat per incompliment terapèutic, motivat per oblit freqüents de la segona presa

GESTIÓ RACIONAL DEL TRACTAMENT FARMACOLÒGIC DE PACIENTS AMB EPILÈPSIA

d'un FAE (que requereix tres dosis diàries) per raons laborals, es pot decidir canviar a un producte amb una cinètica més convenient (per exemple, que només requereixi la pressa d'una o dues dosis per facilitar l'acompliment). En efecte, hi han elements del discurs terapèutic que per imprevisibles o complexes no són fàcilment implementables.

En aquest punt, no es tracta de ressenyar totes les interfícies perquè algunes són de detall, en particular, respecte a les proves paraclíniques (exploracions complementàries). No obstant, i donada la seva importància, es mostra el registre de neuroimatge:

Exploraciones complementarias - Neuroimagen

EpiDuo. Registro de Neuroimagen

Datos de filiación

Nombre: DNI(NIF):

Primer apellido: Email:

Segundo apellido:

Neuroimagen

Tipo de neuroimagen:

Hallazgos:

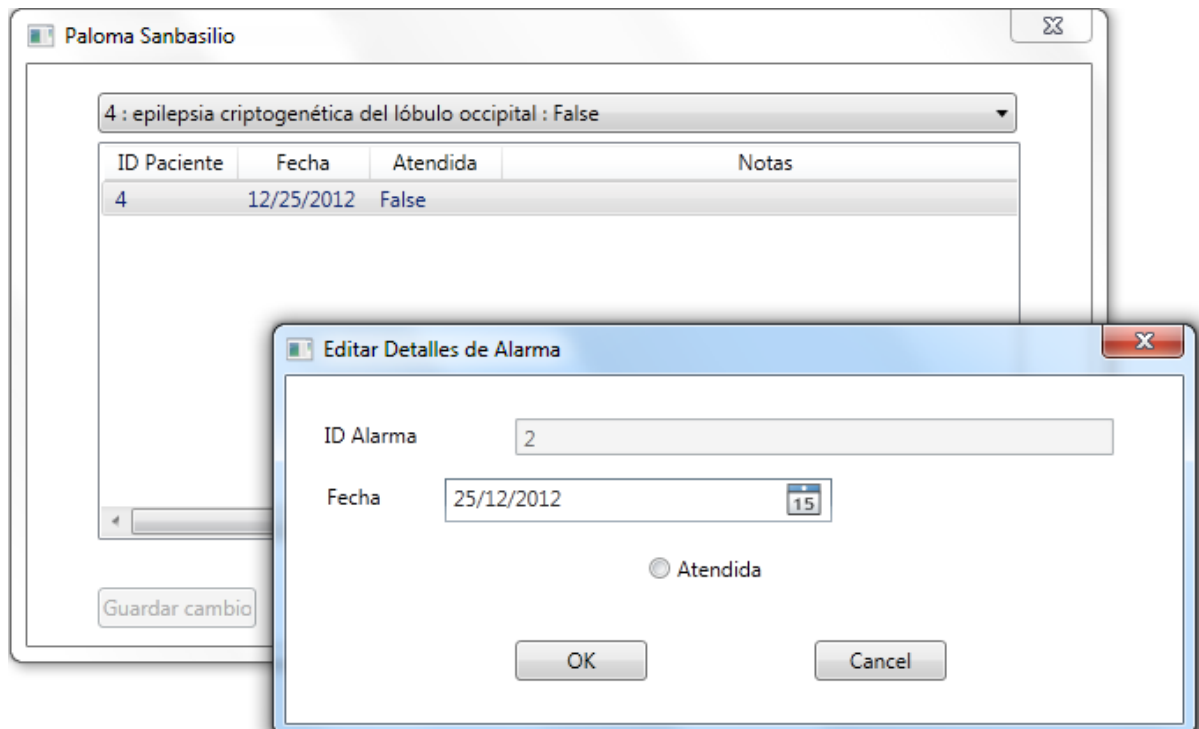
Anormal

S'ha decidit, respecte a l'opció original, no incloure les causes més freqüents d'anomalies (veure la taula IRM al model lògic de base de dades) donada la riquesa nosològica i admetre una descripció oberta. Aquesta finestra dona lloc amb un ítem amb atributs booleans enumerats que permeten examinar el diagnòstic actual com ja s'ha comentat. Si no s'escull normalitat, el programari genera una alerta recomanant modificar l'orientació diagnòstica envers parcial simptomàtica.

De fet, el pacient pot enregistrar les noves crisis mitjançant un aplicatiu mòbil. Després de validar-se al sistema, apareix la següent finestra:



Aquest registre generarà una alarma que és pot revisar mitjançant la tercera opció que proporciona l'aplicació des del inici, després de validar-se l'usuari. Des d'aquí, el neuròleg pot avaluar les alertes generades en funció dels pacients enregistrats (en una propera versió es plantejable només els pacients amb alarmes registrades, considerant la potencial grandària del registre), obtenint una llista editable. També pot generar noves alarmes seleccionant en la llista amb la tecla d'inserció o esborrar una alarma amb la tecla suprimir seleccionada sobre la llista. El nom del pacient apareix a la barra de títol. A la barra del menú desplegable disposem de l'identificador intern del pacient, el tipus de crisi i si la pacient és gestant (màxima prioritat en l'atenció mèdica). Al llistat hi figura la data de registre i si l'alarma ha estat o no atesa (també configurable en el futur perquè surtin només les no ateses)



Com s'ha vist, hem optat per la simplicitat de les dades, amagant la informació que el sistema captura, de cara a implementar noves opcions.

13. Riscos i limitacions del programari.

Els riscos potencials associats al projecte que s'identifiquen en el moment del desenvolupament actual són:

- temps. La manca de temps. Durant la temporalització es va ésser massa rígid i no s'han contemplat imprevistos. Això ha suposat la necessitat d'incrementar forçosament les exigències de temps diàries per tasques acumulades. Això ha suposat un problema més significatiu durant la darrera fase del projecte (implementació), sobretot, perquè lluny de fer una base de dades de pacients epilèptiques s'ha volgut emprar aquestes dades de manera funcional per orientar a la terapèutica i diagnòstic del pacient. Com a conseqüència encara hi han molts detalls de disseny, aprofitant la plataforma WPF a millorar.
- desconeixement de la plataforma, que determina un aprenentatge forçós i accelerat amb les errades habituals d'una programació que pot resultar poc robusta, sobretot, desitjant una aplicació potencialment escalable pel que fa a les possibilitats de classes per a la manipulació de la base de dades i de traducció per a la migració de dades (seguint l'estàndard ja comentat HL7) i per a la integració en el sistema de historia clínica electrònica que es faci servir. Aquests aspectes s'avaluarien en una segona fase. De fet inicialment, representava un al·licient afegit al desenvolupament d'aquest treball i un complement que trobava necessari per a la carrera; els objectius descrits es podien complimentar amb les distintes possibilitats que ofereix la plataforma (ASP.NET, WPF, Windows Mobile, ..). En aquest sentit, resulta paradoxal que el programari mòbil ha resultat complex donada l'escassa informació disponible; per aquest motiu es trobarà més desenvolupada i estructurada la navegació malgrat l'escàs nombre de pàgines (una de principal i dos secundàries) per tal de fer ús del nou coneixement en futures millores i aplicacions.
- recollida d'informació bibliogràfica corresponent, donada la seva mancança. Això ha condicionat la decisió d'adoptar un valor isobogràfic petit, entorn de 20 (xifra percentual agafada en nombre absolut), per a qualsevol fàrmac sense estudi dissenyat o del que no hagin estudis isobogràfics pertinents
- la dificultat per portar el projecte a un entorn real per no complimentar els requisits legals actuals de protecció de dades

Durant el desenvolupament del programari, com s'indica al Manual de l'Usuari, com a conseqüència del temps i dels condicionants d'un registre pro-actiu i prospectiu han sorgit les següents que s'han inclòs al manual del programari:

13.1. Limitacions del programari.

La versió actual té les següents limitacions:

- Tres és el nombre màxim de fàrmacs establert per fer una avaluació automatitzada d'opcions terapèutiques. De fet, l'addició d'un quart fàrmac a la politeràpia només proporciona milloria en un 1-2 % de pacients. Aquest percentatge és massa petit per poder establir relacions favorables (si només disposessin d'una opció terapèutica requeririen al voltant de 500 pacients examinats per avaluar una significació estadística amb els fàrmacs disponibles; però l'espectre d'opcions terapèutiques s'ha incrementat notablement en els darrers 15 anys; per tant, s'han menyspreat aquets casos i s'ha decidit que el clínic estableixi les opcions. En una propera versió s'avaluarà la possibilitat d'acotar les opcions per a un quart fàrmac en funció de comorbiditat i efectes secundaris, però, fins i tot, donats els fàrmacs a l'abast i les seves interaccions, difícilment hi restaran opcions vàlides.
- S'ha generat un usuari i després de guardar els canvis, com es veurà més endavant, depenent de la relació metge/pacient, s'ha optat per heretar per possibles aplicacions i versions del programari futures que no limitin ni facin incompatible els rols comentats: un

GESTIÓ RACIONAL DEL TRACTAMENT FARMACOLÒGIC DE PACIENTS AMB EPILÈPSIA

metge pot ésser pacient, situació que no ha estat contemplada pels problemes legals que pot generar el doble paper, malgrat la seva relativa fàcil implementació (de fet, s'hauria de descartar l'alternativa excoent). Per aquests motius, en tancar la finestra d'usuari s'han de completar les dades per a usuari i metge i no es permet més endavant modificar els rols en editar usuari.

- Les interaccions farmacocinètiques per establir les dosis són les més importants, encara que mínimes. Es preveu una ampliació en futures versions.
- No s'ha avaluat calcular la dosi en funció en casos d'insuficiència renal ni hepàtica. S'han exclòs els fàrmacs implicats per comorbiditat. Com el punt anterior per raons de temps no s'ha inclòs aquesta possibilitat
- Només s'accepta una teràpia per pacient i dia. No té massa sentit canviar el tractament el mateix dia i potser conseqüència d'oblit de l'usuari. No tenir en compte aquesta excepció faria molt més senzilla la implementació del programari.
- No es pot registrar cap crisi si abans no s'ha proposat una teràpia. La idea del programari és ajudar en la validació de la teràpia; si no hi han tractaments registrats no es pot avaluar l'augment de crisis anterior o la comparativa respecte al tractament previ. Sinó no es podrà validar el tractament.

Algunes d'aquestes excepcions són formalment forçoses i no susceptibles de millora llevat d'incloure el programari com una eina en el tractament dels pacients epilèptics, com ara el nombre de fàrmacs admesos. És a dir, no té massa sentit que proporcioni indicacions respecte al tractament; el tractament inicial és d'un fàrmac llevat que sigui modificat durant el seu seguiment per l'aparició de crisis epilèptiques i un afegit de tractaments per ingrés hospitalari o a urgències. Es tracta de racionalitzar la teràpia seguint les línies fonamentals de la ILAE i l'experiència de l'autor.

No obstant, una generació d'una taula addicional a la base de dades/classe al programari, facilitaria la implementació encara que pot reduir la robustesa de l'aplicatiu en permetre una major flexibilitat en la teràpia. Aquesta taula anomenada **AddedDrugs** (fàrmacs afegits de al tractament) que es registrarien independentment de la teràpia (**Therapy**), incrementaria el nombre d'associacions però insisteixo en la manca de pragmatisme, donat el nombre de pacients que haurien d'ésser inclosos.

14. Treball futur

Després del treball realitzat resten moltes imperfeccions i molts desitjos de millorar-la. Intentant, reduir els trets fonamentals que personalment trobo millorables o desitjables:

-respecte al disseny, com ja s'ha esmentat anteriorment, considerant la plataforma escollida (WPF), si bé pot ser funcional, donada la seva utilitat inicial, seria amb una quantitat relativament petita de temps addicional susceptible de milloria. De fet, la recollida de dades per taules i pantalla com és habitual en aquest tipus d'aplicacions, en comptes de la dificultat generada en el meu disseny per incloure en una sola visió totes les dades clíniques susceptibles de modificació terapèutica, facilitaria el disseny, encara que perdria part de la seva funcionalitat clínica. El nucli del programa, és a dir, la decisió terapèutica i diagnòstica seria una decisió addicional al tractament dels pacients i seria executada des de la capa d'aplicació, essent transparent a l'usuari.

-respecte als casos d'us, el potencial d'una aplicació d'aquestes característiques en la modificació del diagnòstic del pacient i el tractament hauria de considerar les especificacions del registre EEG, les troballes de LCR i augmentar les categories diagnòstiques (per exemple: el grup de les encefalopaties mioelèctriques progressives, malaltia de Lafora, malaltia de Rett, degeneració neuroaxonal gegant, crisis epilèptiques associades a altres malalties (esclerosi múltiple, malaltia d'Alzheimer), etc). En aquest sentit, al disseny de la taula **TipoEpilepsia** (EpilepsyType) s'han considerat per a versions futures atributs per a la consideració en el diagnòstic de certs tipus de troballes característiques en funció de les crisis epilèptiques (com ara, la definició EEG de puntes

centrotemporals amb dipol en l'epilèpsia rolàndica o l'esclerosis mesial temporal a la IRM cerebral en l'epilèpsia temporal simptomàtica més freqüent). També i, pel que fa al tractament, aquesta taula proporciona camps per als fàrmacs antiepilèptics més habituals. Aglutinar tota aquesta informació dispersa a la literatura en el moment actual, de vegades no consolidada, penso que excedeix els límits d'aquest treball. Per aquest motiu, una de les limitacions de l'aplicatiu és l'exigència d'una primera dosi.

-en l'entorn sanitari, es forçosa la seva assimilació a altres eines diagnòstiques i terapèutiques dels centres hospitalaris com els serveis centrals amb l' incorporació dels recursos de neuroimatge (DICOM®) i dels aplicatius de gestió d'història clínica i tractament (HpDoctor®, Athos®, Gacela®, Patwin®, ...) i l'adaptació a interfícies estàndard del medi (HL7) per Nhapí®, una adaptació de la interfície per a Java Hapi®. Lamentablement, fora de recursos comercials, aquesta darrera iniciativa lliure només és disponible per a .Net Framework 2.0, amb comportaments estranys per a certs caràcters.²⁵

-el programa no permet modificar dades amb caràcter retrospectiva de forma molt solida, incloent-hi el tractament des d'urgències si la crisi va ésser fa més de 24 hores (d'aquí la necessitat d'atendre a les alarmes) o una teràpia posterior registrada. No obstant, és un aspecte que es pot millorar en el futur, permetent les dades des d'urgències. En aquest sentit, donada la relativa complexitat de l'algorisme terapèutica i els seus condicionants, un quantitat més raonable de temps permetria evitar les fallades lògiques donada la dificultat de testar el disseny.

-per últim, es desitjable la validació de l'aplicació una vegada enterament operativa, amb les consideracions esmentades, amb un nombre molt més gran de clínics, és a dir multicèntric avaluant les possibilitats d'ASP.NET futures, per accelerar la determinació empírica de les corbes isobològiques.

15. Conclusions

No obstant, la realització dels diferents models i, sobretot, la seva implementació posterior ha permès comprovar les dificultats inherents al projecte, sobretot, pel que respecte a l'arquitectura física i lògica de l'aplicació, i el desenvolupament de la base de dades més eficient. S'han produït compromisos entre el disseny i l'objectiu de l'aplicació per raons de temps i per que han facilitat la detecció dels punts més febles. En aquest sentit, l'objectiu final s'ha vist limitat per all desconeixement de l'entorn de desenvolupament .NET, però ha permès delimitar els potencials aspectes millorables comentats amb anterioritat, independents molts d'ells, malgrat tot, de la plataforma. De fet, l'algorisme i pressa de decisions per a escollir el tractament més raonable ha consumit una gran part del temps per la documentació clínica implícita (el disseny desitja ésser emprat en un entorn real) i així la seva depuració no està exempta de certes fallades en funció del contexte.

El fort tipat de dades i context condicionants d'errors de detall (definició i incompatibilitat d'objectes), de vegades molt difícils de trobar, més per quelcom que desconeixia el diàleg d'interfícies han estat condicionants, malgrat el benefici de la manipulació de dades per Entity Framework. El projecte era complex per ambicions però segueix sent molt il·lusionant i ara factible.

En efecte, l'avaluació de nous tractaments i, en particular, les associacions més adients, l'aspecte terapèutic més desconegut i un dels més importants de l'epileptologia moderna, malgrat la

²⁵ En aquest sentit, WCF, donat l'estàndard XML emprat per HL7 per a sistema d'informació hospitalària, s'ha emprat amb èxit [Cordos et al, 2010]

suposada experiència acumulada, gràcies a aquesta tecnologia, amb la seva capacitat de comunicar diferents programes (ASP.NET, WPF, Windows Phone) en molt diverses plataformes i, per tant, descentralitzant els serveis i centralitzant la informació, podria permetre el que el paper i la metodologia observacional clàssica no ha permès per la dificultat de tenir en compte un gran nombre de variables. Ara, aquestes poden ser ateses en poc temps, facilitant l'accés al pacient al saturat sistema sanitari i participant aquest en les decisions i construcció de noves terapèutiques per associació de fàrmacs ja disponibles. La farmacopea combinatòria antiepilèptica pot ser, doncs, quelcom més que un art, però resten uns quants passos, accessibles, per aconseguir-ho.

16. Bibliografia.

- BRODIE MJ, YUEN AW. Lamotrigine substitution study: evidence for synergism with sodium valproate? 105 Study Group. *Epilepsy Res* 26:423–432, 1997.
- CORDOS A, ORZA B, VAICLU A, MEZA S, AVRAM C, PETROVAN B. Hospital information system using HL7 and DICOM standads. *WSEAS Trans. Information Science and Applications* 10(7):1295-2004, 2010.
- CZUCZWAR SJ, KAPLANSKI J, SWIDERSKA-DZIEWIT G, GERGONT A, KROCZKA S, KACINSKI M. Pharmacodynamic interactions between antiepileptic drugs: preclinical data based on isobolography. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 5(2):131-136, 2009
- FRENCH JA, FAUGHT F. Rational polytherapy. *Epilepsia* 50(Suppl. 8): 63-68, 2009.
- PANAYATOPOULOS C (2010). *A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment* (2^a ed. rev.). Londres: Springer.
- POOLOS NP, WARNER LN, HUMPHREYS SZ, WILLIAM S. Comparative efficacy of combination drug therapy in refractory epilepsy. *Neurology* 78(1):62-68, 2012.
- PRATS VIÑAS JM (2003). *Cirugía de la epilepsia: Indicaciones y valoración prequirúrgica*. A: Sociedad Española de Neurología: *Epilepsia* (1^a ed.). Madrid: Ergon.
- VILLANUEVA V, GIRÓN JM, MARTÍN J, HERNÁNDEZ-PASTOR LJ, LAHUERTA J, DOZ M, CUESTA M, LÉVY-BACHELOT L; INVESTIGADORS D L'ESTUDI ESPERA. Quality of life and economic impact of refractory epilepsy in Spain: the ESPERA study. *Neurología* jun 26 (epub), 2012

16.1 Bibliografia de referència per a Visual C#.

- SHARP J (2011). *Visual C# 2010. Paso a paso*. Madrid: Anaya Multimedia.
- CEBALLOS FJ (2010). *Enciclopedia de Microsoft Visual C#* (3^a ed). Madrid: Ra-ma Editorial.
- CEBALLOS FJ (2012). *Microsoft Visual C#. Interfaces gráficas y aplicaciones para Internet con WPF, WCF y Silverlight*. Madrid: Ra-ma Editorial.