



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID



**ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR
DE INGENIEROS DE TELECOMUNICACIÓN**

**PROYECTO FIN DE CARRERA
INGENIERO TÉCNICO DE TELECOMUNICACIÓN.
TELEMÁTICA**

**“APLICACIÓN ANDROID PARA EL APOYO AL
DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL
CARCINOMA DE HÍGADO”**

AUTOR: HÉCTOR GONZÁLEZ BELTRÁN

TUTOR: MÍRIAM ANTÓN RODRÍGUEZ

Junio de 2017

TÍTULO: “APLICACIÓN ANDROID PARA EL APOYO AL
DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL
CARCINOMA DE HÍGADO”

AUTOR: HÉCTOR GONZÁLEZ BELTRÁN

TUTOR: MÍRIAM ANTÓN RODRÍGUEZ

DEPARTAMENTO: TEORÍA DE LA SEÑAL, COMUNICACIONES E
INGENIERÍA TELEMÁTICA

Miembros del Tribunal

PRESIDENTE: MÍRIAM ANTÓN RODRÍGUEZ

SECRETARIO: DAVID GONZÁLEZ ORTEGA

VOCAL: MARIO MARTÍNEZ ZARZUELA

SUPLENTE 1: FRANCISCO JAVIER DÍAZ PERNAS

SUPLENTE 2: M^a ÁNGELES PÉREZ JUÁREZ

FECHA DE LECTURA:

CALIFICACIÓN:

RESUMEN DEL PROYECTO

En este Trabajo Fin de Grado se pretende llevar a cabo el desarrollo de una aplicación Android que apoye el proceso de diagnóstico y tratamiento de enfermedades hepáticas, y más en concreto, del carcinoma de hígado. El objetivo es que doctores especialistas y no especialistas en hepatología tengan aunadas en una aplicación diversos documentos, imágenes y directrices útiles, además de una completa calculadora de algoritmos hepáticos que se utilizan de forma extendida. El desarrollo de la aplicación está apoyado por especialistas en hepatología.

ABSTRACT

In this end-of-degree project is intended to carry out the development of an Android application that supports the process of diagnosis and treatment of liver diseases, and more specifically, of liver carcinoma. The goal is for specialized doctors and non-hepatology specialists to combine a variety of useful documents, images and guidelines in an application, as well as a comprehensive hepatic algorithm that is widely used. The development of the application is supported by specialists in hepatology.

PALABRAS CLAVE

Okuda, Meld, Clip, Child Pugh Score, Criterio de Milán, funciones hepáticas, carcinoma de hígado.

A mi familia, por haber confiado en mí y haber hecho todo esto posible; a mi segunda familia, mis amigos, por estar en las buenas, pero sobre todo en las malas; y a esas personas especiales que vinieron y se fueron, pero que dejaron huella.

Índice de contenidos

INDICES

Índice de contenidos	8
CONTEXTO E INTRODUCCIÓN GENERAL.....	10
TECNOLOGÍAS MÓVILES	12
1. Introducción.....	13
2. Sistemas Operativos	15
2.1. Apple iOS	16
2.2. Google Android	19
2.3. Otros	24
2.4. Comparativa entre sistemas operativos móviles	25
2.5. Elección del sistema operativo para el desarrollo de la aplicación	27
DESCRIPCIÓN TÉCNICA DE LA APLICACIÓN DOCTORCASE.....	28
1. Sobre el desarrollo.....	28
2. Almacenamiento de los datos	29
ALGORITMOS ESTADÍSTICOS, FUNCIONES HEPÁTICAS Y CRITERIOS PARA DETERMINAR CANDIDATOS A TRANSPLANTE.....	32
1. Introducción.....	32
2. Funciones Hepáticas.....	33
2.1. APRI	33
2.2. Child Pugh Score	33
2.3. MELD	34
3. Algoritmos de Estadificación.....	36
2.1. Okuda	37
2.2. Clip	38
2.3. GETCH.....	40
2.4. TNM	40
2.5. Cupi	41
2.6. BCLC.....	42
2.7. Alberta	43
4. Criterios para determinar candidatos a trasplante.....	46
4.1. Criterio de Milán	46

4.2.	UCSF	47
4.3.	UpToSeven	48
4.4.	TTV + AFP.....	49
MANUAL DE USUARIO DOCTORCASE		50
1.	Introducción.....	50
2.	Manual de Usuario	50
2.1.	Inicio.....	50
2.2.	Calculadora Child Pugh Score.....	50
2.3.	Calculadora MELD.....	51
2.4.	Calculadora Okuda	51
2.5.	Calculadora CLIP	52
2.6.	Calculadora All Algorithms.....	52
2.7.	Versión Móvil y compatibilidad	55
PRESUPUESTO, CONCLUSIONES Y LÍNEAS FUTURAS		58
1.	Presupuesto.....	58
2.	Conclusiones	58
3.	Líneas Futuras.....	60
BIBLIOGRAFÍA		62

Capítulo 1

CONTEXTO E INTRODUCCIÓN GENERAL

Hoy en día, la cantidad de información existente es inmensa, mucho mayor de la que es posible consumir. Además, se encuentra al alcance de todos gracias a Internet. Sin embargo, el problema ya no es el de conseguir información, sino que el verdadero problema al que se enfrenta hoy el mundo es a su selección.

Se puede escribir un artículo, sobre el carcinoma de hígado, por ejemplo, sin tener la menor idea sobre lo que se está escribiendo, firmarlo como si el autor fuera un especialista sobre el tema y publicarlo en un blog. Esto llevaría a que una información falsa confundiera a los lectores, pudiendo esparcirse de manera incontrolada por todo Internet. A finales del año 2015 Facebook estimó que 3.2 mil millones de personas se conectan a Internet (Gutiérrez, 2016). Con que un 1% de esas personas se dedicase a publicar información falsa, el crecimiento de la información errónea crecería rápidamente intoxicando Internet (este porcentaje, por desgracia, es bastante mayor), aunque no siempre se haga con mala intención.

Por otra parte, hay millones de páginas con información contrastada, escrita por especialistas y revisada por otros especialistas, poblando Internet. Sin embargo, el problema es que esta información aparece como un puzzle esparcida por miles de páginas, de forma que hay miles de sitios web con la misma información escrita de forma diferente. De hecho, en muchos casos, no se tiene en una sola página toda la información, sino que hay que recurrir a otra, de forma que se complementan entre sí. Debido a todo esto buscar información sobre un tema concreto se vuelve una tarea bastante difícil.

Con la evolución de los terminales móviles en los últimos años y su uso “a todas horas” así como el crecimiento de las tiendas de aplicaciones móviles, la demanda de aplicaciones se ha disparado. Su adquisición nos permite, en numerosos casos, eliminar el esfuerzo de tener que buscar en Internet cada vez que se tenga que utilizar una herramienta o información. Por ejemplo, si se está realizando un trabajo en el que es necesario realizar muchas transformaciones de unidades, tener que buscar para cada transformación su equivalencia, o una calculadora que ya nos realice este cambio, se acabaría haciendo muy pesado. Sin embargo, existen varias *apps* en cualquiera de las tiendas de aplicaciones móviles (Google Play, App Store, BlackBerry World, etc.) que

nos ahorran este esfuerzo y nos facilitan todas las transformaciones de unidades existentes dentro de la misma aplicación. Otro ejemplo, que está creciendo actualmente de forma exponencial, son los cursos sobre diferentes temas (programación, diseño gráfico, etc.) implementados dentro de aplicaciones móviles, de forma que puedes aprender de una forma sencilla sobre un tema sin tener que abandonar la aplicación. Todas estas aplicaciones vienen firmadas con firmas digitales que identifican a sus autores, de tal manera que se puede estar seguro de que la información que contiene una determinada aplicación es fiable (en función de la credibilidad que tenga su autor o empresa).

El diseño e implementación de aplicaciones móvil con información fiable, además de utilidades que faciliten su comprensión y que contengan todo lo necesario para valerse por sí mismas, es decir, que no haya que recurrir a fuentes externas a la aplicación para recopilar más datos, hace de esta alternativa una poderosa solución a los problemas presentados con anterioridad. Este proyecto y el desarrollo de la aplicación asociada a él nacen en torno a este contexto y se extiende al ámbito de la medicina, en especial a lo referente al carcinoma de hígado.

La aplicación se desarrollará en una de las tecnologías existentes, las cuales se estudiarán y compararán en el capítulo 2 y se elegirá una de ellas en función de los requisitos previos e intereses.

Capítulo 2

TECNOLOGÍAS MÓVILES

Las tecnologías móviles son un medio de comunicación que ha superado a la telefonía fija, esto se debe a que las redes de telefonía móvil son más fáciles y baratas de desplegar.

De todos los terminales, el teléfono móvil es uno de los más dinámicos en cuanto a su evolución se refiere. La gran competencia entre los fabricantes por un mercado en continuo crecimiento ha provocado el lanzamiento de un gran número de novedades anualmente.

La evolución del teléfono móvil ha permitido disminuir su tamaño y peso, lo que hace la vida más fácil ya que permite comunicarse desde casi cualquier lugar. Aunque su principal función es la comunicación de voz, como el teléfono convencional, su rápido desarrollo ha incorporado otras funciones como son cámara fotográfica, agenda, acceso a internet, reproducción de vídeo e incluso GPS y reproductor mp3.

Sin embargo, solo con la evolución de los terminales móviles no se hubiera alcanzado el asombroso éxito que tienen en la actualidad. Una pieza importante que hace que los smartphones puedan explotar su potencial es el acceso a Internet a alta velocidad y todos los servicios que esto nos provee, como la reproducción de video en *streaming*, descarga de aplicaciones y documentos, acceso a páginas web y un largo etcétera. Por lo tanto, acompañando a la evolución de los teléfonos móviles se encuentra la enorme y continua evolución de las tecnologías de acceso a la red.

En este capítulo se llevará a cabo una pequeña introducción que empezará con la evolución de los teléfonos móviles, seguido del desarrollo de la infraestructura de acceso inalámbrico a la red en su paso por las distintas generaciones, para terminar con los distintos sistemas operativos que existen y que permiten el uso conjunto de estas tecnologías.

1. Introducción

El teléfono móvil aparece por primera vez a principios de la Segunda Guerra Mundial. Se vio que era necesario y realmente útil la comunicación a distancias. El primer teléfono móvil fue creado por la compañía Motorola llamado Handie Talkie H12-16, el cual permitía la comunicación con las tropas mediante el uso de ondas de radio. Sin embargo, era bastante limitado.

Años después se fueron mejorando las características, pero no salieron a la venta hasta 1979 en Tokio (Japón), fabricados por la Compañía NTT. Con el tiempo se perfeccionaron aún más las características de este nuevo sistema permitiendo comunicarse a largas distancias. Fue así que en los años 1980 se desarrolló un equipo similar a los Handie Talkie pero que iba destinado a personas que, por lo general, eran grandes empresarios y debían estar comunicados, es en este contexto donde se crea el teléfono móvil y marca un hecho en la historia, ya que con este equipo se podía hablar a cualquier hora y en cualquier lugar.

El nombre del primer móvil es Motorola DynaTAc 8000X y apareció por primera vez en 1983. Era pesado (780 gramos) y medía 33 x 9 x 4,5 centímetros. La batería sólo daba para una hora de conversación u 8 horas en stand-by, y la calidad de sonido era bastante mala. La Figura 2-1 muestra la apariencia de este terminal (Ranchal, 2014).



Figura 2-1: Primer teléfono móvil.

Sin embargo, ha sido gracias a la continua y exponencial evolución de los teléfonos móviles lo que ha llevado a que hayan alcanzado tanta popularidad y que todo el mundo disponga de uno o varios en su bolsillo. La reducción del peso y del tamaño, pantallas de mejor calidad y baterías más pequeñas y de mayor duración son alguno de los elementos donde más se fijan los ingenieros a la hora de mejorar sus características, pasando por el desarrollo de software de calidad y cámaras de alta definición. Además, incorporan funcionalidades que hacen la vida más fácil, agrupando las funciones de otros aparatos: música MP3, correo electrónico, hora, televisión, etc. Toda esta evolución ha desembocado en los smartphones que existen hoy en día y de los cuales casi todo el mundo depende. Sin embargo, hasta la llegada de Internet de alta velocidad a los teléfonos móviles ha tenido que llevarse a cabo una larga evolución que empieza con la Primera Generación.

Como ya se mencionó en la introducción, el éxito de los teléfonos móviles no se debe únicamente a la evolución de los terminales, sino también a la evolución de las tecnologías de acceso inalámbrico, que no han dejado de mejorar desde su aparición. En una primera instancia, estas tecnologías eran puramente analógicas, pero con el paso del tiempo han evolucionado hacia tecnologías digitales y, a partir de entonces, se han ido mejorando cada vez más sus capacidades y optimizando sus características. Actualmente, una vez más, las tecnologías de acceso inalámbricas están evolucionando hacia la Cuarta Generación (4G), disponible en la mayor parte de la geografía española.

Para profundizar muy levemente en la evolución de la telefonía móvil nos centraremos en su paso por las distintas generaciones. La primera generación o 1G representaba una tecnología analógica, principalmente desarrollada para el tráfico de voz. El problema era que el canal analógico era susceptible al ruido e interferencias, por lo que pronto dejó paso a la segunda generación. Esta segunda generación (2G) representó la sustitución de la red analógica por la red digital. Entre las tecnologías de 2G se encuentra GSM, que proporcionaba unas velocidades de transmisión muy pequeñas, por lo que pronto se evolucionó a la 2.5G (GPRS) y posteriormente a la 2.75G, que proporcionaban mayores velocidades de transmisión. La evolución continúa con la tercera generación (3G) que logra una mayor eficiencia espectral. En Europa la tecnología adoptada para la 3G fue UMTS utilizando W-CDMA. Antes de llegar a la cuarta generación, la telefonía móvil pasó por la 3.5G con HSDPA (permite velocidades de datos de hasta 7.2 Mbps) y

por la 3.75G con HSUPA. Por último, hasta ahora, la evolución de la telefonía móvil llega hasta lo que conocemos hoy como 4G o cuarta generación, también digital. Como cabe esperar, esta última presenta grandes diferencias y mejoras respecto a sus predecesoras como, por ejemplo, el uso del protocolo IP como base o la capacidad de transferencia de datos, que supera ampliamente a la de 3G. Una característica que llama la atención es que, mientras que la 2G y 3G, para la voz, están basadas en conmutación de circuitos, la 4G utiliza la técnica de conmutación por paquetes (Huidobro Moya, 2012).

Una vez que está disponible la infraestructura de acceso inalámbrico que hace posible el acceso a Internet a través de los teléfonos móviles, así como llamadas con buena calidad, seguridad en las transmisiones y en las llamadas, etc. Hay que ver quiénes son los encargados de desarrollar el software que da vida a los terminales móviles y hace uso de las funciones de esta gran infraestructura de telefonía, es decir, que empresas son las encargadas de diseñar e implementar el sistema operativo y que sistemas operativos para teléfonos móviles existen en la actualidad.

Las principales empresas que desarrollan el software que ejecutan los terminales móviles son Apple, con su sistema operativo iOS, Google, con su sistema operativo Android y otros, como pueden ser Windows Phone de Microsoft y el sistema operativo de BlackBerry.

2. Sistemas Operativos

Un Sistema Operativo es un programa (software) que se inicia al encender el ordenador o el teléfono móvil y se encarga de gestionar todos los recursos del sistema informático, tanto de hardware (partes físicas, disco duro, almacenamiento, pantalla, teclado, etc.) como el software (programas e instrucciones) permitiendo así la comunicación entre el usuario y el ordenador. En definitiva, controlan el ordenador, el teléfono móvil o la tablet y nos permite comunicarnos con ellos de forma sencilla (Rae, 2017).

Al igual que Linux o Windows son sistemas operativos que controlan su escritorio del PC o del portátil, un sistema operativo móvil es la plataforma de software sobre la que otros programas puedan ejecutarse en dispositivos móviles.

Los sistemas operativos móviles para los Smartphone son bastantes más simples que los de los PC y están más orientados a la conectividad inalámbrica, los formatos multimedia para móviles y las diferentes maneras de introducir información en ellos.

Los sistemas operativos usados para los teléfonos móviles, celulares o smartphone son muchos, pero hay dos que son los principales y que ocupan casi todo el mercado de la telefonía móvil: Android e iOS. Seguidos, pero con mucha diferencia estarían BlackBerry OS y Windows Phone. Tanta es la diferencia que Android e iOS tienen el 99,6% del mercado móvil, Windows Phone el 0.3% y BlackBerry, el último cuatrimestre de 2016 cayó a 0,0% (Moscaritolo, 2017). En la Figura 2-2 vemos la evolución de los principales sistemas operativos con el paso de los años. Aunque dicha Figura solo alcanza hasta el segundo cuatrimestre de 2016, se puede ver que a partir del primer cuatrimestre de 2013 se mantiene una cierta estabilidad en los años posteriores.

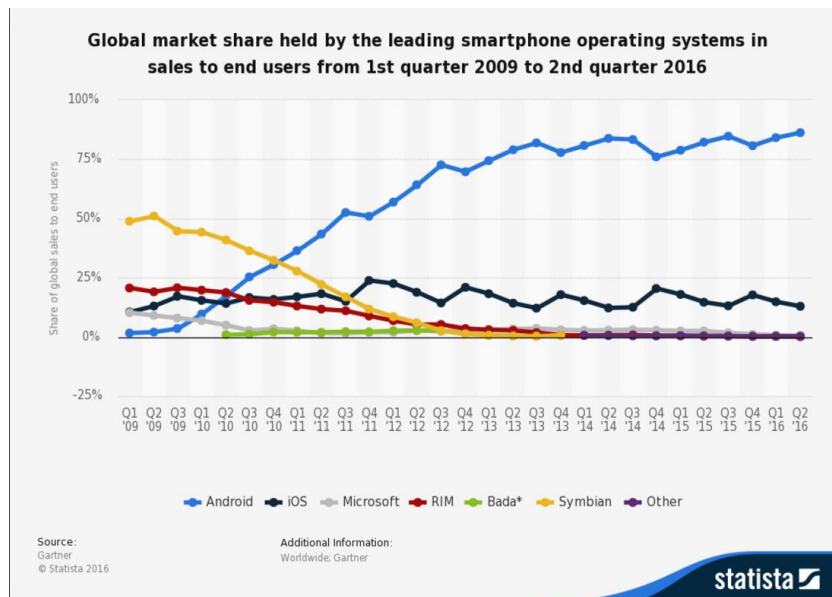


Figura 2-2: Evolución de los sistemas operativos.

2.1. Apple iOS

Originalmente Apple desarrolló el sistema operativo iOS para su teléfono inteligente iPhone, aunque posteriormente se implementó para sus otros productos como son el iPod Touch, el iPad y Apple TV. Sin embargo, Apple no permite la instalación de iOS en hardware de terceros.

Este primer sistema operativo móvil se presentó el 9 de enero de 2007 en la MacWorld Conference, fecha y lugar en los cuales Steve Jobs mostró al mundo el iPhone.

Aunque no fue hasta después del lanzamiento del SDK del iPhone en marzo de 2008 cuando Apple dio nombre a su sistema operativo, bautizándolo como iPhone OS. El iPhone OS 3 fue la tercera versión de iOS y se lanzó durante la WWDC de 2009 y en marzo de 2010, cuando se presentó el primer iPad, Apple decidió dejar atrás el nombre del iPhone OS para pasar a iOS. A partir de aquí se ve la continua evolución de las funcionalidades y características con cada nuevo iOS, pudiendo destacar el asistente virtual Siri, que ha marcado tendencia desde su presentación y que vino junto al iOS 5 y el iPhone 4s. Apple no ha dejado de mejorar su sistema operativo con el paso de los años, llegando en la actualidad a su última y mejor versión, el iOS 10 (Rus, 2016).

iOS está basado en el sistema operativo Mac OS X, que a su vez está basado en Darwin BSD y por lo tanto es un sistema operativo Unix. Darwin es un Sistema Operativo lanzado por Apple en el año 2000 con licencia APLS v2.0 (Licencia de Código Abierto Apple), su código fuente está a disposición de cualquier desarrollador en la web de Apple y es una mezcla de código desarrollado por Apple, la API de programación de aplicaciones orientada a objetos OpenStep proveniente del S.O. NeXTSTEP y su núcleo que se compone del núcleo híbrido XNU combinado con el micro núcleo Mach y diferentes elementos de Unix BSD procedentes de los S.O. OpenBSD y FreeBSD y en menor medida de NetBSD, en concreto el modelo de procesos, la pila de red y el sistema de archivos virtual - VFS. Mac OS X tiene como base el S.O. Darwin al que se le han añadido en sus capas superiores una serie de APIs de desarrollo como Carbon (proporciona el acceso a los servicios del sistema al lenguaje de programación C) o Cocoa (interface nativa orientado a objetos para la programación de aplicaciones) y elementos como Quartz Compositor (el subsistema de gestión de ventanas) o la interface gráfica de usuario Aqua, sin las que las aplicaciones desarrolladas para Mac OS X no pueden funcionar. Como conclusión podríamos decir que Mac OS X e IOS son el S.O. no gráfico Darwin junto con la capa superior que se comunica con el usuario de manera gráfica (Enclavedemac, 2013). Las Figuras 2-3 y 2-4 nos muestran la arquitectura de OS X y que parte de Darwin está incluida en OS X, respectivamente.

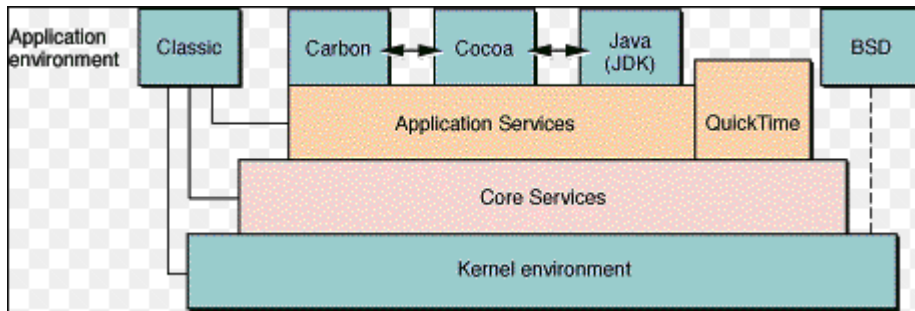


Figura 2-3: Arquitectura de OS X.

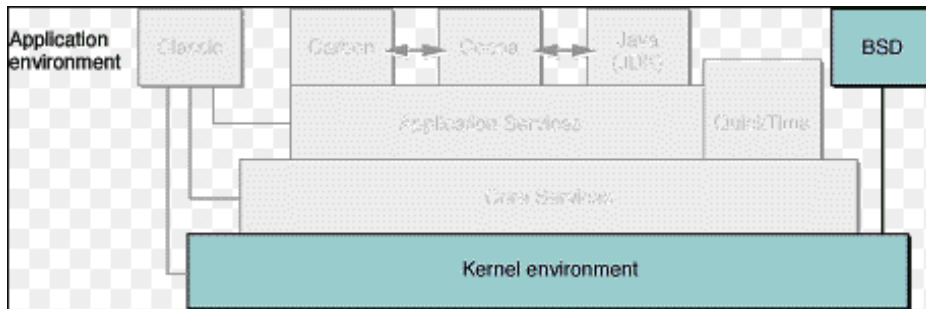


Figura 2-4: Darwin dentro de OS X.

Apple creó Swift, un lenguaje de programación multiparadigma enfocado en el desarrollo de aplicaciones para iOS y Mac OS X. Fue presentado en WWDC 2014 y está diseñado para integrarse con los Frameworks Cocoa y Cocoa Touch, puede usar cualquier biblioteca programada en Objective-C y llamar a funciones de C. También es posible desarrollar código en Swift compatible con Objective-C bajo ciertas condiciones. Swift tiene la intención de ser un lenguaje seguro, de desarrollo rápido y conciso. Usa el compilador LLVM incluido en Xcode 6. En el año 2015 pasó a ser de código abierto (Apple Developers, 2017).

La arquitectura iOS está basada en capas o niveles, tal y como se muestra en la Figura 2-5, donde las más altas contienen los servicios y tecnologías más importantes para el desarrollo de aplicaciones, y las capas más bajas controlan los servicios básicos.

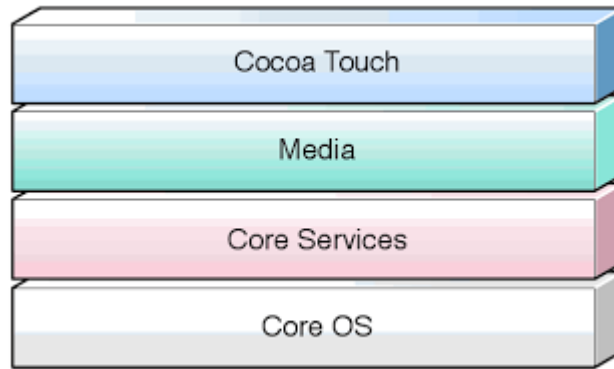


Figura 2-5: Arquitectura de capas iOS.

- **Cocoa Touch:** es la capa más importante para el desarrollo de aplicaciones iOS. Posee un conjunto de Frameworks que proporciona el API de Cocoa para desarrollar aplicaciones. Se podría decir que Cocoa Touch proviene de Cocoa, la API ya existente en la plataforma MAC. Esta capa está formada por dos Frameworks fundamentales:
 - UIKit: contiene todas las clases que se necesitan para el desarrollo de una interfaz de usuario
 - Foundation Framework: define las clases básicas, acceso y manejo de objetos, servicios del sistema operativo
- **Media:** Provee los servicios de gráficos y multimedia a la capa superior.
- **Core Services:** Contiene los servicios fundamentales del sistema que usan todas las aplicaciones
- **Core OS:** Contiene las características de bajo nivel: ficheros del sistema, manejo de memoria, seguridad, drivers del dispositivo.

2.2. Google Android

Android nació bajo la empresa Android Inc, siendo desarrollado por Andy Rubin, Rich Miner, Nick Sears y Chris White. El sistema operativo fue creado para desarrollar “dispositivos móviles más inteligentes que son más conscientes de lo localización y preferencias de su propietario”. Al principio las intenciones eran convertir Android en un avanzado sistema para cámaras digitales, pero a principios de siglo aquel mercado no estaba lo suficientemente desarrollado, así que los desarrolladores optaron por convertirlo en rival directo de los difuntos Symbian y el antiguo Windows Mobile.

En 2005 Google adquirió Android Inc., haciéndose así dueño del sistema operativo que estaba construido sobre una base Open Source, utilizando Apache Harmony (una implementación de Java realizada por la Fundación Apache) para la interfaz de usuario y las herramientas del sistema, y Linux como kernel. A partir de ahí el sistema ha tenido un ascenso enorme, primero quitando el primer puesto a Apple en el mundo de los smartphones y luego convirtiéndose junto con Windows en el sistema operativo más extendido del mundo (Medina, 2015)

Las características de Android se podrían resumir en los siguientes puntos:

- **Diseño de dispositivo:** La plataforma es adaptable a pantallas de mayor resolución, VGA, biblioteca de gráficos 2D, biblioteca de gráficos 3D basada en las especificaciones del OpenGL ES 2.0 y diseño de teléfonos tradicionales.
- **Almacenamiento:** SQLite, una base de datos liviana, que es usada para propósitos de almacenamiento de datos.
- **Conectividad:** Android soporta las siguientes tecnologías de conectividad: GSM/EDGE, IDEN, CDMA, EV-DO, UMTS, Bluetooth, Wi-Fi, LTE, HSDPA, HSPA+, NFC y WiMAX, GPRS, UMTS y HSDPA+.
- **Mensajería:** SMS y MMS son formas de mensajería, incluyendo mensajería de texto, además del servicio de Firebase Cloud Messaging (FCM) siendo la nueva versión de Google Cloud Messaging (GCM) bajo la marca Firebase con los nuevos SDK para realizar el desarrollo de mensajería en la nube mucho más sencillo.
- **Soporte de Java:** Aunque la mayoría de las aplicaciones están escritas en Java, no hay una máquina virtual Java en la plataforma. El bytecode Java no es ejecutado, sino que primero se compila en un ejecutable Dalvik y se ejecuta en la Máquina Virtual Dalvik. Dalvik es una máquina virtual especializada, diseñada específicamente para Android y optimizada para dispositivos móviles que funcionan con batería y que tienen memoria y procesador limitados. A partir de la versión 5.0, se utiliza el Android Runtime (ART). El soporte para J2ME puede ser agregado mediante aplicaciones de terceros como el J2ME MIDP Runner. (Nota: Android Runtime (ART) es un entorno de ejecución de aplicaciones utilizado por el sistema operativo móvil Android. ART reemplaza a Dalvik, que

es la máquina virtual utilizada originalmente por Android, y lleva a cabo la transformación de la aplicación en instrucciones de máquina, que luego son ejecutadas por el entorno de ejecución nativo del dispositivo.)

- Soporte multimedia: Android soporta los siguientes formatos multimedia: WebM, H.263, H.264 (en 3GP o MP4), MPEG-4 SP, AMR, AMR-WB (en un contenedor 3GP), AAC, HE-AAC (en contenedores MP4 o 3GP), MP3, MIDI, Ogg Vorbis, WAV, JPEG, PNG, GIF y BMP.
- Soporte para streaming: Streaming RTP/RTSP (3GPP PSS, ISMA), descarga progresiva de HTML (HTML5 <video> tag). Adobe Flash Streaming (RTMP) es soportado mediante el Adobe Flash Player. Se planea el soporte de Microsoft Smooth Streaming con el port de Silverlight a Android. Adobe Flash HTTP Dynamic Streaming estará disponible mediante una actualización de Adobe Flash Player.
- Soporte para hardware adicional: Android soporta cámaras de fotos, de vídeo, pantallas táctiles, GPS, acelerómetros, giroscopios, magnetómetros, sensores de proximidad y de presión, sensores de luz, gamepad, termómetro, aceleración por GPU 2D y 3D.
- Entorno de desarrollo: Incluye un emulador de dispositivos, herramientas para depuración de memoria y análisis del rendimiento del software. Inicialmente el entorno de desarrollo integrado (IDE) utilizado era Eclipse con el plugin de Herramientas de Desarrollo de Android (ADT). Ahora se considera como entorno oficial Android Studio, descargable desde la página oficial de desarrolladores de Android.
- Google Play: es un catálogo de aplicaciones gratuitas o de pago en el que pueden ser descargadas e instaladas en dispositivos Android sin la necesidad de un PC.
- Multi-táctil: Android tiene soporte nativo para pantallas capacitivas con soporte multi-táctil que inicialmente hicieron su aparición en dispositivos como el HTC Hero. La funcionalidad fue originalmente desactivada a nivel de kernel (posiblemente para evitar infringir patentes de otras compañías). Más tarde, Google publicó una actualización para el Nexus One y el Motorola Droid que activa el soporte multi-táctil de forma nativa.

- **Multitarea:** Multitarea real de aplicaciones, es decir, las aplicaciones que no estén ejecutándose en primer plano reciben ciclos de reloj.
- **Tethering:** Android soporta tethering, que permite al teléfono ser usado como un punto de acceso alámbrico o inalámbrico (todos los teléfonos desde la versión 2.2, no oficial en teléfonos con versión 1.6 o inferiores mediante aplicaciones disponibles en Google Play (por ejemplo, PdaNet). Para permitir a un PC usar la conexión de datos del móvil Android se podría requerir la instalación de software adicional.
- **Vista Multiventana:** ofrece la posibilidad de utilizar dos aplicaciones independientes a la vez, una junto a la otra. Por ejemplo, es posible estar viendo un video mientras se está escribiendo un mensaje.
- **Seguridad:** Android está diseñado con un cifrado y capas de gran seguridad para proteger la información privada. Además, cuenta con la posibilidad de cifrado a nivel de archivos, consiguiendo aislar y proteger mejor los datos de cada usuario del dispositivo (Android Developer, 2017).
- **Futuro lenguaje de Programación, Kotlin:** lenguaje de programación con tipos estáticos el cual corre en la máquina virtual de Java. Kotlin es 100% interoperable con Java, el cual era, hasta ahora, el lenguaje primario para escribir apps para Android (además de C++). Una de las ventajas de que Kotlin sea interoperable con Java es que se pueden escribir ya apps en Android como si se tratara de Java. Sin embargo, Google incluirá una serie de características que Java no soporta. Se trata de un lenguaje adicional para escribir código, pero no es un reemplazo a Java o a C++ que ya se soportan en Android (López Michelone, 2017).
- **Soporte para una amplia variedad de hardware:** este sistema operativo, a diferencia de Apple está disponible para una gran variedad de dispositivos.

La arquitectura del sistema operativo Android está formada por cuatro capas como se puede ver en la Figura 2-6.

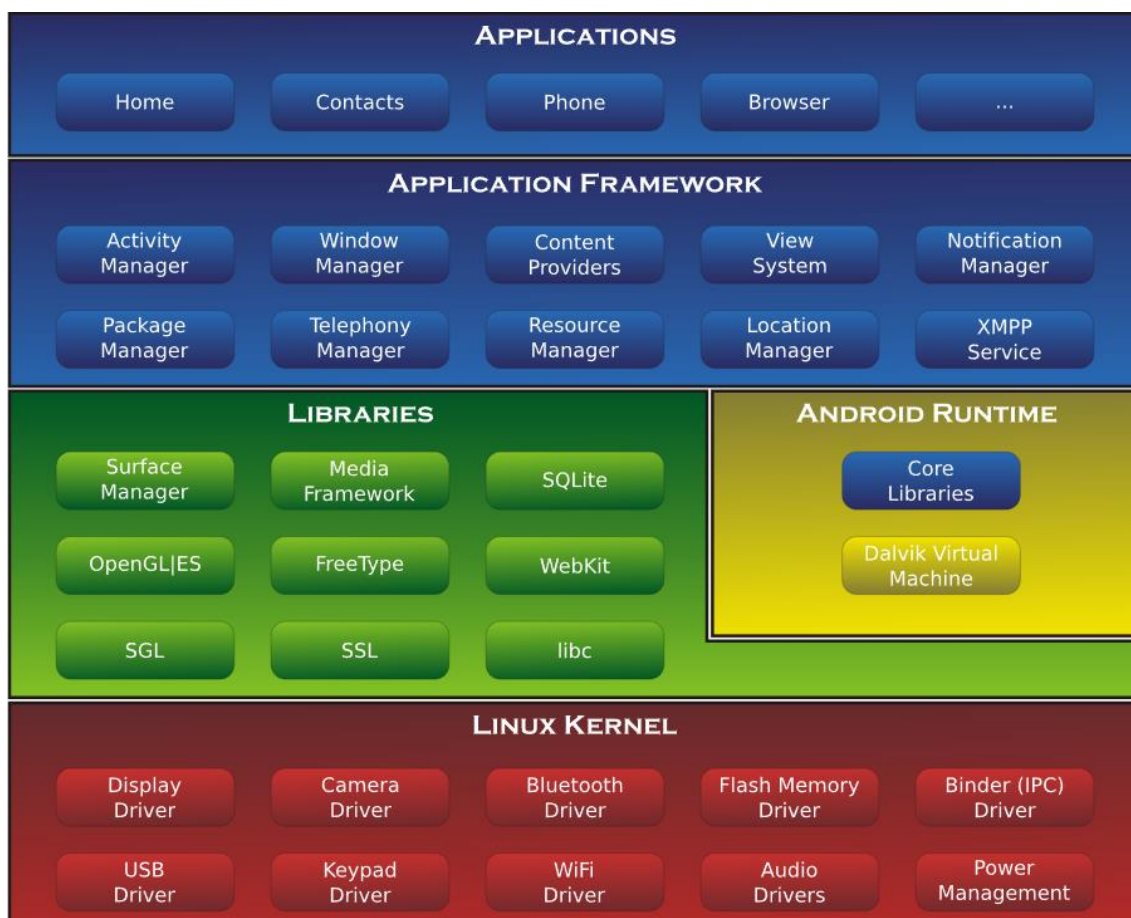


Figura 2-6: Arquitectura del sistema operativo Android.

- **Aplicaciones:** las aplicaciones base incluyen un cliente de correo electrónico, programa de SMS, calendario, mapas, navegador, contactos y otros. Todas las aplicaciones están escritas en lenguaje de programación Java.
- **Marco de trabajo de aplicaciones:** los desarrolladores tienen acceso completo a los mismos APIs del framework usados por las aplicaciones base. La arquitectura está diseñada para simplificar la reutilización de componentes; cualquier aplicación puede publicar sus capacidades y cualquier otra aplicación puede luego hacer uso de esas capacidades (sujeto a reglas de seguridad del framework). Este mismo mecanismo permite que los componentes sean reemplazados por el usuario.
- **Bibliotecas:** Android incluye un conjunto de bibliotecas de C/C++ usadas por varios componentes del sistema. Estas características se exponen a los desarrolladores a través del marco de trabajo de aplicaciones de Android; algunas

son: System C library (implementación biblioteca C estándar), bibliotecas de medios, bibliotecas de gráficos, 3D y SQLite, entre otras.

- **Runtime de Android:** Android incluye un set de bibliotecas base que proporcionan la mayor parte de las funciones disponibles en las bibliotecas base del lenguaje Java. Cada aplicación Android corre su propio proceso, con su propia instancia de la máquina virtual Dalvik. Dalvik ha sido escrito de forma que un dispositivo puede correr múltiples máquinas virtuales de forma eficiente. Dalvik ejecutaba hasta la versión 5.0 archivos en el formato Dalvik Executable (.dex), el cual está optimizado para memoria mínima. La Máquina Virtual está basada en registros y corre clases compiladas por el compilador de Java que han sido transformadas al formato.dex por la herramienta incluida "dx". Desde la versión 5.0 utiliza el ART, que compila totalmente al momento de instalación de la aplicación.
- **Núcleo Linux:** Android depende de Linux para los servicios base del sistema como seguridad, gestión de memoria, gestión de procesos, pila de red y modelo de controladores. El núcleo también actúa como una capa de abstracción entre el hardware y el resto de la pila de software (Android Developer, 2017).

2.3. Otros

Hay otros sistemas operativos móviles como son Windows Phone y Blackberry OS. Sin embargo, en el mercado, estos dos sistemas operativos se encuentran bastante atrás de los grandes iOS y Android.

Windows Phone

Windows Phone (abreviado WP) es un sistema operativo móvil desarrollado por Microsoft, como sucesor de Windows Mobile. A diferencia de su predecesor está enfocado en el mercado de consumo en lugar del mercado empresarial. Con Windows Phone, Microsoft ofrece una nueva interfaz de usuario que integra varios de sus servicios activos.

La tienda de Windows Phone es una plataforma web para que los usuarios descarguen: aplicaciones, juegos, música y vídeos. Es el equivalente a Play Store de Android y la App Store de iOS. Y está gestionada por Microsoft, que prueba una por una cada aplicación o juego que es enviada (Microsoft, 2017).

BlackBerry OS

El BlackBerry OS es un sistema operativo móvil de código cerrado desarrollado por BlackBerry, antigua Research In Motion (RIM), para los dispositivos BlackBerry. El sistema permite multitarea y tiene soporte para diferentes métodos de entrada adoptados por RIM para su uso en computadoras de mano, particularmente la trackwheel, trackball, touchpad y pantallas táctiles. El OS BlackBerry está claramente orientado a su uso profesional como gestor de correo electrónico y agenda. Desde la cuarta versión se puede sincronizar el dispositivo con el correo electrónico, el calendario, tareas, notas y contactos de Microsoft Exchange Server además es compatible también con Lotus Notes y Novell GroupWise.

BlackBerry Enterprise Server (BES) proporciona el acceso y organización del correo electrónico a grandes compañías identificando a cada usuario con un único BlackBerry PIN. Los usuarios más pequeños cuentan con el software BlackBerry Internet Service, programa más sencillo que proporciona acceso a Internet y a correo POP3 / IMAP / Outlook Web Access sin tener que usar BES.

Al igual que en el SO Symbian desarrolladores independientes también pueden crear programas para BlackBerry, pero en el caso de querer tener acceso a ciertas funcionalidades restringidas necesitan ser firmados digitalmente para poder ser asociados a una cuenta de desarrollador de RIM (BlackBerry, 2017).

2.4. Comparativa entre sistemas operativos móviles

En los últimos años ha habido una lucha entre múltiples empresas tecnológicas para dominar el mercado de los smartphones. Sobre todo, a nivel de software, es decir, el sistema operativo. Los dos gigantes por excelencia son: Apple (iOS) y Google (Android), dejando fuera de esta esta comparativa a otros como Windows Phone y Blackberry OS.

Si hay algo en lo que Android e iOS sean totalmente opuestos es precisamente su filosofía: uno es un entorno abierto (Android) y el otro es cerrado (iOS). Se suele pensar que, por que un sistema operativo sea cerrado, tenga que ser algo negativo. Sin embargo, esto nos garantiza cierta seguridad. Las aplicaciones en iOS han de cumplir unas pautas que marca Apple y superar un exhaustivo control de calidad y seguridad. De esta manera procuran garantizar la experiencia y rendimiento óptimos.

Otro punto que tiene muy en cuenta Apple es facilitar la vida al usuario, dándoselo todo de una manera clara y simple, de forma que todo sea muy intuitivo. Ejemplo de ello es poder encontrar todos los ajustes del sistema en un mismo lugar bien identificados y ordenados. Hay que destacar la interfaz intuitiva donde las aplicaciones quedan automáticamente ordenadas en una cuadrícula. Además de todos los ajustes recogidos en una lista donde son fáciles de ver y modificar.

Por otro lado, Android, al ser abierto es accesible para cualquiera que quiera publicar una aplicación. Al principio hubo muchos casos de malware estropeando los terminales o generando suscripciones con coste al usuario. Esto fue solucionado por Google permitiendo al usuario elegir a que datos acceden cada aplicación.

En relación a los menús, ofrece muchas más opciones y botones con los que interactuar, haciendo que sea más complicado hacer una determinada acción.

En Android contamos con dos pantallas: la inicial que funciona como el escritorio de un ordenador donde se pueden colocar las aplicaciones y los widgets y otra pantalla, el menú propiamente dicho, donde están todas las aplicaciones y ajustes.

Los productos de Apple ofrecen un mayor nivel de privacidad, siendo casi imposible descifrar un iPhone o iPad. Y respecto a la memoria de sus dispositivos y en concordancia con su filosofía empresarial, a sus dispositivos no se les puede poner una tarjeta SD.

Android tiene un enfoque más abierto y transparente con los datos. Analizan toda la información posible y cuantificable, desde para qué usas el terminal hasta los sitios que visitas. Android sí permite el uso de tarjetas de memoria salvo algún modelo excepcional de algún fabricante. Incluso ofrecen la posibilidad de encriptarlas para mayor seguridad. Por otro lado, también son más necesarias dado que Android ocupa más espacio de la memoria interna que iOS.

Las características de ambos sistemas operativos son bastante dispares, respetando cada uno de ellos su propia filosofía. Sin embargo, las funcionalidades de ambos sistemas operativos son muy semejantes, es decir, se puede hacer casi lo mismo con ambos SO.

2.5. Elección del sistema operativo para el desarrollo de la aplicación

La elección de Android como sistema operativo para el desarrollo de la aplicación asociada a este informe se debe a que la aplicación ya se encuentra realizada en iOS. Debido a esto, el requisito principal que hace que se elija Android es que se indica así.

Capítulo 3

DESCRIPCIÓN TÉCNICA DE LA APLICACIÓN DOCTORCASE

Trata del desarrollo de una aplicación Android que apoye el proceso de diagnóstico y tratamiento de enfermedades hepáticas, y más en concreto, del carcinoma de hígado. El objetivo es que doctores especialistas y no especialistas en hepatología tengan aunadas en una aplicación diversos documentos, imágenes y directrices útiles, además de una completa calculadora de algoritmos hepáticos que se utilizan de forma extendida.

1. Sobre el desarrollo

Para el desarrollo de las distintas clases, que implementan las diferentes *Activitys*, correspondientes a las calculadoras individuales y la calculadora general, se ha seguido un mismo esquema.

Primero se ha desarrollado la interfaz de usuario a partir de código xml. Después, en el código Java se han definido todas las variables, necesarias para recoger los datos introducidos por el usuario. Seguido se obtiene la referencia a todos los objetos de la interfaz de usuario para poder interactuar con dichas componentes. Un método denominado *cargarPreferencias()* se llama después de obtener todas las referencias y actualiza la interfaz de usuario con los datos que han sido guardados en preferencias durante una iteración anterior.

Para cargar los valores originales (*Reset Values*) se ha implementado un método denominado *cargarPreferenciasReset()*, que tiene guardado, dentro de sí, los valores por defecto y actualiza la interfaz de usuario con ellos. Semejante a éste, para cargar los valores previos (*Previous Values*), simplemente se llama al método *cargarPreferencias()*, obteniendo los valores almacenados en preferencias.

Por último, existe un método *guardarPreferencias()*, llamado cuando se quiere avanzar a la siguiente pantalla. Éste lo que hace es extraer todos los datos introducidos

por el usuario y almacenarlos en preferencias. En el caso de que sea necesario una conversión de unidades o acomodamiento de los datos también se realiza en este método.

Como caso especial está la *Activity* que se encarga de calcular y mostrar los resultados de los distintos algoritmos y funciones al usuario. Cada uno de los diferentes algoritmos se han implementado en clases *Java* independientes, de forma que pueden ser usados de una forma mucho más flexible. En la *Activity* resultados, se obtienen todos los datos almacenados en preferencias. Y, una vez hecho esto, se llama a cada uno de los métodos constructores de los diferentes algoritmos, pasando a dicho constructor los datos necesarios. Cada una de las clases que implementan los distintos algoritmos dispone de un método *getNombre_del_algoritmo_Result()* que tiene devuelto el resultado calculado. Una vez obtenidos los resultados de todos, se muestran al usuario.

2. Almacenamiento de los datos

Todos los datos introducidos por el usuario se almacenan en un sistema de preferencias.

Las preferencias no son más que datos que una aplicación debe guardar para personalizar la experiencia del usuario, por ejemplo, información personal, opciones de presentación, etc. Android, proporciona un método diseñado específicamente para administrar este tipo de datos: las preferencias compartidas o shared preferences. Cada preferencia se almacenará en forma de clave-valor, es decir, cada una de ellas estará compuesta por un identificador único (p.e. “email”) y un valor asociado a dicho identificador (p.e. “prueba@email.com”). Además, los datos se guardan en ficheros XML (Sgoliver, 2011).

Solo se almacena un valor para cada una de las entradas de datos vistas en apartados anteriores. Por lo que no es posible determinar los datos que se introdujeron para un determinado paciente o un determinado día. Los únicos datos que se pueden obtener son los últimos que han sido introducidos y almacenados en preferencias.

En este apartado se va a ver el sistema de preferencias utilizado en el desarrollo de la aplicación. Este sistema se encuentra dividido en 4 colecciones de preferencias. La primera colección recoge los datos provenientes de *Diagnostic Imaging*, la segunda los

datos de *Laboratory Values* y la tercera de *Clinical Question*. La cuarta colección corresponde con los datos calculados que requieren ser almacenados y para el tipo de criterio elegido por el usuario para determinar si un paciente va a ser candidato a trasplante o no.

En la siguiente Tabla vemos el sistema de preferencias completo, recogiendo todas sus características.

Entrada de datos	Identificador de la colección	Clave	Valor -Tipo	Modo de Acceso
Number of Tumours	pref_diagnostic	num_tumores	INTEGER	PRIVATE
Tumour Size	pref_diagnostic	string_tamaño_tumores	STRING	PRIVATE
Volumen Tumores	pref_diagnostic	volumen_tumores	FLOAT	PRIVATE
Tumor Extent	pref_diagnostic	extent	BOOLEAN	PRIVATE
PVI	pref_diagnostic	pvi	BOOLEAN	PRIVATE
Nodes	pref_diagnostic	nodes	BOOLEAN	PRIVATE
Metastasis	pref_diagnostic	metastastasis	BOOLEAN	PRIVATE
Portal Hypertension	pref_diagnostic	hypertension	BOOLEAN	PRIVATE
PVT	pref_diagnostic	pvt	BOOLEAN	PRIVATE
IRN	pref_laboratory	irn	STRING	PRIVATE
International Units	pref_laboratory	internacional	BOOLEAN	PRIVATE
Dialisys	pref_laboratory	dialisis	BOOLEAN	PRIVATE
Bilirubin	pref_laboratory	bilirubin	STRING	PRIVATE
Creatinine	pref_laboratory	creatinine	STRING	PRIVATE
Sodium	pref_laboratory	sodium	STRING	PRIVATE
Albumin	pref_laboratory	albumin	STRING	PRIVATE
AST	pref_laboratory	ast	STRING	PRIVATE
AST (Upper...)	pref_laboratory	ast2	STRING	PRIVATE
ALP	pref_laboratory	alp	STRING	PRIVATE

ALP (Upper...)	pref_laboratory	alp2	STRING	PRIVATE
Platelets	pref_laboratory	platalets	STRING	PRIVATE
AFP	pref_laboratory	afp	STRING	PRIVATE
Encephalopathy	pref_clinical	encepha	INTEGER	PRIVATE
Ascites	pref_clinical	ascites	INTEGER	PRIVATE
Cirrhosis	pref_clinical	cirrosis	BOOLEAN	PRIVATE
Varices	pref_clinical	varices	BOOLEAN	PRIVATE
Age	pref_clinical	age	BOOLEAN	PRIVATE
Age Number	pref_clinical	age_number	INTEGER	PRIVATE
Major Comorbidities	pref_clinical	major	BOOLEAN	PRIVATE
ECOG	pref_clinical	ecog	INTEGER	PRIVATE
Volumen Tumores	pref_criteria	volumen_tumores	FLOAT	PRIVATE
Criterio Elegido	pref_criteria	criterio	INTEGER	PRIVATE

Tabla 3-1: Sistema de Preferencias.

Capítulo 4

ALGORITMOS ESTADÍSTICOS, FUNCIONES HEPÁTICAS Y CRITERIOS PARA DETERMINAR CANDIDATOS A TRANSPLANTE

1. Introducción

El carcinoma hepatocelular (HCC) es un tumor agresivo que a menudo se produce en el contexto de la enfermedad hepática crónica y cirrosis. Por lo general, el diagnóstico es tardío y la supervivencia media tras el diagnóstico es de aproximadamente 6-20 meses. Esto pone de relieve la necesidad de un diagnóstico precoz y un tratamiento agresivo con el fin de mejorar el resultado de esto (Ncbi, 2014).

El objetivo último de la calculadora de la aplicación podría reducirse a generar un pronóstico en base a los resultados de los algoritmos estadísticos y funciones hepáticas que se obtienen a partir de los datos introducidos de un determinado paciente.

A la hora de evaluar el pronóstico hay que tener en cuenta que, dado que el *HCC* aparece en la mayor parte de los casos sobre una cirrosis hepática, el pronóstico depende en gran medida de la función hepática existente. Actualmente se consideran 4 factores decisivos que afectan al pronóstico:

1. El estadio, agresividad y patrón de crecimiento del tumor;
2. El estado general del paciente, definido habitualmente mediante el performance status (PST) de la OMS (Ncbi, 1993);
3. La función hepática, medida mediante la escala de Child-Pugh.
4. El tratamiento que se aplique.

No es fácil una clasificación pronóstica que tenga en cuenta todas las variables citadas. Sin embargo, las 4 clasificaciones más empleadas en la actualidad son la de *Okuda*, la del grupo italiano (*CLIP Cancer of the Liver Italian Program Investigators*)

la TNM y la de Barcelona Clinic. La más empleada es la clasificación de Barcelona, que a su vez tiene en cuenta la de *Okuda*, la funcionalidad de la OMS y la función hepática. Por una parte, permite definir aceptablemente bien el pronóstico, pero su virtud fundamental es permitir definir de una forma objetiva el tratamiento a aplicar (Scielo, 2004).

En este capítulo se verán detenidamente todos los algoritmos estadísticos que están incluidos en la aplicación: *Okuda*, *CLIP*, *GETCH*, *TNM*, *Cupi* y *BCLC*. Además de las funciones hepáticas (*APRI*, *Child Pugh Score* y *MELD*) y los criterios que determinan si un paciente es candidato a trasplante o no, como son el *Criterio de Milán*, *TTV+AFP*, *UCSF* y *UpToSeven*.

2. Funciones Hepáticas

2.1. APRI

El Índice de relación entre AST y plaquetas (APRI) determina la probabilidad de la fibrosis hepática y la cirrosis en pacientes con Hepatitis C.

Esta función hepática requiere de tres variables: *AST*, *límite superior de AST* y *plaquetas*. El resultado se calcula con la siguiente expresión: $APRI = ((AST / ASTLimit) / Plaquetas) \times 100$

2.2. Child Pugh Score

El índice de *Child Pugh* se diseñó en la década de los 70. Hasta ahora ha sido el índice pronóstico más utilizado y consta de cinco variables de las que tres reflejan la función hepática (albúmina, bilirrubina e IRN) y dos se refieren a complicaciones de la enfermedad (ascitis y encefalopatía). Cada variable se puntúa entre 1 y 3 puntos según el grado de afectación (Tabla 4-1), por lo que la puntuación mínima es de 5 puntos y la máxima de 15.

Clásicamente se establecen tres grandes grupos: *Child-Pugh A* si la puntuación es 5 o 6, lo que indica buena función hepática; los pacientes con este grado de afectación hepática tienen buena supervivencia a medio plazo (aproximadamente 80% a los 5 años) y no precisan ser tratados con un trasplante hepático. Cuando la puntuación es de 7-9

puntos se considera *Child-Pugh B*, lo que significa función hepática intermedia. Estos pacientes tienen indicación de trasplante si han presentado alguna descompensación (ascitis o encefalopatía hepática). Los pacientes con 10-15 puntos se consideran *Child-Pugh C*, lo que significa mala función hepática, supervivencia muy comprometida a corto plazo e indicación de trasplante hepático.

Score	1	2	3
Bilirrubina (mg/dL)	1-2	2-3	>3
Albúmina (mg/dL)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
Ascitis	Nada	Controlada	Refractaria
Encefalopatía	Nada	Grado 1-2	Grado 3-4
IRN	1-4	4-6	>6

Tabla 4-1: Clasificación Child-Pugh.

El índice de *Child Pugh* es muy fácil de determinar, puede calcularse a la cabecera del paciente sin necesidad de calculadora y obtiene una buena predicción de la mortalidad a corto-medio plazo. Sus principales inconvenientes son que no se ha obtenido en análisis multivariante; la valoración del grado de ascitis y encefalopatía es subjetiva; no discrimina cuando la enfermedad está muy avanzada ya que tiene límites fijos para cada variable, por ejemplo, si el paciente tiene una bilirrubina de 3,5mgr/dl se aplican 3 puntos, pero si es la bilirrubina es de 20 mgr/dl también se aplican 3 puntos; y no tiene en cuenta parámetros de función renal que tienen valor pronóstico en la cirrosis hepática. A pesar de sus inconvenientes se sigue utilizando para valorar la indicación de trasplante hepático, que se considera indicado en los pacientes *Child B* y *C* (Child & Turcotte, 1964)

2.3. MELD

El *MELD* es un índice pronóstico utilizado para valorar la gravedad de la cirrosis hepática, que fue obtenido en un análisis multivariante y validado en más de 2.000 pacientes. A través de una fórmula que contiene tres variables objetivas, bilirrubina, INR y creatinina se obtiene una puntuación entre 5 y 40 puntos que se correlaciona muy bien con la mortalidad a tres meses. Desde el año 2002 se utiliza para priorizar los pacientes en lista de espera de trasplante hepático ya que su determinación no viene influida por valoraciones subjetivas y las variables que contiene son asequibles y reproducibles.

El modelo *MELD* (Model for End-stage Liver Disease) se publicó por primera vez en el año 2000 y tiene un origen similar al índice de *Child-Pugh*. Aunque inicialmente incluía 4 variables, ya que en el primer estudio incluía la etiología de la cirrosis (los pacientes con enfermedad colostática y de origen alcohólico tienen mejor pronóstico que los de otras etiologías), esta variable se consideró que no era objetiva y se suprimió, sin que ello alterase su capacidad pronóstica. Consta de tres variables que son objetivas, reproducibles y muy asequibles: bilirrubina, INR y creatinina. Ha sido validado prospectivamente en 4 cohortes que incluían más de 2.000 pacientes afectados de cirrosis hepática de Europa y USA, tanto hospitalizados como ambulatorios. Su mejor virtud es que es muy útil para determinar la mortalidad a 3 meses con una C estadística de 0,80 (o sea que acierta en el 80% de los casos). El cálculo del *MELD* es complicado ya que incluye logaritmos neperianos, por lo que se necesita calculadora como la que incluye la aplicación asociada a este informe.

Las principales ventajas del *MELD* sobre el *Child-Pugh* es que se ha obtenido de un análisis multivariante por lo que el peso de cada variable es distinto según su peso predictivo real (en el *Child-Pugh* todas las variables tiene el mismo valor), las variables son objetivas, evitándose valoraciones subjetivas de la ascitis o del grado de encefalopatía, y además valora de forma continua las variables sin un techo máximo como *Child-Pugh*. En la valoración de mortalidad a corto plazo (3 meses) es mejor que el *Child-Pugh*, ya que en la mayoría de estudios en los que se comparan ambos índices, se obtiene una mejor C estadística para el *MELD* que para el *Child-Pugh*, aunque en alguno de ellos la diferencia no alcanza significación estadística. Ello confirma que, a pesar de todos sus inconvenientes, el *Child-Pugh* también aporta una buena capacidad pronóstica. Además de predecir la mortalidad a tres meses en la cirrosis hepática, el *MELD* también es un buen índice pronóstico cuando se aplica a pacientes con otras enfermedades hepáticas graves tales como hepatitis alcohólica aguda o insuficiencia hepática aguda (Fneth, 2011).

Se dispone de tres versiones de *MELD*:

- *MELD*: Es la función hepática original y se calcula mediante la siguiente fórmula matemática: $MELD = 11.2 \times \log(INR) + 3.78 \times \log(bilirrubina) + 9.57 \times \log(creatinina) + 6.43$
- *MELDNa*: se ha sugerido que la adición de sodio al *MELD* mejora su capacidad de predicción de la supervivencia (Sethepatico, 2014) y se calcula mediante la

siguiente expresión: $MELDNa = MELD - \text{sodio} - (0.025 \times MELD \times (140 - \text{sodio})) + 140$

- MELDV5: se añade además del sodio la albúmina como variable de cálculo y se calcula mediante la siguiente función: $MELDV5 = MELDNa + (5.275 \times (4 - \text{albumin})) - (0.163 \times MELD \times (4 - \text{albumin}))$ (Koelling, y otros, 2001)

3. Algoritmos de Estadificación

Los sistemas de estadificación en el cáncer se utilizan generalmente para el pronóstico, pero también pueden ser útiles para la elección de la terapia adecuada. HCC presenta una situación donde se requiere el sistema de estadificación para evaluar el riesgo a partir de dos condiciones que amenazan la vida del paciente: el cáncer y la cirrosis de hígado. Por lo tanto, es comprensible que cualquier sistema de clasificación usado para HCC debe incorporar indicadores de pronóstico no sólo para el estado de tumor, sino también para la función hepática y el estado de salud general.

El conocimiento actual de la enfermedad, sin embargo, impide la recomendación de un sistema de clasificación que se puede utilizar en todo el mundo. Los sistemas convencionales de estadificación para el carcinoma hepatocelular (HCC), tales como la etapa de Okuda o la etapa TNM han demostrado limitaciones importantes en la clasificación de los pacientes. Varios de los nuevos sistemas se han propuesto recientemente, y sólo tres de ellos han sido validados en este punto. La clasificación en estadios BCLC une el estadio de la enfermedad a una estrategia de tratamiento específico. La puntuación JIS se ha propuesto y utilizado en Japón, aunque necesita la validación occidental. La puntuación CLIP se utiliza en pacientes con tumores avanzados. Hay varias razones que explican la dificultad de identificar un sistema en todo el mundo. En primer lugar, HCC es una neoplasia compleja insertada en un hígado cirrótico pre-neoplásicas, y por lo tanto las variables de ambas enfermedades que conducen a la muerte se debe tener en cuenta. En segundo lugar, la enfermedad es muy heterogénea en todo el mundo, y esto refleja diferentes antecedentes epidemiológicos y factores de riesgo subyacentes. En tercer lugar, HCC es el único cáncer tratado por el trasplante en una pequeña proporción de los pacientes. En cuarto lugar, sólo alrededor del 20% de los casos se tratan actualmente mediante cirugía, impidiendo así el amplio uso de sistemas basados en la patología, tales como TNM. Por último, la relevancia potencial de

una firma molecular identificado en términos de predicción de resultados es desconocido, y se necesita más investigación para obtener esta información biológica valiosa que puede ayudar en la clasificación de los pacientes (Ncbi, 2005).

2.1. Okuda

El sistema de estadificación de Okuda fue un avance en las clasificaciones anteriores de estadificación hepatocelular (HCC), en el sentido de que incorporó tanto las variables relacionadas con el cáncer como las variables relacionadas con la función hepática para determinar el pronóstico.

La clasificación de Okuda se ha aplicado ampliamente en pacientes con HCC en la última década. Incluye parámetros relacionados con el estado funcional del hígado (albúmina, ascitis, bilirrubina) y la etapa de tumor; más o menos del 50% de la superficie del hígado en cuestión. Esta clasificación de los pacientes se llevó a cabo correctamente cuando la mayoría de ellos fueron diagnosticados en una etapa avanzada. Es útil para identificar pacientes en etapa terminal (Okuda etapa III). Hoy en día, el conocimiento del diagnóstico ha avanzado y, por tanto, esta clasificación no es adecuada para clasificar a los pacientes antes de terapias radicales o paliativos, incluso cuando se dividen los pacientes en etapa Okuda I en dos subgrupos de acuerdo con el tamaño del tumor. Cuando se compara con sistemas de estadificación modernas, se ha demostrado que esta tiene menor capacidad de predicción.

El cálculo del algoritmo de Okuda se basa en un sistema de puntaje que depende del valor de las diferentes entradas de datos. Se obtendrá un punto si el tamaño del tumor es superior al 50% de la superficie del hígado y cero puntos en caso contrario. En el caso de que el paciente Sí que tenga ascitis (acumulación de líquido en el área que rodea los órganos del abdomen) se sumará un punto y en caso contrario cero puntos. Si los niveles de albúmina están por encima de 3 mg/dL se aumentará en uno la puntuación de Okuda al igual que si los niveles de bilirrubina son mayores o iguales que 3 mg/dL. En casos contrarios no se sumará ningún punto (Okuda, Ohtsuki, & Obata, 1985). Podemos ver este esquema en la Figura 4-1.

Una vez sumados los puntos se realiza la siguiente clasificación:

- Etapa I: si se han obtenido 0 puntos.

- Etapa II: si se han obtenido de 1 a 2 puntos.
- Etapa III: si se han obtenido de 3 a 4 puntos.

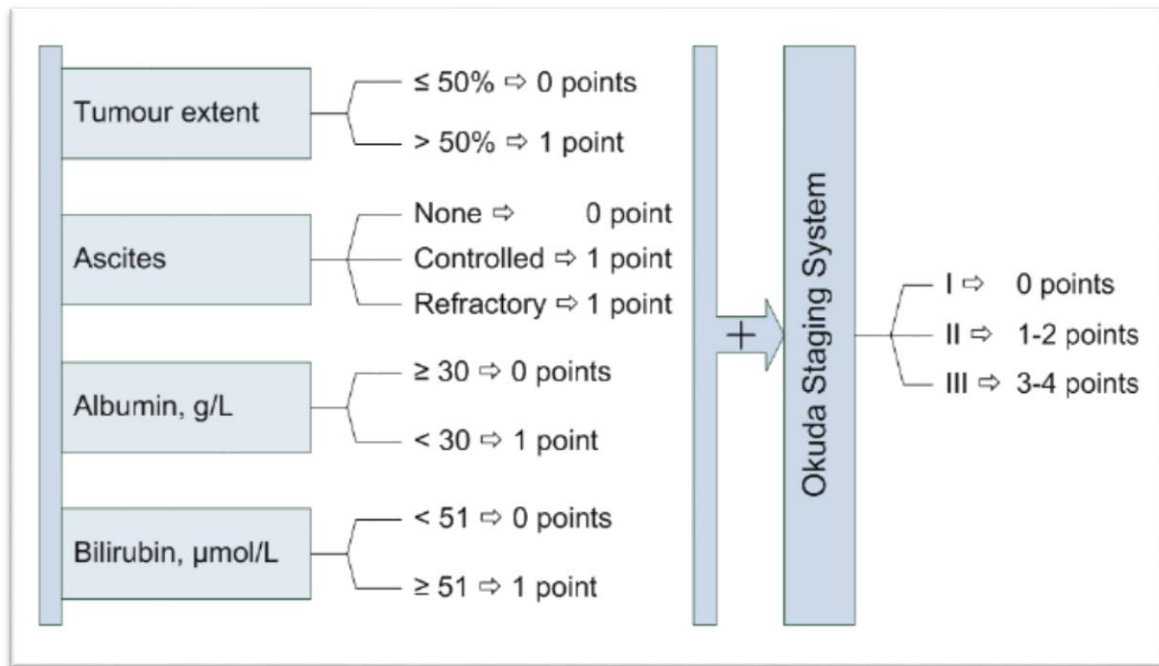


Figura 4-1: Esquema resumen de Okuda.

2.2. Clip

El programa de puntuación italiana del cáncer del hígado (CLIP) se construyó en un estudio retrospectivo y fue validado por los autores y otros grupos. Esta puntuación combina cuatro variables que proporcionan un sistema de clasificación de siete etapas. Ha sido comparado con Okuda y TNM, obteniendo éste un mejor poder discriminatorio. Grupos asiáticos han reportado tasas de supervivencia claramente diferentes a los autores originales, comprometiendo así su validación externa. También está limitado por el hecho de que no sirve para seleccionar el tratamiento adecuado para cada paciente (Ncbi, 2005).

Al igual que en el caso anterior este algoritmo se basa en un sistema de puntos en el que interviene el resultado de una función hepática, Child Pugh. En el caso de que sea *A* se sumarán cero puntos, si es *B* se sumará un punto y si es *C* se sumarán dos puntos. Si el tamaño del tumor es superior al 50% de la superficie del hígado y el número de tumores es mayor que uno se sumarán dos puntos, si la extensión del tumor es menor o igual al 50% y el número de tumores es mayor que uno se sumará un punto y en el caso de que la extensión del tumor sea menor o igual al 50% y el número de tumores sea igual a uno se

sumarán cero puntos. Se sumará un punto en el caso de que Si tenga PVI y cero en caso contrario. Y, por último, se sumará un punto en el caso de que la cantidad de AFP sea superior o igual a 400 ug/L y cero en caso contrario. Se puede ver el resumen de este párrafo en la Figura 4-2.

Una vez sumados los puntos individuales y obteniendo con ello la suma total se haría la siguiente clasificación:

- Etapa Temprana o *Early Stage*: si se han obtenido 0 puntos.
- Etapa Intermedia o *Intermediate Stage*: si se han obtenido de 1 a 3 puntos.
- Etapa Avanzada o *Advanced Stage*: si se han obtenido de 4 a 6 puntos.

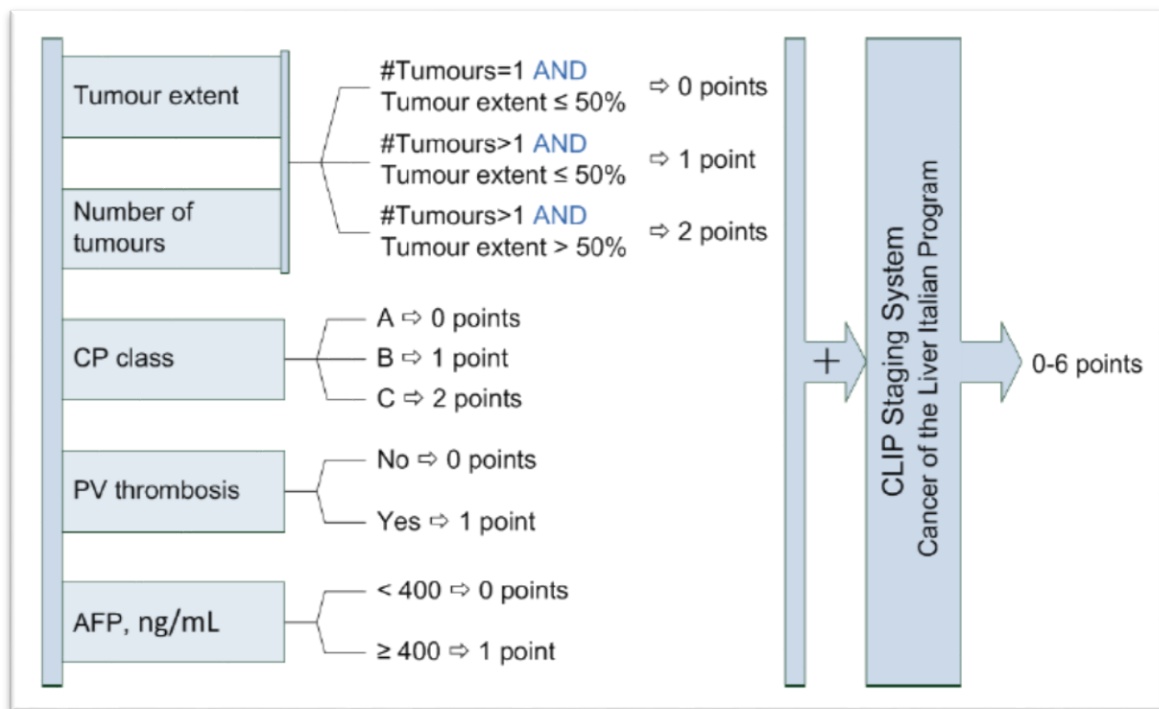


Figura 4-2: Esquema resumen de Clip.

Para ascitis, cero puntos en caso de “nada”, un punto en el caso de “controlado” y dos puntos en el caso de “no controlado” (Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators., 2000), (A new prognostic system for

hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators., 1998).

2.3. GETCH

Clasificación francesa de Chevret et al para evaluar el pronóstico de un paciente con carcinoma hepatocelular.

Como en los casos anteriores es un algoritmo basado en puntuación. Si *ECOG* es igual a cero o uno, se sumarán cero puntos y si es mayor o igual que dos se sumarán tres. Si la bilirrubina presenta cantidades superiores o iguales a 50 $\mu\text{mol/L}$ se sumará un punto, en caso contrario cero. Se hace una división entre el ALP y el ALPLimit; si este resultado nos da mayor o igual que 2 se suman dos puntos y sino cero. También se sumarán dos puntos en el caso en el que las cantidades de AFP sean superiores o iguales a 35 $\mu\text{g/L}$. Por último, se sumará un punto más si el paciente tiene PVT (Chevret, Trinchet, & Mathieu, 1999).

2.4. TNM

El sistema TNM convencional, que sólo contiene variables relacionadas con la etapa del tumor, ha sido probado sobre todo en el entorno quirúrgico, y se vio la pobre predicción de pronóstico en pacientes con HCC con intención de someterse a trasplante o resección. Con base en los resultados de una serie de 557 pacientes que se sometieron a resección, se ha propuesto una modificación reciente, incluyendo el estadio del tumor y la presencia de fibrosis. El nuevo sistema de cuatro etapas puede mejorar la estratificación de los tumores resecados, aunque es controvertido si van a aplicar a los pacientes no quirúrgicos. Ha sido aprobado por el Comité Conjunto sobre el Cáncer (AJCC).

La clasificación de las diferentes etapas es la siguiente:

- Etapa I: si el número de tumores es uno y el paciente no tiene ni PVI ni Nodos ni Metástasis.
- Etapa II: si el paciente solo tiene un tumor y PVI o, si tiene más de un tumor, pero no tiene PVI y el tamaño de los tumores es menor de 5 cm. Para estar en esta etapa además debe cumplirse que no tenga ni Nodos ni Metástasis.

- Etapa IIIA: si el número de tumores es mayor que uno, aunque sean de mayor de 5 cm de diámetro, pero no tiene que tener ni PVI ni Nodos ni Metástasis.
- Etapa IIIB: si el número de tumores es mayor o igual que uno y tiene PVI, pero no tiene ni Nodos ni Metástasis.
- Etapa IVA: si el número de tumores es mayor o igual que uno y el paciente tiene Nodos, pero no tiene Metástasis.
- Etapa IVB: el número de tumores es mayor o igual que uno y tiene Metástasis (Lei, Chau, & Lui, 2006).

2.5. Cupi

Los investigadores en Hong Kong describen un sistema de estadificación de análisis de su experiencia en 926 pacientes, la mayoría de ellos con cirrosis relacionada con el VHB. El Índice de Pronóstico de la Universidad de China (CUPI) considera seis variables predictivas, y divide a los pacientes en tres etapas. Los autores estiman que esta clasificación tiene una mejor estimación de la supervivencia de la puntuación CLIP y la etapa Okuda, aunque su poder discriminatorio en las primeras etapas es cuestionable, ya que la mejor supervivencia a 1 año fue de alrededor de 50%.

Este sistema de estadificación se basa en clasificar a los pacientes en función de una determinada puntuación, como en algunos de los algoritmos vistos con anterioridad. Para los valores de bilirrubina superiores o iguales que 52 se obtendrá cuatro puntos, si está entre 34 y 52 tres puntos y si es menor que 34, cero puntos. En el caso de que no tenga nada de ascitis se sumarán tres puntos y otros tres puntos en el caso de que los valores de ALP sean superiores o iguales que 200. También se sumarán dos puntos en el caso de que la cantidad de AFP sea superior o igual a 500. Para este sistema se utilizará también el resultado del algoritmo anterior, TNM. En el caso de que se esté en una etapa I o II se sumarán tres puntos, si se está en una etapa IIIA o IIIB se restará un punto y en el caso de que se esté en una etapa IVA o IVB se sumarán cero puntos. Por último, se restarán cuatro puntos en el caso de que el valor de *ECOG* sea cero.

La clasificación para este algoritmo quedaría de la siguiente manera:

- *Low*: en el caso de que se obtenga una puntuación menor o igual que uno.

- *Intermediate*: en el caso de que se obtenga una puntuación que esté entre dos y siete incluidos.
- *High*: en el caso en el que se obtenga una puntuación mayor o igual que ocho (Leung, Tang, & Zee, 2002).

2.6. BCLC

El sistema de estadificación clínica de Barcelona del cáncer de hígado (BCLC) se construyó sobre la base de los resultados obtenidos de varios. Esta propuesta no es un sistema de puntuación, ya que se deriva de la identificación de factores pronósticos independientes en el marco de varios estudios, conformando una clasificación por estados. Esta clasificación utiliza variables relacionadas con la etapa del tumor, el estado funcional del hígado, estado físico, y los síntomas relacionados con el cáncer, y une las cuatro etapas descritas con un algoritmo de tratamiento. En resumen, los pacientes en estado 0 con HCC muy temprano, son candidatos óptimos para la resección. Los pacientes en la fase A con HCC precoz son candidatos para terapias radicales (resección, trasplante de hígado o tratamientos percutáneos). Los pacientes en la etapa B con HCC intermedia se pueden beneficiar de la quimioembolización. Los pacientes en la etapa C con HCC avanzado pueden recibir nuevos agentes en el marco de ECA, y los pacientes en la etapa D con enfermedad en estadio final recibirán tratamiento sintomático.

Se ha sugerido que esta clasificación es la más adecuada para la orientación del tratamiento, y en particular para seleccionar a los pacientes que se encuentran en una etapa temprana que podrían beneficiarse de terapias curativas. En ese sentido, recientemente se ha validado como el mejor sistema de estadificación.

Como se mencionó anteriormente este algoritmo no se basa en un sistema de puntos. La clasificación de los pacientes en las diferentes etapas se realiza de la siguiente manera:

- *Very Early Stage*: si el resultado de Child Pugh Score es de clase A, *ECOG* es igual a cero y el paciente solo tiene un tumor de tamaño menor que 2 centímetros de diámetro.

- *Early Stage*: si el resultado de CPS es A o B y el valor de *ECOG* es igual a cero, así como que, o bien el paciente tenga un único tumor, o bien que tenga hasta tres tumores, pero con un tamaño menor que tres centímetros de diámetro.
- *Intermediate Stage*: que el resultado de CPS sea A o B y además que *ECOG* sea cero y el número de tumores sea menor que tres.
- *Advanced Stage*: que el resultado de CPS sea A o B y que *ECOG* sea igual a uno o a dos. Además, el paciente debe tener PVI, Nodos o Metástasis y el número de tumores tiene que ser mayor o igual que uno.
- *End Stage*: que el resultado del CPS sea C o que el valor de *ECOG* sea mayor que dos y que el número de tumores sea mayor o igual que uno (Llovet, Brú, & Bruix, 1999).

2.7. Alberta

El Algoritmo HCC de Alberta se va a explicar claramente a partir del esquema que se muestra en la Figura 4-4 y que está implementado a partir del diagrama de bloques de la Figura 4-3. Este esquema, en la aplicación desarrollada en Android, va a ser pintado, en un camino que va desde arriba hacia abajo, en función de los valores de los resultados y datos introducidos. Al final de ese camino se llegará al tratamiento más adecuado para el paciente en cuestión y se mostrará un pronóstico de la esperanza de vida. Además, en este esquema aparecen las diferentes etapas de clasificación definidas por el algoritmo *BCLC*, marcando con un óvalo la etapa en la que se encuentra el paciente (Alberta Health Services, 2015).

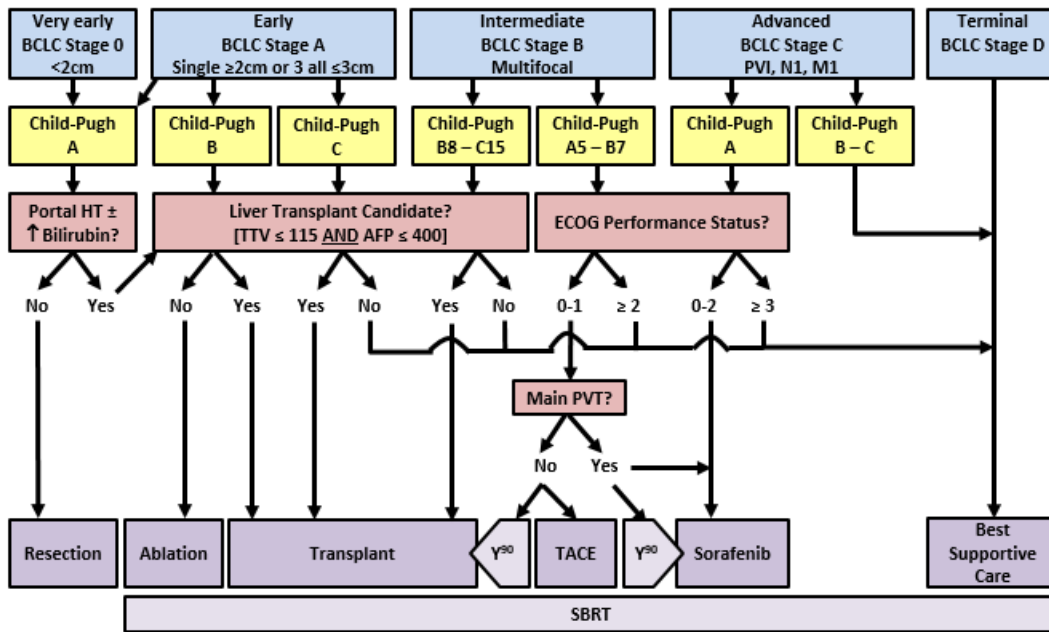


Figura 4-3: Diagrama de Bloques. Alberta HCC Algorithm.

Este Diagrama de Bloques se traduce al esquema mostrado en la siguiente Figura. De esta forma, el usuario puede ver de una forma clara los resultados marcados con diferentes colores.

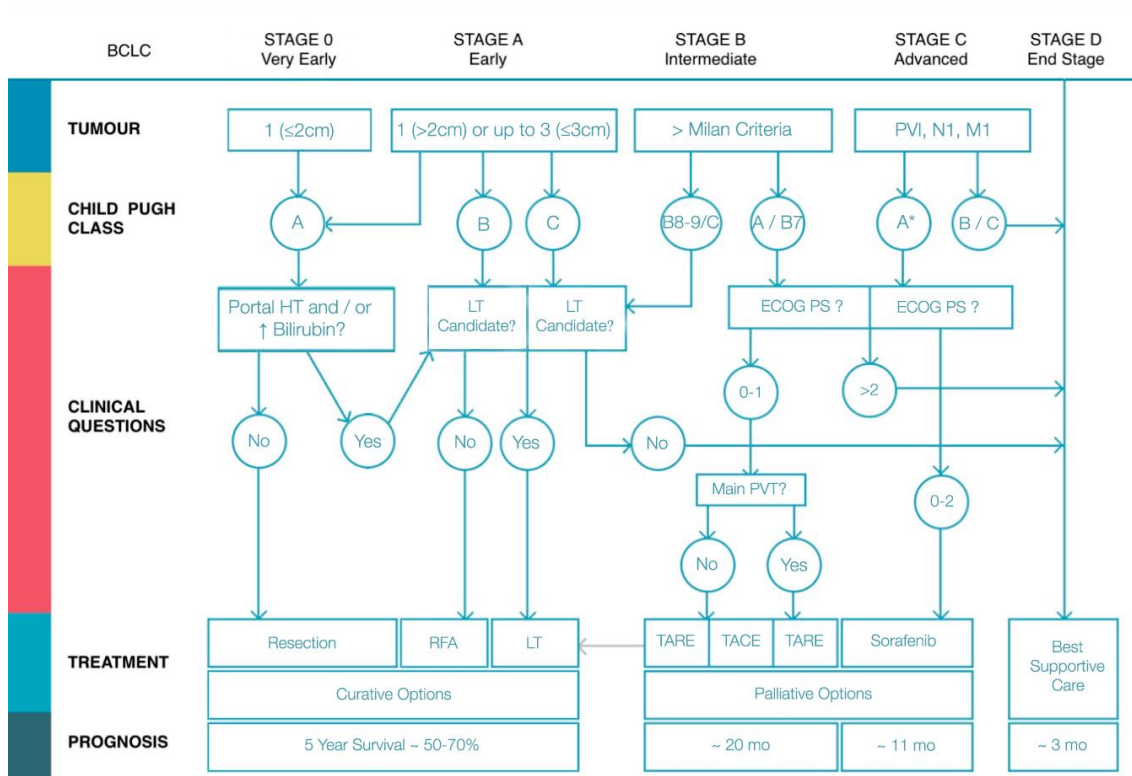


Figura 4-4: Esquema Alberta Vacío.

En la siguiente Figura se muestra cómo quedaría el resultado de este esquema a partir de los datos de un paciente introducidos por el usuario.

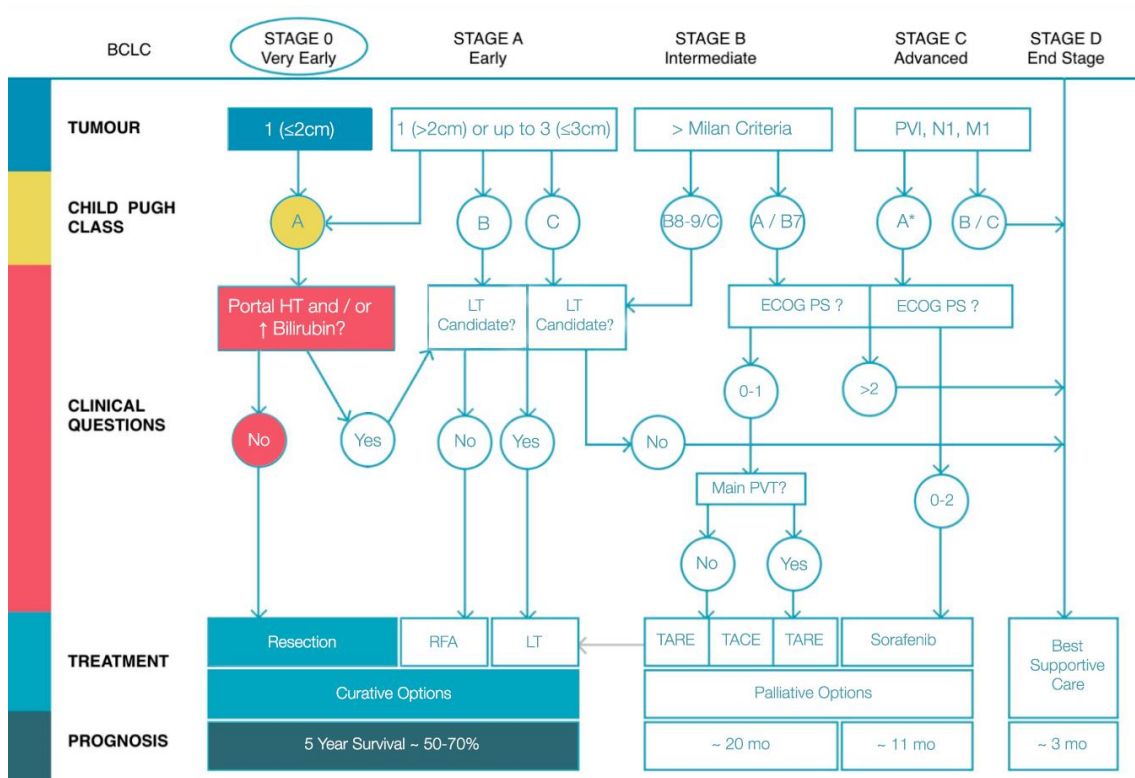


Figura 4-5: Esquema Alberta Resultado.

Como se puede ver, la etapa del algoritmo *BCLC* en la que se encuentra el paciente se muestra en la parte superior marcada con un óvalo azul, en este caso particular el resultado de este algoritmo es *Very Early*.

El camino o desarrollo que sigue este algoritmo se puede ver como si estuviera dividido en secciones. En una primera instancia o sección se encuentra lo referente a los tumores. En este caso el paciente presenta un único tumor con un tamaño menor o igual a dos centímetros de diámetro, lo que hace que se pinte este recuadro de azul.

La siguiente sección depende únicamente del resultado obtenido en *Child Pugh Score* que se pintará de amarillo y que en este caso el resultado obtenido es A.

En la siguiente sección se trata de las Cuestiones Clínicas y se identifica con el color rojo. A medida que el paciente se encuentra en una etapa más crítica se van evaluando diferentes datos. En este ejemplo, el paciente no tiene ni Portal Hypertension ni bilirrubina alta, de forma que se va directamente al tratamiento *Resection* con un pronóstico de vida de 5 años.

En el caso de que haya que determinar si un paciente es *LTCandidate* se utilizará el criterio que haya sido seleccionado por el usuario. Estos criterios se verán en el último apartado de este capítulo.

4. Criterios para determinar candidatos a trasplante

La mayoría de los pacientes con hepatocarcinoma en nuestro país tienen una cirrosis hepática subyacente. Esto hace que tanto el pronóstico del paciente como las posibles alternativas terapéuticas dependan no sólo de la estadificación tumoral, sino también del grado de insuficiencia hepática o de la existencia de hipertensión portal. En este contexto, el trasplante hepático permite el tratamiento tanto de la enfermedad tumoral como de la cirrosis hepática subyacente.

Hasta los años noventa, el único límite para el trasplante hepático en pacientes con hepatocarcinoma era la presencia de metástasis a distancia. Por ello, los resultados de la mayoría de las series de trasplante hepático en pacientes con hepatocarcinoma eran muy malos, con una elevada incidencia de recidiva tumoral y una baja supervivencia a largo plazo. En 1991, el registro internacional de tumores de Cincinnati comunicó una supervivencia a los 5 años del trasplante del 18%, y el registro europeo de trasplante hepático mostraba una supervivencia a los 2 años del 31%. Sin embargo, también se comprobó que los pacientes con hepatocarcinomas incidentales (no detectados antes del trasplante por medio de los estudios radiológicos) tenían una supervivencia a largo plazo comparable con la de los pacientes trasplantados por afección no tumoral. Esto hizo pensar que el trasplante hepático podría ser una opción válida para pacientes con un escaso número de lesiones tumorales de pequeño tamaño (Aeet, 2011).

4.1. Criterio de Milán

En 1996, el grupo del Dr. Mazzaferro publicó los resultados de una serie de 48 pacientes con hepatocarcinoma a los que se trasplantó, de acuerdo con unos criterios previamente establecidos: ausencia de invasión vascular o enfermedad tumoral a distancia y una única lesión tumoral que no excediera los 5 cm de diámetro o 2-3 lesiones tumorales menores de 3 cm. La supervivencia actuarial a los 4 años de estos pacientes fue del 75% y el riesgo de recidiva tumoral fue del 8%. Además, se comprobó que los pacientes que

superaban los criterios anteriormente mencionados en el análisis anatomopatológico de la pieza de hepatectomía tenían un mayor riesgo de recidiva tumoral y una supervivencia inferior. Tras la publicación del artículo original de Mazzaferro, diversos grupos confirmaron los buenos resultados del grupo de Milán. Por ello, los criterios de Milán son los límites más aceptados para el trasplante hepático, y diversas sociedades, como la Sociedad Española de Trasplante Hepático y la Asociación Española para el Estudio del Hígado, se adhieren a estos criterios (Aeeh, 2011).

Para que un paciente sea candidato a trasplante a través del Criterio de Milán se tiene que cumplir alguna de las dos siguientes premisas:

- El paciente solo tiene un tumor de un tamaño menor o igual a 5 centímetros de diámetro.
- El paciente puede tener hasta tres tumores, pero ninguno de ellos puede tener un tamaño mayor que 3 centímetros de diámetro.

Existen evidencias de que los límites actuales para el trasplante hepático (criterios de Milán) pueden sobrepasarse, ya sea trasplantando a pacientes que superan ligeramente estos límites o trasplantando a pacientes que sobrepasaban esos límites. Probablemente, la inclusión de parámetros biológicos que permitan estimar la agresividad del tumor servirá en el futuro para hacer una mejor selección de los pacientes candidatos a trasplante. La expansión de los criterios de trasplante tiene como contrapartida un aumento de los potenciales candidatos a trasplante, lo que podría ocasionar un aumento de la mortalidad y/o de la progresión tumoral en lista de espera. De esta forma, quedan en contraposición el beneficio personal y el beneficio general, ya que un aumento de la mortalidad en lista de espera causaría una menor supervivencia por intención de tratamiento. El trasplante de donante vivo podría paliar este problema, en parte (Mazzaferro, y otros, 1996).

4.2. UCSF

En 2001, Yao comunicó los resultados de la Universidad de California, San Francisco (UCSF), en la que los límites para el acceso al trasplante fueron un nódulo tumoral de hasta 6,5 cm, o 2-3 nódulos menores de 4,5 cm si la suma de sus diámetros era menor de 8 cm. Poco después comprobaron que la supervivencia de los pacientes que superaban los criterios de Milán, pero se mantenían dentro de los criterios UCSF, era

igual que la de los pacientes que cumplían los criterios de Milán (Yusuf, Necdet, & Onur, 2015).

4.3. UpToSeven

Los criterios *Up-To-Seven* se introdujeron hace varios años, pero todavía no existe un consenso acerca de su efectividad. Doscientos veinte pacientes se dividieron en tres grupos de acuerdo a las características de sus tumores: la supervivencia global de 1, 3, y 5 años y una tasa de supervivencia libre de tumor para el grupo de criterios de Milán fueron mayores que los de los criterios *Up-To-Seven*. Sin embargo, las tasas generales y libres de tumor de carcinoma hepatocelular de supervivencia de los pacientes avanzados eran mucho más bajas. Así que teniendo en cuenta que los pacientes en el grupo de los criterios *Up-To-Seven* mostraron una tasa de supervivencia considerable, pero menor en comparación con el grupo de criterios de Milán, por lo que los criterios *Up-To-Seven* deben usarse con cuidado y de forma selectiva.

Para que un paciente sea candidato a trasplante a través del Criterio de Milán se tiene que cumplir alguna de las siguientes premisas:

- El paciente tiene 1 tumor con un tamaño menor a 6 centímetros de diámetro.
- El paciente tiene 2 tumores, uno con un tamaño menor que 6 centímetros de diámetro y el otro menor que 5.
- El paciente tiene 3 tumores, uno con un tamaño menor que 6 centímetros de diámetro, otro menor que 5 y el otro menor que 4.
- El paciente tiene 4 tumores, uno con un tamaño menor que 6 centímetros de diámetro, otro menor que 5, otro menor que 4 y el otro menor que 3.
- El paciente tiene 5 tumores, uno con un tamaño menor que 6 centímetros de diámetro, otro menor que 5, otro menor que 4, otro menor que 3 y el otro menor que 2.
- El paciente tiene 6 tumores, uno con un tamaño menor que 6 centímetros de diámetro, otro menor que 5, otro menor que 4, otro menor que 3, otro menor que 2 y el otro menor que 1 (Mazzaferro, y otros, 2009).

4.4. TTV + AFP

Para determinar si un paciente es candidato a trasplante o no en base a este criterio únicamente se necesita el volumen total de tumores y el AFP.

En el caso de que el paciente tenga un volumen menor o igual que 115 y que las cantidades de AFP estén por debajo de 400 será un candidato apto, en caso contrario no lo será.

Capítulo 5

MANUAL DE USUARIO DOCTORCASE

1. Introducción

A continuación, se presenta un manual de usuario sobre la aplicación DoctorCase, con el objetivo de que los usuarios puedan aprovechar todas las funcionalidades que ofrece.

Las pruebas de la aplicación para documentar esta guía se han realizado en un en una Tablet miTAb de 10 pulgadas y en un teléfono móvil Samsung S5 Neo de 5.1 pulgadas. Gracias a esto se cubren los tamaños de pantalla más utilizados, haciendo que la aplicación pueda ser usada en múltiples dispositivos.

2. Manual de Usuario

La interfaz de usuario se presenta de una forma clara e intuitiva al usuario. Con tonos azules y fuentes de fácil lectura. El idioma por defecto es el inglés, por lo que todo el texto recogido en la aplicación se mostrará en dicho idioma.

2.1. Inicio

Partiendo de la página de inicio, formada por ocho botones, se accede a los diferentes apartados que componen la aplicación: Chapter, Podcasts, Cards, Schemes, Resources, Calculators, Favorites y PubMed.

Dentro del apartado *Calculators* se encuentran las diferentes calculadoras que implementa la aplicación, así como una calculadora general que calcula todos los algoritmos.

La funcionalidad y el algoritmo que emplea cada una de las calculadoras, explicados en el capítulo 4.

2.2. Calculadora Child Pugh Score

Para esta calculadora son necesarias las entradas de datos numéricas *Bilirubin*, *Albumin* e *IRN*. Estos datos son recogidos desde las preferencias en el caso de que ya hayan sido introducidos con anterioridad. Lo mismo ocurre con la selección de

Encephalopathy y *Ascites*. En el caso de que alguno de los datos no se haya introducido y se pulse el botón para calcular el resultado, se mostrará un Toast informando de que alguno de los campos requeridos se encuentra vacío y no nos dejará continuar. Se da la opción de introducir los datos de *Bilirubin* y *Albumin* en dos unidades diferentes, cuya selección será sencilla, puesto que únicamente hay que elegir las unidades de interés e introducir los datos en dichas unidades.

En el caso de que hayamos introducido todos los datos correctamente y pulsemos el botón para calcular el valor del algoritmo Child Pugh Score aparecerá el resultado en el recuadro azul.

2.3. Calculadora MELD

Este algoritmo usado para medir la severidad de la enfermedad hepática crónica requiere las siguientes entradas de datos: *IRN*, *Bilirubin*, *Creatinine*, *Sodium*, *Albumin* y si el enfermo se ha sometido o no a *Dialisis*.

Al igual que en el caso de la calculadora Child Pugh Score se proporciona la opción de introducir los datos en el sistema internacional o no. Sin embargo, esta vez de una manera más general englobando a todas las entradas de datos y no seleccionando las unidades de una forma individual para cada una de las entradas.

En el caso en el que no se introduzcan todos los datos se iluminará con amarillo el EditText con el campo vacío requerido y se mostrará un mensaje en el que se informará al usuario que hay algunos campos obligatorios que no han sido introducidos. Como se ve en la siguiente Figura al pulsar el botón *CALCULATE* nos aparecerá en el recuadro azul los resultados de *MELD*, *MELDNa* y *5vMELD*.

2.4. Calculadora Okuda

Este algoritmo requiere las siguientes entradas de datos: *Bilirubin*, *Albumin*, *Ascites* y *Tumor Extent*.

Al igual que en las calculadoras anteriores se proporciona la opción de introducir los datos en el sistema internacional o no, se comprobará si todos los datos han sido introducidos y los datos serán recogidos de preferencias si se encuentran almacenados.

En el caso de que todas las entradas contengan los datos del paciente obtendremos el resultado en el recuadro azul.

2.5. Calculadora CLIP

Por último, tenemos la calculadora que implementa el algoritmo CLIP, sigue la misma dinámica que las anteriores y las entradas de datos son: *AFP*, *Number of Tumours*, *Child Pugh Score*, *Tumor Extent* y *PVT*.

2.6. Calculadora All Algorithms

Una vez vistas las calculadoras individuales queda ver la calculadora *All Algorithms* que se encarga de implementar todos los algoritmos para presentar al final un resumen de todos ellos.

El recorrido de ésta comienza introduciendo todos los datos en las diferentes pantallas. Las cuales están organizadas en *Diagnostic Imaging*, *Laboratory Values* y *Clinical Questions*. Acabando en dos tablas que recogen todos los resultados calculados a partir de estos datos.

Diagnostic Imaging

Tendrá las entradas de datos *Number of Tumours* y *Tumour Size*. Aparecerá un *EditText* en el que se introducirá el tamaño de cada uno de los tumores. El número de *EditTexts* visibles será igual al número de tumores que el usuario haya introducido. Y será necesario para continuar que todos estos *EditText* dispongan de datos (un número entero o decimal que define el diámetro del tumor). Para esta calculadora, éste va a ser el único caso en el que se obligue al usuario a introducir los datos, ya que los algoritmos serán calculados en función de los datos introducidos y, en el caso de que no se disponga de todos los datos para calcular un determinado algoritmo, éste no se calculará. Si alguno de los *EditText* visibles se encuentra vacío, al intentar ir a la siguiente ventana, se informará al usuario con el mensaje “Some of the required fields are empty” y se marcará dicho *EditText* o *EditTexts* en amarillo. Además, aparecerá el cursor sobre el primero de ellos.

Las otras entradas de datos que se solicitan son *Tumour Extent*, *PVI*, *Nodes*, *Metastasis*, *Portal Hypertension* y *PVT*.

Todos estos datos serán guardados en preferencias una vez que el usuario pulse Next. De igual manera, una vez que el usuario acceda a esta pantalla se cargarán todos los datos de la última vez que fueron añadidos a preferencias.

En la parte inferior se encuentran tres botones: *Reset Values*, *Previous Values* e *Information*. El botón de *Reset Values* hará que todos los datos se pongan por defecto, es decir, que se pongan como aparecen la primera vez que se inicia la aplicación. El botón *Previous Values* extraerá los últimos datos introducidos a preferencias y actualizará todas las entradas de datos con ellos. Por último, el botón *Information* desplegará una pequeña *Activity* en forma de *Dialog* con información aclaratoria sobre la pantalla actual.

Laboratory Values

Las entradas de datos serán las siguientes: *IRN*, *Bilirubin*, *Creatinine*, *Sodium*, *Albumin*, *Platalets*, *AFP*, *AST*, *AST (Upper Limit of Normal)*, *ALP* y *ALP (Upper Limit of Normal)*.

En este caso no es necesario introducir todos los datos, por lo que se puede avanzar a la siguiente pantalla, aunque haya campos vacíos. Una vez introducidos los datos, si se cambian las unidades, se realiza la conversión automáticamente. Además, los *TextViews* que indican las unidades en las que se está trabajando también cambian.

Los tres botones de la parte inferior tienen la misma función que en el caso anterior. En este caso el botón de *Information* genera un *Dialog* en el que muestra información importante sobre los valores entre los que tienen que estar comprendidos algunos de los datos.

Como se puede apreciar en la Ilustración anterior se informa entre que valores se deben encontrar los datos de las entradas de *IRN*, *Bilirubin*, *Creatinine*, *Sodium* y *Albumin*. Una vez consultada esta información para volver atrás se debe pulsar el botón *Back*.

Clinical Questions

Las entradas de datos correspondientes a esta sección son *Encephalopathy*, *Ascites*, *Cirrosis*, *Varices* y *ECOG*.

Al igual que en las dos anteriores los datos son guardados en preferencias cuando se pulsa el botón *Next*. Además de que estos datos son cargados desde preferencias si el

usuario vuelve a esta *Activity*. Los botones inferiores tienen la misma función que en los casos anteriores.

Resultados

Una vez que se han introducido todos los datos, el resultado global se presenta organizado en dos tablas. Por un lado, la tabla de *Liver Function* o Funciones Hepáticas, que recoge los resultados de *Cirrhosis*, *APRI*, *Child Pugh Score*, *MELD*, *MELDNa* y *5vMELD*. Y, por el otro lado, la tabla *Staging Algorithms* o Algoritmos Estadísticos, que recoge los resultados de los algoritmos *Okuda*, *Clp*, *GETCH*, *TNM*, *Cupi* y *BCLC*. En la siguiente Figura se muestra cómo queda la interfaz de usuario correspondiente a esta *Activity* de resultados.

Además de estas dos tablas, en la parte inferior izquierda, se encuentran los posibles tratamientos que pueden ser aplicados al paciente, en función de los datos introducidos. El botón *More Information* mostrará un resumen del tratamiento disponible.

En la parte superior derecha se encuentra un icono de opciones, el cual permite seleccionar el tipo de criterio que se quiere aplicar para decidir si un paciente es candidato a trasplante o no. Se dispone de los criterios de *Milan*, *TTV + AFP*, *UCSF* y *UpToSeven*. Además de esto, es necesario introducir la edad del paciente y especificar si o no en la entrada *Major Comorbidities*. Una vez elegidas las opciones se debe pulsar *Save Settings*, lo que hará que estas opciones se guarden en preferencias y volvamos a la pantalla anterior. En el caso de que estos datos ya hayan sido introducidos con anterioridad, se recuperarán de preferencias y se mostrarán al usuario, pudiendo ser modificables en todos los casos.

Como se ha mencionado anteriormente, no es necesario introducir todos los datos para poder continuar. Esto provoca que en algunos casos haya resultados que no puedan ser calculados debido a que no se han especificado todos los datos necesarios. En este caso se mostrará: “-“, haciendo entender al usuario que los datos introducidos no son suficientes para realizar ese cálculo.

Puede ocurrir que el usuario no haya introducido ningún dato, haciendo que no se pueda calcular ningún algoritmo. Si esto ocurre, no se podrá calcular, por ejemplo, el algoritmo de Alberta, con lo que no se podrá mostrar ningún tratamiento para el paciente. Si en este caso se pulsa en el botón *More Information* aparecerá un mensaje indicando al

usuario que no hay ningún tratamiento disponible y debido a esto no se puede mostrar la información.

Del mismo modo si se pulsa en el botón *Alberta HCC Algorithm* y no se han introducido todos los datos necesarios, se mostrará un mensaje al usuario diciendo que no es posible cargar el esquema.

En el caso en el que se hayan introducido correctamente todos los datos y se pulse en *Alberta HCC Algorithm*, se cargará el esquema correspondiente, en función de los resultados calculados a partir de los datos facilitados sobre paciente.

En este esquema se recoge de una forma muy visible y simplificada todos los resultados generados por esta calculadora. Siguiendo el recorrido de arriba hacia abajo se parte del estado en el que se encuentra el paciente, marcado con un óvalo azul, seguido de un análisis del número de tumores y su tamaño, o si se presenta metástasis o nodos, por ejemplo, lo que nos llevaría a un estado Avanzado (*Stage C*), pintándose así el recuadro *PVI, NI, MI* de color azul. Después en amarillo se muestra el resultado obtenido en el Child Pugh y se continúa con las cuestiones clínicas (marcadas en rojo dependiendo de los datos introducidos), formando un camino que desemboca en el tratamiento aplicable al paciente, así como un pronóstico de la esperanza de vida.

Es posible visualizar todos los datos que han sido introducidos en una sola pantalla. De esta forma se puede realizar una captura de dicha pantalla y guardar los datos de cada uno de los pacientes. La forma de acceder a esta información es pulsando sobre el botón *Summary Values* en la *Activity Results*. Se generará una lista de varias columnas con todos los datos sobre el paciente.

2.7. Versión Móvil y compatibilidad

La aplicación que se presenta en este informe requiere de tamaños de pantalla grandes, debido a todas las funcionalidades que contiene en cada una de sus pantallas. El reto de transportar todas estas funcionalidades a la pantalla de un teléfono móvil (alrededor de 5 pulgadas) es complicado, teniendo que eliminar algunas de ellas (poco relevantes para el funcionamiento de la aplicación) para que pueda llevarse a cabo.

La interfaz de usuario ha sido diseñada y probada en una Tablet de 10 pulgadas (Wolder miTab de 10 pulgadas), mostrada en el apartado 2 (Manual de Usuario) del punto

anterior y en un teléfono móvil de 5.1 pulgadas (Samsung Galaxy S5 Neo), la cual se mostrará a continuación.

El manual de usuario para la versión móvil de la aplicación es casi idéntico a la versión para Tablet, cambiando pequeños aspectos para su posible implementación.

Como en el caso anterior se parte de una pantalla de inicio que proporciona acceso a las diferentes partes de la aplicación, centrándose en este proyecto en el apartado *Calculators*, que es el desarrollado en este Trabajo de Fin de Grado. Se puede ver en la siguiente Figura el parecido a la pantalla de inicio desarrollado para Tablet.

Una de las funcionalidades que se han sido eliminadas son las calculadoras individuales, debido a que requerían muchos componentes y no entraban en una misma pantalla. Sin embargo, puesto que estas calculadoras individuales se encuentran incluidas dentro de la calculadora *All Algorithms* no supone una gran pérdida para la aplicación.

Cuando el usuario pulsa sobre el botón *Calculators*, se abre directamente la calculadora *All Algorithms*.

Los datos de entrada asociados a *Diagnostic Imaging* han sido separados en dos pantallas, viendo el resto de las entradas de datos en una segunda *Activity*.

Aumenta en número de EditText visibles cuando aumentamos en número de tumores en la entrada *Number of Tumours*. Además, como ocurría en el caso de la versión Tablet, se obliga al usuario a introducir el tamaño de todos los tumores requeridos.

Al igual que para *Diagnostic Imaging*, para el apartado *Laboratory Values* también ha sido necesario dividirlo en dos pantallas para poder mostrar de una forma clara todas las entradas de datos.

Pulsando en el botón *Information* se muestra una ventana emergente con información referente a como tienen que ser los datos de entrada, como ocurría en el caso de la *Tablet*.

En el caso de la parte *Clinical Question*, todas las entradas de datos han sido introducidas en una misma pantalla.

El mayor cambio con respecto a la versión Tablet a la hora de mostrar los datos, tanto en diseño como en funcionalidades.

En este caso desaparece la opción *Summary Values* debido a varios motivos. Por un lado, la intención de esta opción era la de tener todos los datos del paciente en una sola pantalla, con el objetivo de poder hacer una captura y guardar los datos. Por el otro lado, y siguiendo con la misma premisa, no entran todos los datos en una sola pantalla, por lo que la utilidad de *Summary Value* queda cuestionada. Además de todo esto, la necesidad de eliminar botones o elementos para una mayor claridad de la interfaz de usuario hace que la decisión de eliminar esta funcionalidad esté más que justificada. El botón *Summary Values* ha sido sustituido para dejar sitio al botón *Alberta HCC Algorithm*, mucho más relevante para la aplicación.

También ha desaparecido el botón que llevaba a *Clinical Question* y ha sido sustituido por el botón *More Information*. La razón de esto es que a *Clinical Question* se accede directamente pulsando el botón atrás. En cambio, es mucho más relevante disponer del botón que nos lleve a la información referente al tratamiento propuesto por el algoritmo Alberta en función de los datos del paciente.

Algo que no ha cambiado es la opción de elegir el tipo de criterio que se aplicará para determinar si un paciente es candidato a trasplante o no.

Capítulo 6

PRESUPUESTO, CONCLUSIONES Y LÍNEAS FUTURAS

1. Presupuesto

A la hora de definir el presupuesto se podría dividir en dos partes. Por un lado, el diseño de la interfaz de usuario y todos sus elementos, así como posibles logos y fondos, que sería llevado a cabo por un diseñador gráfico. Y por el otro lado, la implementación por parte de un programador.

En este caso se parte de un diseño de interfaz de usuario ya definido y una serie de recursos ya creados. Debido a esto, solo hay que centrarse en el presupuesto para el programador.

Este presupuesto va a ser calculado a partir del número de horas totales invertidas que oscilan entre las 450. Un programador con experiencia laboral menor a 1 año cobra alrededor de 1200 € mensuales, lo que viene a ser unos 8 € la hora tras hacer una aproximación de los cálculos.

En resumen, el presupuesto que habría que invertir en este proyecto, sería de aproximadamente unos 3600 €.

2. Conclusiones

La gran importancia de tener una información fiable y siempre disponible sobre un determinado tema de estudio hace que el desarrollo de una aplicación en la que se recoja toda la información necesaria sea de un gran interés. En este caso la aplicación está dirigida a doctores especialistas y no especialistas en hepatología, para que tengan aunadas en una aplicación diversos documentos, imágenes y directrices útiles, además de una completa calculadora de algoritmos hepáticos que se utilizan de forma extendida. Debido a la seriedad del público para el cual se desarrolla esta aplicación, no hace falta mencionar la importancia que tiene que la información sea correcta. En este tipo de

desarrollos es fundamental que esté apoyado por especialistas sobre el tema. En el caso que concierne a este informe, el desarrollo está apoyado por especialistas en hepatología.

Para que esto pueda llegar a cualquier persona es importante hacer un estudio sobre las tecnologías móviles que existen y apostar por una de ellas o varias, en función de a qué tipo de población vaya dirigida la aplicación. Por ejemplo, si se desarrolla para un público con altos cargos de Estados Unidos, la apuesta por la plataforma de Apple sería la más lógica, puesto que las ventas de iPhones allí son muy superiores. Sin embargo, si nuestra intención es que se pueda ejecutar en cualquier terminal móvil, habrá que valorar la posibilidad de desarrollar la aplicación para múltiples plataformas (este software se ha desarrollado en Android puesto que ya estaba desarrollado en iOS y todavía quedaba ese nicho de mercado) y para múltiples tamaños de pantalla, ya que en el mundo de los dispositivos Android hay numerosos tamaños. Por ello, es necesario diseñar interfaces de usuario independientes, pero cuya finalidad sea la misma, para las diferentes pantallas. En este trabajo se ha desarrollado por ello para los dos tamaños más utilizados en la actualidad, para 5 y 10 pulgadas. Como es lógico, en las pantallas de 10 pulgadas no entran los mismos componentes de la interfaz de usuario que en la de 5 pulgadas. Por esto, hay que ver que funcionalidades pueden ser sustituidas sin dañar la integridad de la aplicación y cuales tienen que mantenerse, conservando un equilibrio con su versión de más pulgadas.

La cantidad de algoritmos de estadificación, de funciones hepáticas y de criterios para seleccionar candidatos, recogidos en esta aplicación, es bastante grande. Si se busca en internet todos estos recursos, cada uno de ellos se encuentra en una página diferente o un par de ellos en cada página. Si se quiere obtener el resultado de todos ellos, el tiempo que hay que invertir crece exponencialmente con el número de resultados que queramos calcular. Tener todo esto recogido en una sola aplicación, que calcule automáticamente todos y cada uno de los algoritmos, funciones y criterios hace que el usuario ahorre mucho tiempo y no tenga que buscar en libros o en internet, ni tener que usar una calculadora clásica para calcular las expresiones de alguno de las funciones hepáticas, por ejemplo, *MELD*, cuyo cálculo incluye logaritmos, dificultando bastante la obtención del resultado.

Los algoritmos, criterios y funciones varían con el tiempo. Esto puede ser debido a que se llevan a cabo estudios que hacen que se pueda mejorar la precisión de los resultados. También es posible que alguno sea sustituido por un nuevo algoritmo o, en

definitiva, que se produzcan determinados cambios. Si un usuario busca una determinada calculadora por Internet es posible que justamente los administradores de esa página web no hayan actualizado esa calculadora, obteniendo resultados desfasados. Sin embargo, las aplicaciones serias están continuamente renovándose y mejorando, dando lugar a que todas las calculadoras estén siempre bien actualizadas.

Para finalizar con las conclusiones hay que mencionar la importancia de estar continuamente mejorando el software que se desarrolla, mejorando sus funcionalidades hasta obtener el máximo potencial de la aplicación. Es cometido de los especialistas ver qué falta y de los programadores hacer que sea posible de implementar. Podemos llegar por tanto a la conclusión final y es que, programadores y especialistas tienen que trabajar juntos para poder alcanzar un proyecto eficiente y funcional, con información útil y de calidad.

3. Líneas Futuras

Una posible mejora sería implementar un registro de pacientes, que pudiera ser almacenado en un servidor. Para cada paciente estaría presente la opción “Registrar Paciente”, de forma que se introducirán sus datos personales. Una vez registrado en el servidor, se podrán almacenar todos los datos médicos, así como los diferentes resultados calculados en función de estos. Una vez que se disponga de una base de datos sería posible obtener una lista con los pacientes más graves, o con más esperanza de vida, o aquellos pacientes que son candidatos a trasplante, por ejemplo. De esta forma, se aumentaría exponencialmente la funcionalidad de la aplicación, obteniendo una estructura de información muy útil y ordenada.

Otra mejora pudiera ser relevar el procesamiento de cálculo de los algoritmos al servidor. La mayoría de los disponibles en la aplicación son bastante sencillos. Sin embargo, si la complejidad de los algoritmos aumenta, la necesidad de un mayor procesamiento se hace visible. No porque los terminales no tengan la posibilidad de llevarlo a cabo, sino que, debido a que son terminales móviles, el ahorro de batería es algo fundamental, reduciendo levemente este gasto en una consulta, pero ampliamente si el número de consultas crece.

Por último, se podría incluir una sección dentro de la aplicación que permita a los diferentes usuarios hacer preguntas y que estas preguntas puedan ser contestadas por otros

especialistas que dispongan de dicha aplicación. De esta forma se consigue que el potencial de aprendizaje y ayuda que ya se proporcionan no tenga límites, ya que cualquier duda puede ser resuelta en tiempo real, ahorrando esfuerzos en tener que buscar en fuentes externas.

BIBLIOGRAFÍA

- Mazzaferro, V., Regalia, E., Doci, R., Andreola, S., Pulvirent, A., & Bozzetti, F. (1996). Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*, 334(11), 693-699. doi:10.1056/NEJM199603143341104
- A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. (1998). 28, 751-755. doi:10.1002/hep.510280322
- Aeeh. (junio de 2017). *Trasplante hepático y tumores*. Obtenido de Aeeh: aeeh.es/wp-content/uploads/2011/12/v10n3a675pdf001.pdf
- Areatecnología. (2013). *areatecnología*. Obtenido de Sistemas operativos móviles: <http://www.areatecnologia.com/informatica/sistemas-operativos-moviles.html>
- BlackBerry. (29 de junio de 2017). Obtenido de BlackBerry: <https://us.blackberry.com/>
- Castelló Coscollà, C., Montilla Tomàs, C., & Clemot Hidalgo, A. (15 de abril de 2013). *Evolución de la tecnología móvil*. Obtenido de cricari: <https://cricari.wordpress.com/>
- Chevret, S., Trinchet, J., & Mathieu, D. (1999). A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma: Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. 31, 133-141. doi:10.11604/pamj.2014.18.155.2762
- Child, C., & Turcotte, G. (1964). Surgery and portal hypertension. In: The liver and portal hypertension. (C. Child, Ed.) 50-64. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4541913>
- Developer, A. (29 de junio de 2017). Obtenido de Android Developer: <https://developer.android.com/guide/index.html>
- Fneth. (junio de 2017). *Meld y trasplante hepático*. Obtenido de Fneth: www.fneth.org/documentos/doc_download/31-meld-y-trasplante-hepatico.html
- Gutiérrez, C. (22 de febrero de 2016). *Hoy se conectan a Internet 3.2 mil millones de personas en el mundo*. Obtenido de fayerwayer: <https://www.fayerwayer.com/2016/02/hoy-se-conectan-a-internet-3-2-mil-millones-de-personas-en-el-mundo/>

- Huidobro Moya, J. M. (2012). *COMUNICACIONES MÓVILES. SISTEMAS GSM, UMTS Y LTE*. Madrid: RA-MA EDITORIAL.
- Koelling, T., C. Matthews, J., Pagani, F., Haft, J., & Naftel, D. (2001). Meld Score Predicts Lvad Operative Transfusion Requirements, Morbidity, and Mortality. 464-470. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.838656
- Lei, H., Chau, G., & Lui, W. (2006). Prognostic value and clinical relevance of the 6th Edition 2002 American Joint Committee on Cancer staging system in patients with resectable hepatocellular carcinoma. *203*, 426-435. doi:10.1002/hep.25680
- Leung, T., Tang, A., & Zee, B. (2002). Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system: a study based on 926 patients. *94*(6), 1760-1769. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11920539>
- Llovet, J., Brú, C., & Bruix, J. (1999). Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *19*(3), 329-338. doi:10.1055/s-2007-1007122
- López Michelone, M. (17 de mayo de 2017). *Kotlin, un nuevo lenguaje para programar apps de Android*. Obtenido de Unocero: <https://www.unocero.com/2017/05/17/kotlin-un-nuevo-lenguaje-de-google-para-programar-apps-de-android/>
- Mazzaferro, V., Llovet, J., Miceli, R., Bhoori, S., Schiavo, M., & Mariani, L. (2009). Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol*, *10*(1), 35-43. doi:10.1016/S1470-2045(08)70284-5
- Medina, E. (22 de julio de 2015). *La historia completa de Android*. Obtenido de MuyComputer: <http://www.muycomputer.com/2015/07/22/historia-completa-android/>
- Microsoft. (29 de junio de 2017). Obtenido de Microsoft: <https://www.microsoft.com/es-es/>
- Okuda, K., Ohtsuki, T., & Obata, H. (1985). Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. 918-928. doi:10.1002/1097-0142(19850815)56:4%3C918::AID-CNCR2820560437%3E3.0.CO;2-E
- Prospective validation of the CLIP score. A new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular. (2000). *31*, 840-845. doi:10.1053/he.2000.5628

- Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. (2000). *31*, 840-845. doi:10.1053/he.2000.5628
- Ranchal, J. (31 de enero de 2014). *Inicios, evolución y futuro del teléfono móvil*. Obtenido de MUYCANAL: <http://www.muycanal.com/2014/01/31/futuro-del-telefono-movil>
- Rus, C. (13 de octubre de 2016). *La evolución de iOS desde sus orígenes: una carrera para ser el mejor sistema operativo móvil de la historia*. Obtenido de Applesfera: <https://www.applesfera.com/ios/la-evolucion-de-ios-desde-sus-origenes-una-carrera-para-ser-el-mejor-sistema-operativo-movil-de-la-historia>
- Scielo. (junio de 2017). *Algoritmo diagnóstico y terapéutico del carcinoma hepatocelular*. Obtenido de Scielo: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0378-48352004000400019
- Services, A. H. (2015). ACUTE PROMYELOCYTIC LEUKEMIA. Obtenido de <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe008-apl.pdf>
- Sethepatico. (junio de 2017). *El MELD y el MELD-Na varían significativamente dependiendo del laboratorio en que se determinan*. Obtenido de Sethepatico: <https://www.sethepatico.org/seth2008/SETH/presentaciones/O-24C.pdf>
- Sgoliver. (junio de 2017). *Preferencias en Android. Recuperado el 19 de junio de 2017*. Obtenido de Sgoliver: <http://www.sgoliver.net/blog/preferencias-en-android-i-shared-preferences/>
- Yusuf, G., Necdet, G., & Onur, Y. (2015). Living Donor Liver Transplantation Outcomes for Hepatocellular Carcinoma Beyond Milan or UCSF Criteria. *Indian J Surg*, 1938-1942. doi:10.1007/s12262-014-1078-6