

Hacia la implementación de una guía de práctica clínica para el tratamiento del asma

Sobrado¹ F. J, Pikatza¹ J.M., Larburu¹ I.U., Garcia² J.J. y Lopez de Ipiña³ D.

¹ Departamento de Lenguajes y Sistemas Infomáticos (UPV/EHU)*
{jibsotf, jippiacj, jiblaeni}@sc.ehu.es

² Wireless Systems Research Department, Avaya Labs Research, Basking Ridge, NJ (USA)
jjga@avaya.com

³ Consulting Department, 3G LAB, Cambridge (England)
dipina@3glab.com

Abstract. Dados los esfuerzos que el personal sanitario hace para la definición de guías de práctica clínica (CPG) por su elevado impacto en la calidad de los cuidados y la dificultad de su implantación, hemos considerado necesario desarrollar una solución efectiva de cara a la implantación de CPGs mediante Sistemas de Ayuda a la Toma de Decisiones (DSS). Por la importancia de lo antedicho, existen múltiples modelos de representación de entre los que hemos seleccionado y aplicado GLIF para la implementación de la CPG del asma. Por otro lado, le hemos añadido la ontología del dominio de la enfermedad y la de la asignación difusa multicriterio (método PROAFTN) para el problema de la determinación de la severidad del asma. El resultado ha sido integrado en nuestro DSS Arnasa para dar soporte al control de pacientes asmáticos vía Web.

1 Introducción

En los últimos años, se han venido desarrollando guías de práctica clínica (CPGs) para reducir las variaciones injustificadas en la práctica clínica con el objetivo de mejorar la calidad de los cuidados médicos y reducir costos [5]. Dada su importancia, es necesario que las instituciones sanitarias fomenten su implementación y despliegue en sistemas informáticos, ofreciendo a los médicos soporte a la toma de decisiones.

Dado que la Telemedicina constituye una prioridad estratégica en los países desarrollados [23], diversos estudios [12] muestran que los Sistemas de Ayuda a la Toma de Decisiones Clínicas (CDSSs) pueden mejorar el cumplimiento de las CPGs por parte de los médicos, así como los resultados de los pacientes [9] [26] cuando son desarrollados para ofrecer asistencia específica para la toma de decisiones de cada implicado y son integrados en su contexto de actuación. El desarrollo de CDSSs, se ha propuesto como una estrategia para promover la implementación de CPGs [5]. Sin embargo, la implementación de CPGs mediante CDSSs resulta problemática por la dificultad de trasladar la CPG del formato narrativo a un formato que admita tratamiento informático y constituya una Guía Interpretable por Computadora (CIG).

* Fac. Informática (UPV/EHU), Dep. L.S.I, Apdo. 649, 20080 Donostia - San Sebastián.

A esto hay que sumar el problema de su integración con registros médicos.

Una posible solución a éste problema es el desarrollo de un modelo estándar para la representación, que permitiera compartir las guías entre instituciones médicas, proporcionar consistencia en la interpretación de las guías, reducir costos, y unir esfuerzos en la creación y mejora de la calidad del modelo y sus herramientas.

Por otro lado, la utilización de CIGs en el entorno médico proporciona ayuda a la decisión, reduce ambigüedades, asegura la calidad de la atención sanitaria, y mejora la educación de los pacientes. Dado el interés de esta línea de investigación, se han definido diferentes modelos de representación [29]. Algunos de estos modelos utilizan ontologías [7] como medio para especificar y reutilizar el conocimiento médico, usando para su representación un enfoque basado en frames [13].

Para que estos modelos sean efectivos, es necesario que permitan la conexión con registros médicos de forma que proporcionen información individualizada de cada paciente, utilizar vocabularios médicos estándares y ser suficientemente expresivos.

En los nodos de decisión de las CPGs, se ofrecen recomendaciones calculadas mediante métodos de Ayuda a la Decisión Multicriterio (MCDA) [21].

Los objetivos que nos hemos marcado en el presente trabajo son los siguientes:

1. Desarrollar una ontología para representar el conocimiento del dominio del asma.
2. Desarrollar una ontología para representar el conocimiento del dominio de MCDA, que será utilizada por la CPG en las tareas que requieran realizar asignaciones.
3. Representar la CPG del asma y el método de asignación difusa multicriterio PROAFTN mediante la ontología del modelo de representación GLIF, e integrar dichas representaciones con las ontologías del dominio desarrolladas.
4. Evaluar las herramientas de representación y ejecución de procesos.

La consecución de una solución efectiva al problema real del asma a través de la implementación de su CPG, mejoraría el tratamiento de la enfermedad y por lo tanto la calidad de vida de los enfermos.

Por otro lado, si consideramos la gestión del tratamiento del asma como la gestión de un proceso, podemos pensar que la infraestructura software desarrollada y en construcción, nos pone en disposición de hacer frente a otros problemas que requieran gestionar procesos tanto en el dominio médico como en el proceso de construcción de los sistemas informáticos necesarios.

El presente artículo, describe el trabajo realizado para la implementación de la CPG del asma, integrando en ella las ontologías del dominio del asma y de la aproximación MCDA, utilizando el método PROAFTN para las asignaciones. En la siguiente sección presentaremos los trabajos realizados en esta área. En la 3, presentamos los métodos y recursos empleados. En la 4, los resultados obtenidos, y en la última, las principales conclusiones obtenidas a partir de ellos.

2 Antecedentes

Tras nueve años de trabajo multidisciplinar con personal sanitario de *Osakidetza – Servicio Vasco de Salud* para la investigación y desarrollo en DSSs destinados a la ayuda en el tratamiento de enfermedades crónicas en pediatría [19] [24], es preciso

señalar la importancia de la construcción de DSSs seguros y accesibles vía Web que permitan gestionar datos y conocimiento sobre CPGs o procesos.

En los últimos años se han definido diferentes modelos de representación [29] que ofrecen la posibilidad de trasladar las CPGs a CIGs. La Tabla 1 muestra un resumen de la evolución de los diferentes modelos en los últimos años.

Table 1. Diferentes modelos de representación de CPGs

		Año inicio	Año fin
Arden Syntax	[10]	1990	->
Asbru	[15]	1996	->
EON	[27]	1996	2003
GASTON	[2]	1998	->
GEM	[22]	1999	->
GLARE	[25]	1997	->
GLIF	[17]	1998	->
GUIDE	[20]	1998	2000
PRESTIGE	[9]	1996	1999
PRODIGY	[11]	1995	->
PROforma	[6]	1998	->
Siegfried	[14]	1996	->

Recientemente, la Universidad de Stanford coordinó un estudio [18] sobre los modelos Asbru, EON, GLIF, GUIDE, PRODIGY y PROforma, con el objetivo de extraer similitudes y diferencias, y de esa forma, identificar aspectos comunes que pudieran estandarizarse en un futuro.

La ayuda a la decisión dentro de la guía, puede materializarse a través de recomendaciones justificadas en base a un método de clasificación que relacione los datos del problema con un conjunto de categorías o alternativas. Para un conjunto discreto de alternativas pueden realizarse diferentes tipos de análisis: 1) identificar la mejor alternativa, 2) construir una relación ordenada de alternativas desde la mejor a la

peor, 3) clasificar las alternativas en grupos homogéneos predefinidos, 4) identificar las características distintivas de las alternativas y describirlos en base a ellas. En el presente trabajo nos centraremos en el primero de ellos aplicando el método PROAFTN por su capacidad clasificatoria en los dominios médicos aplicados [1].

Respecto a otros trabajos recientes que sigan una línea de trabajo similar a la nuestra, mencionaremos el DSS para el asma desarrollado por la Universidad de Iowa (EEUU) [26]. Se trata de un DSS implementado mediante la tecnología CGI para la evaluación de la severidad del asma que ofrece recomendaciones en base a la información introducida por el usuario.

3 Materiales y métodos

Una vez realizada una revisión de todas las metodologías existentes [29], elegimos GLIF como modelo para implementar la CPG del asma. Entre las razones que motivaron esta decisión, podemos destacar, que se tiene acceso a su ontología (v. 3.5) con ejemplos y abundante documentación. Además, ha sido desarrollado por varias instituciones en consenso, soporta la utilización de múltiples vocabularios médicos, e incorpora especificaciones complementarias (Arden Syntax, HL7) que facilitan su integración en entornos clínicos. Este formalismo puede servir como base para un estándar, mezclando los enfoques de otras metodologías de modelado [3].

Para dar solución al problema del diagnóstico, se han empleado diferentes métodos, entre ellos, la estadística, el reconocimiento de patrones, la inteligencia artificial y las redes neuronales. La ayuda a la decisión multicriterio (MCDA) es una

aproximación más que utiliza el sistema relacional de preferencia, descrito por Roy [21] y Vincke [28], para la comparación entre los individuos a clasificar y los prototipos u objetos de referencia de las categorías. Entre las ventajas que esta aproximación ofrece, cabe destacar que evita la reclasificación de las medidas de distancia, permite utilizar criterios cualitativos o cuantitativos, ayuda a superar algunas dificultades encontradas cuando los datos están expresados en unidades diferentes, y utiliza tanto el aprendizaje inductivo (de datos clínicos) como el deductivo (de conocimiento disponible), a diferencia de los clasificadores que usan el razonamiento basado en casos, que utilizan sólo el deductivo. Pero su principal ventaja en comparación con los métodos tradicionales basados en un criterio global simple, es que utiliza los principios de concordancia y no discordancia (métodos no totalmente compensatorios) para determinar las relaciones de preferencia.

Sin ser muchos los trabajos de utilización de MCDA en diagnósticos médicos, recientemente, la aplicación del método PROAFTN al diagnóstico de leucemias agudas, ha obtenido resultados superiores a los de métodos como árboles de decisión, reglas de producción, K-NN, regresión logística y perceptrones multicapa [1].

El método PROAFTN, es capaz de resolver problemas de asignación multicriterio en problemas de clasificación. Como información de entrada necesitamos, un conjunto de categorías $\mathcal{C} = \{C^1, \dots, C^k\}$, un conjunto de prototipos $B^h = \{b^h_1, b^h_2, \dots, b^h_{L_h}\}$ por cada categoría, y un conjunto de atributos $F = \{g_1, \dots, g_n\}$ donde cada g_j se define mediante un intervalo $[S^1_j(b^h_i), S^2_j(b^h_i)]$, siendo $S^2_j(b^h_i) \geq S^1_j(b^h_i)$, para $j=1, \dots, n$, $h=1, \dots, k$ e $i=1, \dots, L_h$. Con ella, podemos calcular los índices de indiferencia mediante (1) donde W^h_j es el coeficiente positivo que refleja la importancia relativa asignada por los expertos al criterio g_j de la categoría C^h . La suma de los coeficientes W^h_j es 1.

$$I(a, b^h_i) = \left(\prod_{j=1}^n (W^h_j x C_j(a, b^h_i)) \right) x \left(\prod_{j=1}^n (1 - D_j(a, b^h_i))^{w_j} \right) \quad (1)$$

Los índices de concordancia $C_j(a, B^h_i)$ y discordancia $D_j(a, B^h_i)$ vienen definidos por los conjuntos difusos de la Fig. 1. Para superar la imprecisión de los datos se utilizan los umbrales $d^+_j(B^h_i)$ y $d^-_j(B^h_i)$. Para indicar incompatibilidades se utilizan los umbrales $v^+_j(B^h_i)$ y $v^-_j(B^h_i)$.

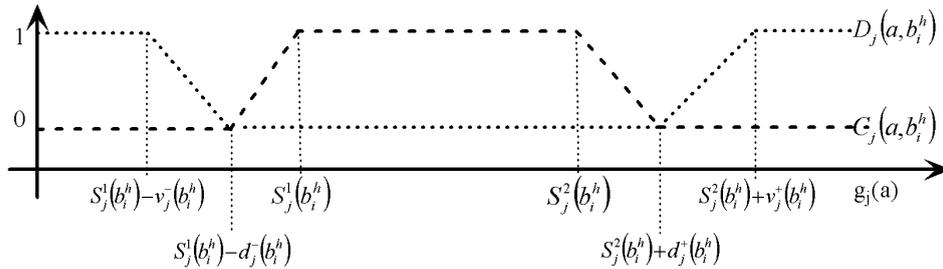


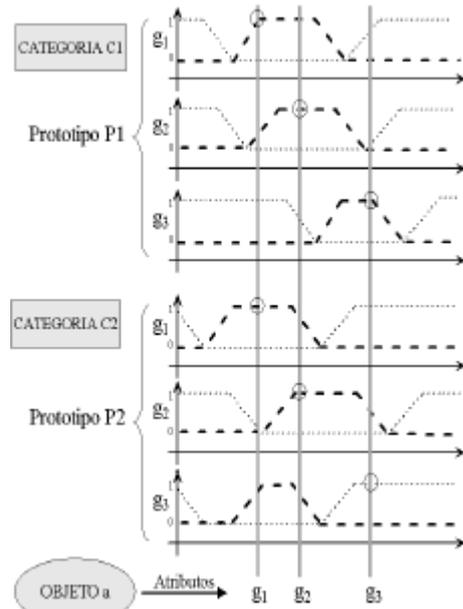
Fig. 1. Gráfica del índice de indiferencia parcial entre el objeto a y el prototipo b^h_i , y del índice de discordancia parcial a esa relación

El grado de pertenencia $d(a, C^h)$ de un objeto a una categoría se evalúa mediante (2) utilizando (3) para la asignación específica de un objeto a una categoría.

$$d(a, C^h) = \max\{I(a, B^h_1), I(a, B^h_2), \dots, I(a, B^h_{Lh})\}, h=1, \dots, k \quad (2)$$

$$a? Ch? \quad d(a, Ch) = \max\{d(a, C1)/l? I\{1, \dots, k\}\} \quad (3)$$

Para entender de forma intuitiva el funcionamiento de PROAFTN, presentamos a continuación un pequeño ejemplo (Fig 2). Inicialmente tenemos dos categorías C1 y



C2, de las que se define el prototipo b1 y prototipo b2 respectivamente. Cada uno de estos prototipos tiene los atributos g1, g2 y g3, de los que se muestra la grafica de su concordancia y discordancia. Por otro lado, tenemos en la parte inferior el objeto a que queremos clasificar, con los valores de los atributos g1, g2 y g3.

Iniciamos PROAFTN, calculando (1)

$$I(a, b1) > 0, I(a, b2) = 0$$

En este caso observamos que el $I(a, b2)$ es cero ya que la discordancia es total en el atributo g3. A continuación calculamos (2).

$$d(a, C1) = \max\{I(a, b1)\} = I(a, b1) > 0$$

$$d(a, C2) = \max\{I(a, b2)\} = I(a, b2) = 0$$

Por último, aplicando (3) el objeto a es clasificado como C1.

Fig. 2. Ejemplo sencillo del funcionamiento de PROAFTN

3.1 Recursos utilizados

Para la implementación de la CPG del asma, se utilizaron como fuentes de información la guía escrita por el National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP) [16] y las entrevistas con médicos del Hospital de Cruces (Vizcaya).

El proceso de desarrollo que hemos seguido para las ontologías que componen la CPG es el definido por METHONTOLOGY [4], una metodología para la construcción de ontologías desarrollada por la Universidad Politécnica de Madrid.

En cuanto a las herramientas que hemos utilizado, mencionar que como entorno de desarrollo de ontologías hemos utilizado Protégé-2000 (v1.7) por ser una herramienta para la construcción de bases de conocimiento basada en frames, como motor de inferencia JESS (v 6.1) por su amplia utilización, incluyendo su extensión para lógica difusa FuzzyJESS (v 1.5), y el plugin JessTab para enlazar Protégé y JESS. A pesar de que hemos utilizado Jess, en el futuro podríamos utilizar el motor GLEE que está siendo construido por el equipo de desarrollo de GLIF en la Universidad de Stanford.

4 Resultados

La implementación de la CPG del asma ha sido integrada en un DSS llamado Arnasa, del que ya hemos construido dos versiones anteriormente, ofreciendo toda la funcionalidad necesaria para la monitorización de los pacientes asmáticos [24]. Su funcionalidad se reparte en diferentes módulos Web especializados en diferentes áreas como la seguridad, la visualización (2D y 3D) de datos de evolución, consultoría e internacionalización de la interfaz. Para su implementación hemos utilizado la tecnología Java con su especificación J2EE (*Java 2 Platform, Enterprise Edition*).

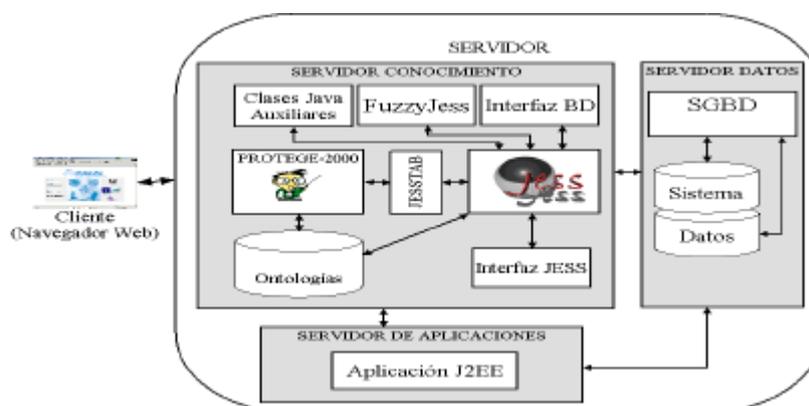


Fig. 3. Arquitectura del DSS Arnasa v 3.0

La implementación de la CPG en forma de servidor de conocimiento (Fig. 3) y su integración en el DSS, ha permitido dotar a éste de la funcionalidad necesaria para dar soporte a la decisión. Este servidor de conocimiento está formado por:

- ?? Ontologías: Conjunto de ontologías (asma, CPG y MCDA)
- ?? Protege-2000: Herramienta de edición de las ontologías.
- ?? Jess: Motor de inferencia para la ejecución de la CPG.
- ?? FuzzyJess: Toolkit para utilizar lógica difusa en Jess.
- ?? Plugin JessTab: Para la comunicación entre Jess y Protege-2000.
- ?? Interfaz Jess: Permite controlar la ejecución de la CPG desde la aplicación J2EE.
- ?? Interfaz BD: Centraliza la comunicación entre Jess y las diferentes BD.
- ?? Clases auxiliares Java: Funciones auxiliares utilizadas en Jess.

Como parte de la base de conocimiento hemos desarrollado las ontologías del dominio del asma y de la asignación difusa multicriterio (método PROAFTN). Estas ontologías (Fig. 4) son accesibles mediante Protege-2000 y Jess. Tanto en el desarrollo la ontología del asma como en la implementación de su CPG, el ámbito elegido ha sido el de la evaluación de la severidad de la enfermedad, extendiendo el ámbito en futuras versiones, a otras partes de la CPG (asignación de medicamentos, gestión de crisis asmáticas, etc.).

Hemos representado el método PROAFTN y la CPG del asma mediante GLIF, integrando dichas representaciones con sus respectivas ontologías del dominio.

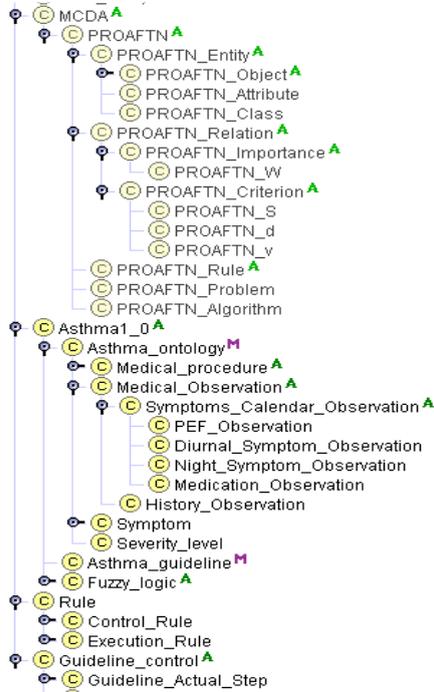


Fig. 4. Vista de las ontologías desarrolladas con Protege-2000

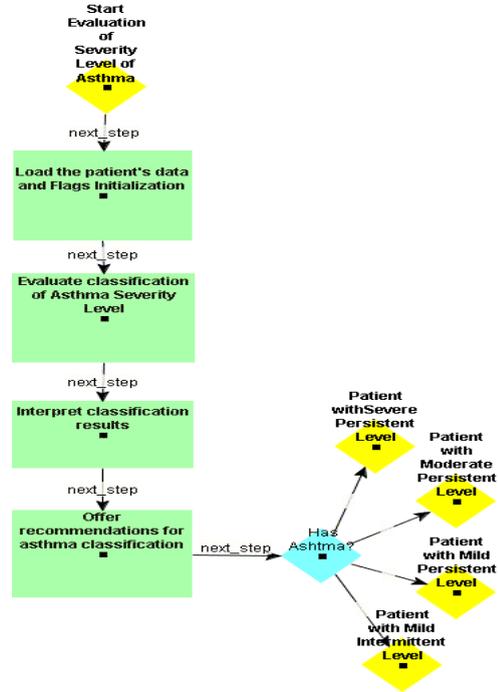


Fig. 5. Representación en GLIF de un algoritmo de la CPG del asma

El método PROAFTN ha sido utilizado dentro de la CPG con el objetivo de diagnosticar la asignación del nivel de severidad del asma de los pacientes. Para ello, utilizamos un conjunto de criterios difusos (Tabla 2) que están ligados a los atributos

Table 2. Síntomas de cada prototipo, atributos y criterios por cada nivel de asma para el diagnóstico de la severidad.

Prototipo	Atributos	1. IL	2. PL	3. PM	4. PG
Síntomas diurnos:	Acude urgencias	Breves	Ocasional	Moderado	Frecuente
	Nº dosis broncodilat	Breves	Ocasional	Frecuente	Diario
	Tos	Semanal	Varios-días	Diarios	Continuo
	Flemas	Semanal	Varios-días	Diarios	Continuo
	Fatiga	Ausencia	Ocasional	Frecuente	Continuo
	Fatiga con ejercicio	Ausencia	Ocasional	Frecuente	Continuo
	Pierde colegio	Ausencia	Ocasional	Frecuente	Continuo
	Más corticoide inhal. Corticoide oral/nasal	Ausencia Ausencia	Ocasional Ocasional	Frecuente Continuo	Frecuente Continuo
Síntomas nocturnos	Tos	Mensual	Quincenal	Semanal	Diario
	Despierta por fatiga	Mensual	Quincenal	Semanal	Diario
	Nº dosis broncodilat.	Mensual	Quincenal	Semanal	Diario
Función Pulmonar (PEF)	Mañana pre medic.	alto, bajo	alto, medio	medio, alto	Bajo, alto
	Mañana post medic	alto, bajo	alto, medio	medio, alto	Bajo, alto
	Noche pre medic	alto, bajo	alto, medio	medio, alto	Bajo, alto
	Noche post medic	alto, bajo	alto, medio	medio, alto	Bajo, alto

correspondientes a los tres aspectos a contemplar por cada prototipo:

- ?? síntomas diurnos
- ?? síntomas nocturnos
- ?? función pulmonar.

Las diferentes categorías a asignar a un paciente son los niveles de severidad:

1. Intermittente Leve (IL)
2. Persistente Leve (PL)
3. Persistente Moderado (PM).
4. Persistente Grave (PG)

Como es común en MCDA, también en este caso sucede que algunos atributos tienen más peso para la determinación de la categoría, por ejemplo “acude a urgencias”.

Con el fin de tener todo el conocimiento almacenado en la BC, hemos añadido a las ontologías creadas (Fig.4) un conjunto de clases que contienen las reglas necesarias para la ejecución y el control de los diferentes algoritmos de PROAFTN y de la CPG en Jess. Para ello, hemos creado la clase *Rule* y sus subclases (Fig. 4), y a continuación hemos implementado las reglas como instancias de dichas clases. Por otro lado, para completar el proceso de asignación del método PROAFTN necesitamos un conjunto de reglas difusas que lleven a cabo esta tarea. Con este fin, hemos creado la clase *PROAFTN_Rule* (Fig. 4) dentro de la propia ontología del método, y las reglas difusas necesarias como instancias de dicha clase. De esta forma, todo el conocimiento necesario para la representación y ejecución de la CPG y del método PROAFTN queda almacenado en las propias ontologías.

Para llevar el seguimiento de cada algoritmo, y poder ofrecer al usuario los resultados de cada ejecución de forma justificada y razonada, hemos creado la clase *Guideline_Control* y sus subclases, en cuyas instancias se guarda la información acerca de los nodos del algoritmo que se recorren en cada ejecución.

Para reflejar el resultado de la ejecución de la CPG, en la Fig. 6 puede observarse un prototipo de la página que se le mostraría al médico una vez evaluado el nivel de severidad de un paciente, mostrándole los resultados obtenidos de la aplicación del método PROAFTN a los datos del paciente para cada nivel de severidad, y en base a esos resultados, el sistema le ofrece una serie de recomendaciones que ayudan al médico a decidir el nivel de severidad en el que hay que clasificar al paciente. Finalmente, el sistema queda a la espera de la decisión del médico.

	Síntomas diurnos	Síntomas nocturnos	PEF			
Persistente Grave	Síntomas continuos	60%	Síntomas frecuentes	50%	FEV1/PEF <= 60% previsto	0%
	Limitaciones en la actividad física	20%			Variabilidad PEF >= 30%	0%
	Agudizaciones frecuentes	20%				
Persistente Moderado	Síntomas diarios	100%	> 1/semana	100%	60% < FEV1/PEF <= 80 %	100%
	Utilización diaria de agonistas beta2 inhalados de acción corta	90%			Variabilidad PEF >30%	100%
	Agudizaciones afectan a la actividad	90%				
	>2 crisis/semana	90%				
Persistente Leve	>2 veces/semana aunque <1 vez/día	100%	>2 veces/mes	100%	FEV1/PEF >=80% previsto	0%
	Agudizaciones pueden alterar la actividad	100%			Variabilidad PEF =20-30 %	0%
Intermitente Leve	=< 2 veces/semana	0%	=< 2 veces/mes	0%	FEV1/PEF >= 80% previsto	0%
	Asintomático y PEF normal entre las agudizaciones	20%			Variabilidad PEF <20%	0%
	Agudizaciones breves	20%				

RECOMENDACIONES: Se recomienda clasificar al paciente dentro del nivel PERSISTENTE MODERADO Explicaciones

¿Que nivel de severidad? Persistente Grave Persistente Moderado Persistente Leve Intermitente Leve Clasificar

Fig. 6. Resultados de la evaluación de la severidad según el método PROAFTN

5 Conclusiones

La implementación efectiva de CPGs se puede lograr mediante la utilización del formalismo GLIF, gracias al uso de ontologías y herramientas de soporte para la edición y ejecución de las mismas. La representación de la CPG mediante Protege-2000 es fácilmente entendible para los médicos.

La complejidad de la información sobre el dominio tanto en el caso del tratamiento del asma como en MCDA recomienda utilizar ontologías del dominio, que luego son integradas dentro de los procesos representados mediante GLIF.

La determinación de recomendaciones de alternativas de decisión en base a múltiples criterios difusos en los nodos decisión de la CPG, representando problemas de clasificación diferentes, requiere también de la experimentación con otros métodos de MCDA o Soft-Computing. En el problema de asignación difusa multicriterio para la determinación de la severidad del asma, PROAFTN resulta efectivo por la Web.

Nuestra solución es mejor que la solución de Iowa por: 1) la tecnología Java utilizada por nosotros es más poderosa que la de CGIs utilizada por ellos. 2) ofrecer recomendaciones en base a la información extraída del registro médico completo del paciente en lugar de la introducida por el usuario. 3) la representación del conocimiento mediante ontologías del dominio y un formalismo específico para la representación de CPGs, como es GLIF, en lugar de árboles de decisión.

En conclusión, la efectividad de la implementación de la CPG mediante GLIF y la utilización de métodos clasificatorios eficientes, la hace aplicable en el mundo real cuando va integrada en DSSs accesibles vía Web, proporcionando a los médicos recomendaciones que ayudan en la toma de decisiones.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido desarrollado con financiación recibida del Departamento de Economía y Turismo de la Diputación Foral de Gipuzkoa [OF-151/2002? bajo el patrocinio de la Unión Europea y, parcialmente, por la recibida del Ministerio de Ciencia y Tecnología [MCYT – TIC2001-1143-C03-01].

Referencias

1. Belacel N, Boulasse MR. Multicriteria fuzzy assignment method: a useful tool to assist medical diagnosis. *Artificial Intelligence in Medicine*, 21 (2001), 201-207.
2. de Clercq PA, Hasman A. et al. Design and implementation of a framework to support the development of clinical guidelines. *Int J Med Inform* 2001; 64 285-318.
3. Elkin PL, Peleg M. et al. Toward Standardization of Electronic Guideline Representation, *MD Computing*, 2000, Vol. 17(6):39-44
4. Fernandez M, Gomez-Perez A. et al. METHONTOLOGY: From ontological Art towards ontological engineering. *Proc AAAI-97 Spring Symposium Series on Ontological Engineering*, Stanford, USA, pages 33-40
5. Field MJ, Lohr KN. *Guidelines for Clinical Practice: From development to use*. Washington DC: Institute of Medicine, National Academy Press; 1992.

6. Fox J, Johns N. et al. Disseminating Medical Knowledge-The PROforma Approach. *Artificial Intelligence in Medicine*, 14, 1998, 157-181.
7. Gomez-Perez, A., & Benjamins, R., "Overview of Knowledge Sharing and Reuse Components: Ontologies and Problem-Solving Methods", in: *Proceedings of the IJCAI-99 Workshop on Ontologies and Problem-Solving Methods (KRR5)*, MorganKauffmann (1999).
8. Gordon C, Veloso M. Guidelines in Healthcare: the experience of the Prestige project. *Medical Informatics Europe 1999*, Ljubljana, Slovenia; p. 733-738.
9. Grimshaw JM, Russell IF. Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluations. *Lancet*. 1993; 342(8883):1317-22.
10. Hripcsak G, Ludemann P, et al. Rationale for the Arden Syntax. *Computers and Biomedical Research* 1994; 27:291-324
11. Johnson PD, Tu S, et al. Using Scenarios in Chronic Disease Management Guidelines for Primary Care. *Proc. AMIA Annual Symposium*, 2000 p. 389-393
12. Johnston ME, Langton KB, et al. Effects of computer-based clinical decision support systems on clinician performance and patient outcome. *Ann Intern Med*. 1994;120(2)135-42
13. Peter D. Karp, "The design space of frame knowledge representation systems", Technical Report 520, SRI International AI Center, 1992.
14. Lobach DF, Gadd CS, et al. Siegfried: System for Interactive Electronic Guidelines with Feedback and Resources for Instructional and Educational Development. *Medinfo* 1998; 9 Pt 2:827-31
15. Miksch S, Shahar Y, et al. Asbru: A task-specific, intention-based, and time-oriented language for representing skeletal plans. *Proc. Seventh Workshop on Knowledge Engineering Methods and Languages (KEML-97)* (Milton Keynes, UK, 1997)
16. NIH. National Asthma Education and Prevention Program-II Report, 1997. <http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/lung/asthma/practgde/practgde.pdf>
17. Ohno-Machado L, Gennari JH, et al. The GuideLine Interchange Format: A Model for Representing Guidelines. *JAMIA* 5(4):357-372, 1998.
18. Peleg M., Tu S, et al. Comparing Computer-Interpretable Guideline Models: A Case-Study Approach. *JAMIA*, vol. 10, No. 1, Jan-Feb 2003, pp. 52-68 2002
19. Pikatza JM, Aldamiz-Echevarria L, et al. DIABETES-I: A Decision Support System for the attendance in the treatment of Diabetes Mellitus type I. *Diabetes, Nutrition & Metabolism: Clinical and Experimental* 11, 1, 72, 1998.
20. Quaglini S, Stefanelli M. et al. Managing Non-Compliance in Guideline-based Careflow Systems. *Proc. AMIA Annual Symposium* 2000.
21. Roy B., Multicriteria methodology for decision aiding. Kluwer Academic, 1996
22. Shiffman RN, Karras BT, et al. GEM: A proposal for a more comprehensive guideline document model using XML. *JAMIA* 2000; 7(5):488-498.
23. Smith MJ, Nesbitt TS, et al. Telehealth & Telemedicine: Taking Distance Out of Caring. 1996. <http://www.netpros.net/TH-TM-REPORT/cont.html>
24. Sobrado FJ, Pikatza JM, et al. Arnasa: una forma de desarrollo basado en el dominio en la construcción de un DSS para la gestión del proceso de tratamiento del asma vía Web, *Proc VII Jornadas de Ingeniería del Software y Bases de Datos* 2002.
25. Terenziani P, Montani S, et al. Supporting physicians in taking decisions in clinical guidelines: the GLARE "What if" Facility. *Proc. AMIA Annual Symposium* 2002.
26. Thomas KW, Dayton CS, et al. Evaluation of Internet-Based Clinical Decision Support Systems. *Journal of Medical Internet Research* 1999;1(2):e6
27. Tu SW, Musen MA. Modeling Data and Knowledge in the EON Guideline Architecture. *Proc. Medinfo* 2001, London, UK, 280-284. 2001.
28. Vincke Ph. Multicriteria decision aid. J. Wiley, New York (1992).
29. Wang D, Peleg M, et al. Representation Primitives, Process Models and Patient Data in Computer-Interpretable Clinical Practice Guidelines: A Literature Review of Guideline Representation Models. *International Journal of Medical Informatics*, 2002.