

Agrupación de técnicas inteligentes para predecir Reacción Adversa a Medicamentos

Grouping smart techniques to predict Adverse Drug Reaction

MSc. Annia Arencibia Morales,^I Dr. C Juan Pedro Febles Rodríguez,^{II} Ing. Darien Castellano Pérez,^{III} Ing. Yoiler J. Frómeta Moreno,^{IV} Ing. Frank D. Corona Prendes^V

I Universidad de las Ciencias Informáticas (UCI), La Habana Cuba. E-mail: aarencibia@uci.cu

II Universidad de las Ciencias Informáticas (UCI), La Habana Cuba. E-mail: febles@uci.cu

III Universidad de las Ciencias Informáticas (UCI), La Habana Cuba. E-mail: dcperez@uci.cu

IV Universidad de las Ciencias Informáticas (UCI), La Habana Cuba. E-mail: yfrometa@uci.cu

V Universidad de las Ciencias Informáticas (UCI), La Habana Cuba. E-mail: corona@uci.cu

RESUMEN

Las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) pueden causar incapacidad temporal o permanente al paciente, incluso tener un desenlace fatal. La ocurrencia de las RAM, presentan costos directos teniendo en cuenta: salario de la persona, gasto de material y costo de los medicamentos, los cuales aumentan la cuantía al tratarla. Con el objetivo de predecir que RAM le puede causar a un paciente, teniendo en cuenta: las características de los pacientes, la interacción entre medicamentos y las propias RAM; se crean y agrupan algunas técnicas de inteligencia artificial, donde cada una de ellas resuelve un problema determinado, pero en conjunto logran predecir una Reacción Adversa a Medicamentos. Entre las técnicas aplicadas se encuentra: razonamiento basado en caso, razonamiento basado en reglas y reconocimiento de patrones. La validación de cada una de estas técnicas se realiza de forma independiente, demostrando que el uso de estas, permite a los profesionales de salud contar con un apoyo informático en el momento de la consulta médica.

Palabras clave: agrupación, inteligencia artificial, predecir, reacciones adversas a medicamentos.

ABSTRACT

Adverse Drug Reactions (ADRs) can cause temporary or permanent disability to the patient, even resulting in a fatal outcome. The occurrence of ADRs present direct costs taking into account: salary of the person, expenditure of material and cost of medicines, which increase the amount when dealing with it. With the aim of predicting which RAM can cause a patient, taking into account: the characteristics of patients, the interaction between medications and the RAM itself; Some artificial intelligence techniques are created and grouped, where each one solves a specific problem, but together they can predict an Adverse Drug Reaction. Among the applied techniques is: case-based reasoning, rule-based reasoning, and pattern recognition. The validation of each of these techniques is performed independently, demonstrating that the use of these, allows health professionals to have a computer support at the time of medical consultation.

Keywords: grouping, artificial intelligence, predict, adverse drug reactions.

INTRODUCCIÓN

Los medicamentos constituyen la tecnología médica más utilizada en el mundo contemporáneo. Estos han salvado vidas y prevenido enfermedades, fundamentalmente, desde la segunda mitad del siglo XX. Por su amplia utilización se están convirtiendo en un problema de salud pública, causando Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) en algunos pacientes que los consumen; la Organización Mundial de Salud (OMS) las define como: *cualquier respuesta a un fármaco que es nociva, no intencionada y que se produce a dosis habituales para la profilaxis, diagnóstico, o tratamiento.*¹

La OMS estableció en el año 1968, como consecuencia de la denominada tragedia de la Talidomida,² el Programa Internacional de Farmacovigilancia. Este programa está orientado a permitir la toma de decisiones, teniendo en cuenta la relación beneficio-riesgo de los medicamentos en una situación favorable, o bien suspender su uso cuando esta no sea posible.³ En Cuba este programa es llevado a cabo por el Departamento de Farmacovigilancia del Ministerio de Salud Pública (MINSAP); encargado de la recolección, seguimiento, investigación, valoración y evaluación de la información sobre las RAM.⁴⁻⁵

Este programa precisa cómo ejercer la vigilancia post comercial de los fármacos en el mundo, definiendo formatos para los reportes de sospechas de RAM que deben realizar los profesionales de la salud, y en algunos países, los pacientes también. El principal papel de los reportes espontáneos de sospechas de RAM, es generar señales que permitan asociar un fármaco con un acontecimiento adverso, siempre que esta asociación sea desconocida, o esté documentada de forma incompleta.¹ Estudios de farmacovigilancia¹ revelan que el uso de los medicamentos y sus consecuencias figuran entre las causas principales de defunción en todo el mundo; al menos el 60 % de las RAM son evitables, estas afectan a personas de todos los países y en algunos casos, los costos asociados a su eliminación, sobrepasan el costo de los medicamentos que usa un paciente.

Las estimaciones resultantes de la investigación sobre reacciones adversas a los medicamentos en el mundo, indican que entre un 7 % y un 10 % de los pacientes atendidos en servicios destinados a casos agudos, tiene una reacción adversa a algún medicamento, mientras que de un 28 % a un 56 % de esas reacciones son prevenibles. En algunos países las hospitalizaciones debidas a reacciones medicamentosas adversas, pueden representar más del 10% del total de internaciones.⁶

En Cuba el Programa de Farmacovigilancia, ha permitido detectar una elevada tasa de reacciones adversas a medicamentos (de siete mil a diez mil casos anuales), con más de seiscientas asociaciones fármaco-reacción por millón de habitantes. Con el uso de este programa, se ha perfeccionado la detección y el análisis de los efectos adversos, aumentando el registro de efectos moderados y graves, que generalmente requieren atención de urgencia y/o ingreso hospitalario.⁷ La ocurrencia de estas provocan gastos por partidas, tales como: el salario, gasto de material (de curación, de laboratorio y radiológico, así como instrumental médico), alimentos, etc.; aumentando la cuantía de tratar una reacción adversa. El costo de RAM evitables ocupa un 36 % del costo de ingreso por RAM.

Estudios realizados por especialistas de Farmacovigilancia en los hospitales Joaquín Albarrán y Salvador Allende de La Habana, Cuba, demuestran que: de un total de ochenta y dos ingresos por reacciones, veintiséis podían haber sido prevenidas, representando un 31,7 % del total.⁷

En el año 2009, debido al monitoreo activo respecto a las RAM, que se realizó, se evidenció un aumento de los reportes de sospechas de RAM, donde se identificó, que más del 20 % del presupuesto asignado a la salud, fue empleado en complicaciones producidas por reacciones. Estos gastos asociados a las reacciones también se evidencian a nivel internacional. En los hospitales de EE.UU, más de 770 000 pacientes son perjudicados, o mueren cada año por esta causa, lo cual conlleva a un gasto de más de 5,6 millones de dólares al año por hospital. Otros estudios, estiman que un 9,7 % de las RAM causan incapacidad permanente. Además, existe un riesgo de muerte en pacientes que han sufrido reacciones, dos veces mayor que en uno que no las padeció.⁸ En Europa son consideradas como la quinta causa de muerte hospitalaria y representan el 5 % de todas las admisiones en hospitales.⁹

Son muchas las soluciones que se han intentado para establecer la existencia o no de una relación causal entre la exposición al fármaco y la aparición del acontecimiento adverso, siendo algunas de estas: Algoritmo de Naranjo y Cols,¹⁰ Algoritmo de Karsh-Lasagna,¹¹ Algoritmo de la "Food and Drug Administration" (FDA),¹² además el programa de farmacovigilancia se ha extendido por todo el mundo (ochenta y seis son los países que participan en el programa), coordinado por la OMS y su Centro Colaborador de Uppsala. Este tiene entre sus funciones:¹³

- Reconocer con prontitud señales que indiquen reacciones adversas graves a algún medicamento.
- Evaluar los peligros de las RAM.
- Investigar los mecanismos de acción para contribuir a la elaboración de medicamentos más seguros y eficaces.
- Establecer un espacio físico de centralización de la recolección de notificaciones de RAM.
- Definir la metodología de evaluación de las notificaciones de RAM.

- Crear grupos de farmacovigilancia, que serán los encargados de promover y coordinar todo el control de las RAM en un país o área determinada.
- Realizar una campaña de información dirigida al personal sanitario, sobre la necesidad e importancia de los programas de farmacovigilancia en los hospitales, con la finalidad de fomentar, desde un inicio, la colaboración de los médicos y enfermeras del hospital.
- Realizar campañas de información dirigida a la población respecto a la interacción medicamentosa y la automedicación.

A pesar del gran esfuerzo que ha realizado el personal de salud, así como las organizaciones, a nivel nacional e internacional, no se ha identificado un método que permita disminuir y prevenir las muertes ocurridas por las reacciones. Otras áreas de la investigación no médica han puesto gran empeño en buscar soluciones a este problema, siendo una de ellas, la informática aplicada a la salud. Esta área ha centrado su investigación en los medicamentos y las relaciones fármaco-fármaco. En Cuba, en el año 2007, se le aplicó Minería de datos a una base de datos nacional, en formato excel, que contaba con alrededor de 10 años de información; la aplicación de esta técnica permitió gestionar la seguridad de los medicamentos, así como visualizar las señales de reacciones adversas y su evolución y visualizar los resultados (dado que la detección de una señal es solo el primer paso de una posterior evaluación crítica).

En el país solo se realiza en este momento la **detección**, haciendo uso de un sistema informático, llamado Sistema para el Control Farmacológico (Synta), creado con el objetivo de informatizar el Departamento de Farmacoepidemiología del Ministerio de Salud Pública (MINSAP). Synta cuenta con un Módulo de Reacciones Adversas a Medicamentos (MRAM), que permite registrar la información de las RAM ocurridas en Cuba, llevando el control de los medicamentos que más inciden negativamente en la población. La información proporcionada es recolectada, investigada y valorada por los farmacoepidemiólogos.

El módulo, dentro de sus funcionalidades permite: la creación de reportes, gráficas de comportamiento de un medicamento dado y comparación entre varios de ellos, entre otras funcionalidades.¹⁴

A nivel internacional se han realizado diferentes investigaciones en el campo de la informática. Las más recientes se llevaron a cabo en el período 2011-2016 y tuvieron como objetivo:

- Identificar una población que puede ser afectada por una RAM (dado un medicamento determinado).
- Evaluar la eficacia de la toxicidad en las drogas.
- Asociar drogas a eventos adversos.
- Detectar una RAM en un período post-aprobación de un fármaco.
- Crear sistemas interactivos para detectar qué RAM puede causar un medicamento.

Las técnicas utilizadas para dar respuestas a estas problemáticas fueron las siguientes:

- Minería de datos.
- Sistema Basado en Reglas.
- Reconocimiento de patrones.

- Web semántica.
- Ontología.

A pesar de que existe un conjunto de soluciones aplicadas a las RAM, no se ha identificado ninguna enfocada a la predicción de estas, desde el momento en que un paciente está en consulta y se le va a suministrar un medicamento, siendo esta uno de los principales puntos de incidencia de las RAM. Por lo que este trabajo está enfocado a ofrecer un conjunto de técnicas inteligentes, aplicadas a esta área, con buenos resultados experimentales. Por todos los problemas planteados y al no existir ninguna solución informática integral, los investigadores se plantean como objetivo de este trabajo, crear aplicaciones informáticas basadas en Inteligencia Artificial que sirvan de apoyo al médico para predecir una RAM desde la propia consulta médica.

DESARROLLO

Con el objetivo de poder predecir una RAM desde la consulta médica, fue necesario identificar qué herramientas necesitan los especialistas. Para lograr este propósito, se le aplicó una encuesta a un conjunto de médicos, midiendo en la misma los siguientes valores:

- Si tienen en cuenta en el momento de la prescripción, la interacción entre los medicamentos que va a consumir un paciente.
- Si tienen en cuenta en el momento de prescribir un nuevo medicamento, las interacciones medicamentosas con los medicamentos que está consumiendo un paciente.
- Obtener los valores que usan los médicos para identificar, según el padecimiento del paciente, qué medicamento incorporar, que no le produzca una RAM.
- En qué documentos se apoyan para prescribir medicamentos a un paciente.
- Si cuentan con información suficiente para realizar una buena prescripción.
- Conocer si durante su formación como profesional, tuvo acceso a información que le permitiera estudiar las RAM frecuentes en Cuba.
- Identificar qué % de pacientes consideran los médicos que llegan a consulta con una RAM ocasionada por interacciones medicamentosas.
- Identificar si tienen en cuenta las clasificaciones de las RAM cuando documentan una.
- Identificar si conocen los algoritmos más frecuentes usados para evaluar las RAM, según su causalidad.

Una vez aplicada la encuesta a un total de 13 médicos perteneciente a Médicos de la Familia² (de ellos 10 con más de 20 años de trabajo con la especialidad de Médico General Integral (MGI) y 3 con más de 10 años de graduados, con la misma especialidad), se evidenció lo siguiente:

- Los 13 médicos tienen en cuenta en el momento de la prescripción, la interacción entre los medicamentos que va a consumir un paciente.

- Los 13 médicos tienen en cuenta, en el momento de prescribir un nuevo medicamento, las interacciones medicamentosas con los medicamentos que está consumiendo un paciente.

- Se obtuvieron los valores que usan los médicos para identificar, según el padecimiento del paciente, qué medicamento incorporar, que no le produzcan una RAM.

- a) 11 de ellos tienen en cuenta el medicamento en tratamiento, teniendo en cuenta la enfermedad clínica.
- b) 6 tienen en cuenta el motivo de prescripción.
- c) 11 tienen en cuenta el medicamento nuevo a incorporar al paciente.
- d) 12 tienen en cuenta los otros fármacos que consume el paciente.
- e) 1 solo tiene en cuenta el fabricante del medicamento.
- f) 5 tienen en cuenta el sexo del paciente que está siendo atendido.
- g) 10 tienen en cuenta la edad.
- h) 11 tienen en cuenta el antecedente patológico.
- i) 5 tienen en cuenta los resultados de los análisis de laboratorio.

- En Cuba existe un libro llamado Formulario Nacional de Medicamentos(FNM)³, y un documento llamado Cuadro Básico de Medicamentos (CBM). Este último se circula anualmente con todos los medicamentos que van a estar circulando en el país y sus propiedades. Con esta encuesta se identifica que de los 13 encuestados solo 6 se apoyan en el CBM para la prescripción de medicamentos, 12 en el FNM, 3 se apoyan en el nomenclador internacional Anatómico, Terapéutico y Químico y 1 en el nomenclador internacional Clasificación Internacional de Enfermedades, más conocido como CIE 10.

- Una de las preguntas estaba encaminada a identificar si los médicos cuentan con información suficiente para realizar una buena prescripción. Se obtuvo que 8 creen que cuentan con la información necesaria y 5 no.

- Se evidenció que el 51 % de los encuestados sí obtuvieron durante su formación, acceso a documentación que les permitió estudiar las RAM frecuentes en Cuba. Además se identificaron los principales puntos que los médicos han detectado que causan las RAM, siendo estos:

- a) Medicamentos.
- b) Antecedente Patológico del paciente.
- c) Automedicación.
- d) Sexo.
- e) Edad.
- f) Fabricante del medicamento.
- g) Interacción entre medicamentos.

- Más del 50 % de los médicos encuestados, consideran que menos del 10 % de pacientes que llegan a consulta con una RAM, es ocasionada por interacción medicamentosa.

- Además que 6 de ellos tienen en cuenta la clasificación de las RAM a la hora de documentarlas, 4 no lo tienen en cuenta y 3 no la conocen, así como solo 5 de los 13 conocen uno que otro algoritmo internacional usados para evaluar las RAM según su causalidad.

Al realizar el análisis general de la encuesta se identificaron 3 puntos fundamentales, donde los médicos necesitaban ayuda respecto a las RAM, siendo estos:

- Analizar casos nuevos en consulta con casos previamente ocurridos, identificando el nivel de semejanza.

- Necesitan contar con una herramienta que le indique de forma rápida la interacción que pueden tener varios medicamentos y las reacciones que estos causan.
- Para disminuir la ocurrencia de una RAM que un paciente padece, necesitan contar con una herramienta que les permita comparar medicamentos, teniendo en cuenta las RAM que causan y los grupos farmacológicos en los que estos se encuentran.

Para obtener una solución integral a estos tres problemas, fue necesario identificar de dónde obtener la información necesaria. Para eso se realizó un análisis en conjunto con la Farmacoepidemióloga general de Cuba, encargada de llevar el control de todo este proceso en el país. De este análisis se identificó que:

- El libro más usado por los médicos cubanos es el FNM, en el cual se incluyen todos los medicamentos que circulan en el país, con sus características, en un periodo de 3 a 5 años.
- Como bien se pudo evidenciar en la encuesta, los valores que tienen en cuenta los médicos para prescribir un medicamento a un paciente, son los siguientes:
 - a) Medicamento que sospechan que le cause una RAM a un paciente.
 - b) Grupo de edad al que pertenece el paciente.
 - c) Motivo por el que se prescribe un medicamento.
 - d) Sexo.
 - e) Fabricante.
 - f) Antecedente patológico.
- Se cuenta con una base de datos en formato Excel, donde se registran todos los casos de RAM ocurridos en Cuba. Esta base de datos está diseñada desde el año 2007, y cuenta con más de 6 millones de casos de RAM ocurridos en Cuba.

Una vez obtenida la información médica, fue necesario identificar, de la rama de la informática, cómo poder ofrecer un resultado factible para resolver los problemas antes planteados.

Para ellos se analizaron varias técnicas de Inteligencia Artificial llegando a la conclusión de que las que se debían usar eran las siguientes:

- Razonamiento basado en casos (RBC), (para analizar los casos pasados con los casos nuevos que tiene un médico en consulta, con el objetivo de identificar una RAM prevenible)
- Razonamiento basado en reglas (RBR), (para ofrecerle al médico una lista de medicamentos que no puede prescribir, teniendo en cuenta los que toma el paciente, evitando la ocurrencia de una RAM)
- Reconocimiento de patrones (RP), (con el objetivo de identificar qué medicamento puede ser cambiado por otro medicamento, teniendo en cuenta las RAM que causan)

Razonamiento basado en casos:

Según *Rafael E. Bello Pérez*, un Sistema Basado en Casos (SBC), es una de las técnicas de Inteligencia Artificial (IA) empleada en los procesos de toma de decisiones, que utiliza los casos como forma de representación del conocimiento.

Para el desarrollo del RBC, fue necesario realizar los pasos que se muestran en la figura 1 siguiente:

Pasos	Componente del SBC
1. Determinación de los Testores Típicos	} Base de casos
2. Cálculo del peso de los rasgos predictores mediante el Triángulo de Füller	
3. Determinación de la incertidumbre	} Máquina de Inferencia
4. Cálculo de la función de semejanza	

Fig. 1. Pasos para el desarrollo del RBC

- El paso 1, tenía como objetivo identificar los testores típicos, que posteriormente pasarían a ser los rasgos predictores en la solución.
- En el paso número 2, se realizó el cálculo de los rasgos predictores, haciendo uso de la técnica Triángulo de Füller.
- En el paso 3, se calculó la incertidumbre.
- Y en el paso 4 se hace el cálculo de la función de semejanza fórmula 1.

$$\beta(O_0O_t) = \frac{\sum_{i=1}^n p_i * \delta(O_0O_t)}{\sum_{i=1}^n p_i}$$

Función de semejanza utilizada en la máquina de inferencia.

El desarrollo de este sistema obtiene comparación entre casos pasados, y un caso nuevo en consulta. La estructura de un caso analizado es la siguiente como se muestra en la figura 2 y 3:

Estructura de un caso

Valor1n	RAM....n
--------	-------	-------	---------	-------

Fig. 2. Estructura de un caso

Base de datos Plana

Rasgo 1	Rasgo n

Fig. 3. Representación de la base de datos del RBC

Razonamiento basado en reglas:

Según *Matilde Césarí*, los Sistemas Basados en Reglas (SBR) resultan muy apropiados en situaciones en las que el conocimiento que se desea representar,

surge de forma natural con estructura de reglas. Las reglas se pueden definir como: una afirmación lógica que relaciona dos o más objetos e incluye dos partes, la premisa (antecedente) y la conclusión (consecuente).

Para el desarrollo del RBR, se utilizó como estrategia de inferencia el Modus Ponens, donde la estructura de la regla implementada seguía el siguiente esquema:

Estructura de un regla: las reglas siguen el formato SI antecedente ENTONCES consecuente.

Ejemplo de una regla implementada en el sistema es la siguiente:

Si una persona consume METRONIDAZOL con AMOXICILINA entonces puede sufrir ERUPCIÓN CUTÁNEA y PRURITO.

Al igual que el sistema, anterior la estructura de la base de datos usada fue una base de datos plana.

Reconocimiento de patrones:

Según *José Ruíz Shulcloper*, el reconocimiento de patrones es la ciencia de carácter multidisciplinario que se ocupa de los procesos sobre ingeniería, computación y matemáticas, relacionados con objetos físicos y/o abstractos, con el propósito de extraer la información que permita establecer propiedades y/o vínculos entre conjuntos de dichos objetos.

Para el desarrollo de esta solución fue necesario realizar los siguientes pasos:

1. Agrupar medicamentos según RAM que causan.
2. Calcular peso informacional asociado a cada rasgo.
3. Calcular semejanza entre medicamentos.

Para el desarrollo del paso 1, se hizo uso del algoritmo LC Conceptual, el desarrollo del paso dos fue a través del Cálculo de los testores típicos en una matriz de entrenamiento y para calcular la semejanza entre medicamentos se hizo uso de la siguiente fórmula 2:

$$\beta(o_i, o_j) = \sum_{k=1}^n \delta_k(o_i, o_j)$$

Desarrollados los 3 pasos mencionados anteriormente, se obtiene un medicamento a sustituir por el que está tomando el paciente al llegar a la consulta.

Experimentos y resultados

Para probar que la integración de estas técnicas inteligentes, permite predecir una RAM en un paciente, fue necesario hacer experimentos a cada una de las aplicaciones de forma independiente, tomando como año de prueba el 2013 y haciendo énfasis en la severidad⁴ de los casos de RAM.

Validación del RBC:

La aplicación informática SBC, tiene como objetivo identificar las interacciones a las que puede estar sometido un paciente en el momento que se le prescribe un

medicamento, teniendo en cuenta varios valores (datos del paciente y del medicamento). Este sistema posee una Base de Casos de 19 694 registros de RAM (casos), representando esto un 76,51 % del total de los casos del período 2012-2014 (todos menos los casos del año 2013, que fueron tomados como prueba). Para probar el sistema, se tomaron todos los reportes de RAM del año 2013, por ser el año en que más graves y mortales existieron. Primeramente se comprobaron los casos donde el desenlace fue grave o mortal⁵, por ser estos los que más daño causan a la sociedad. El objetivo era verificar si el sistema era capaz de predecir la ocurrencia de la RAM y en qué % lo realizaba teniendo en cuenta los valores registrados. De la misma forma se desarrolló para el desenlace leve y moderado. En todos los casos el sistema devolvía los casos que más semejantes eran al caso que se estaba probando. (Figura. 4)

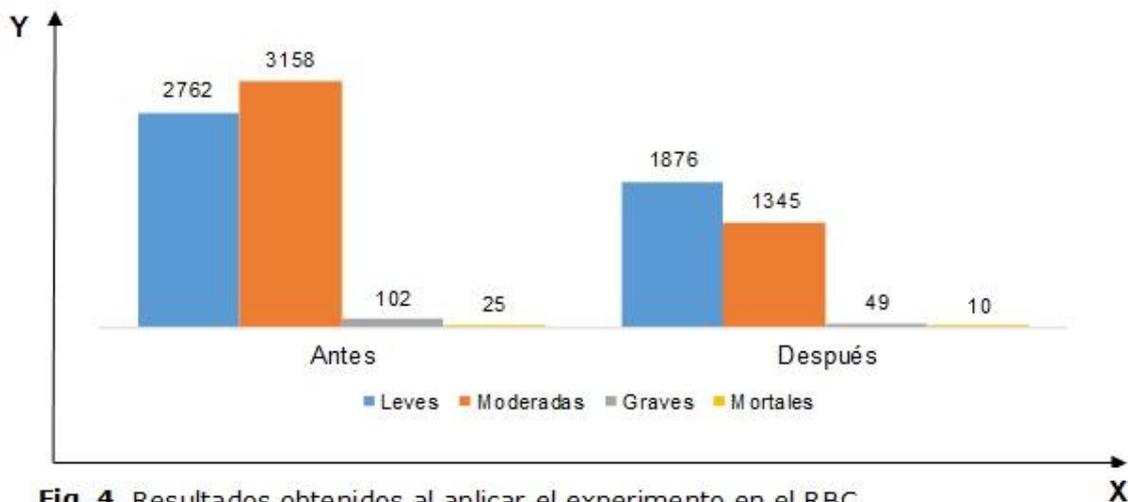


Fig. 4. Resultados obtenidos al aplicar el experimento en el RBC

Validación del RBR:

Para validar el SBR, se creó una base de reglas, la cual contenía un total de 780 reglas, de estas 500 (representando un 64 % del total de reglas) fueron enfocadas a los casos donde la severidad fue grave y mortal en el período 2012-2015 (quitando el año 2013 que se tomara de prueba), y las restantes 280 fueron creadas de forma intencional, teniendo en cuenta los medicamentos que más reacciones adversas causaron en dicho período. Se seleccionó el año 2013 de prueba, por ser el año en que más graves y mortales existieron. En la ejecución del experimento se tomaron los casos de este año de prueba y se introdujeron en el sistema, con el objetivo de verificar si el sistema era capaz de predecir la ocurrencia de la RAM y en qué % lo realizaba. Estos casos fueron divididos en dos partes, los medicamentos a incorporar al paciente y los medicamentos que estaba tomando este al llegar a la consulta médica y el sistema debía devolver las posibles RAM a las que podía estar sometido el paciente.

Una vez introducidos los datos en el sistema, se obtuvieron los resultados que se muestran a continuación en la figura 5:

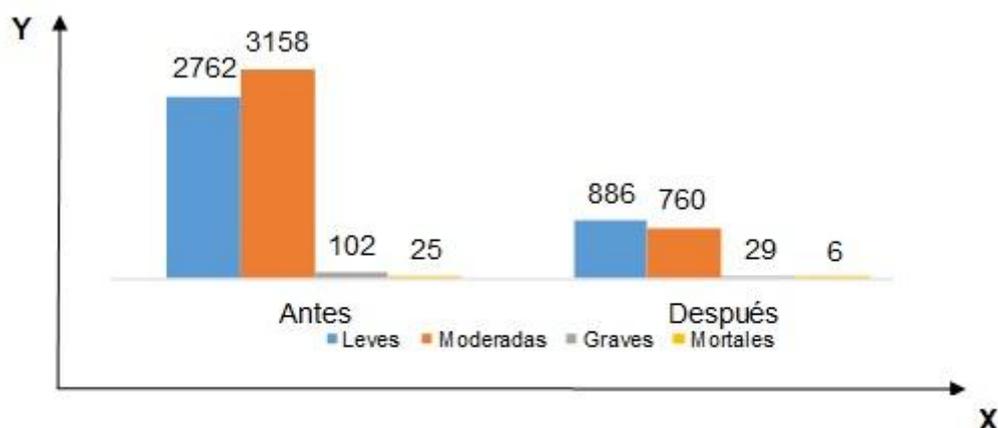


Fig. 5. Resultados obtenidos al aplicar el experimento en el RBR

Nota: El eje X representa los casos de las RAM según la severidad del año 2013 antes de usar el sistema y lo que se redujo después de probar los casos en el sistema. El eje Y representa la cantidad.

Validación del RP:

Para el desarrollo del experimento de esta aplicación, se usaron los medicamentos del Formulario Nacional de Medicamentos (FNM). Para dicho experimento se llenó una base de datos con 700 medicamentos, y se utilizaron 103 medicamentos para el agrupamiento. Estos medicamentos escogidos son resultado de un análisis realizado a los datos del año 2015, por ser el año más cercano a la fecha actual, de donde se seleccionaron los 29 con mayor número de reportes de apariciones de RAM. Consultando a un médico especialista se realizó un conjunto de problemas tipos, en los cuales aparecen 40 medicamentos, entre ellos los 29 que se listan en la tabla 1.

Tabla 1. Medicamentos según cantidad de reportes

Medicamento	Cantidad apariciones	Medicamento	Cantidad apariciones
Captopril	3795	Eritromicina	622
Amoxicilina	2419	Aminofilina	576
Ciprofloxacina	2256	Naproxeno	551
Penicilina Rapilenta	2123	Nifedipina	550
Dipirona	2061	Cefazolina	525
Ibuprofeno	1968	Ácido Acetilsalicílico	508
Espasmoforte	1273	Haloperidol	508
Metronidazol	1273	Atenolol	495
Cefalexina	1273	Piroxicam	445
Enalapril	1221	Difenhidramina Clorhidrato	437
Clotrimazol	1207	Ceftriaxona	433
Azitromicina	1152	Ampicilina	418
Penicilina g Sódica	969	Tetraciclina	412
Metoclopramida	962	Paracetamol	785
Salbutamol	687		

Para completar el tamaño de la muestra, se siguieron añadiendo medicamentos según el orden de aparición en los reportes. Estos medicamentos fueron utilizados

en una encuesta orientada a los médicos; esta contaba con 5 casos reales de ocurrencia de reacciones adversas. Cada una de las cinco preguntas. Dicha encuesta se aplicó a una muestra de 80 profesionales vinculados con el Sistema Nacional de Salud (SNS), entre estos resaltan: 37 Médicos General Integral (MGI), 20 Pediatras y 23 médicos de otras especialidades (Medicina Interna, Anatomía Patológica, Cirugía, Gastroenterología, Ginecología, Maxilofacial, Toxicología, Reumatología, Psicología, Imaginología, Urología y Otorrino-laringología). Al aplicar la encuesta se obtuvo un total de 400 respuestas, que respondieron los médicos ante situaciones reales, a partir de estas se puede determinar el nivel de veracidad del sistema.

Una de las preguntas de la encuesta estaba relacionado con un caso de un niño de 5 años que llega a consulta bajo el tratamiento de Penicilina Rapilenta, y la misma le ocasionó una RAM. El médico debe ser capaz de cambiar ese medicamento por otro que no le cause RAM y le permita eliminar su padecimiento. Para ello se le proporciona al médico una lista de medicamentos, de la cual él debe seleccionar un medicamento en la tabla 2.

Tabla 2. Lista de medicamentos suplentes

Cefalexina	Sulfaprín	Eritromicina	Cefaclor	Ampicilina
Tetraciclina	Azitromicina	Oxavilina	Amoxicilina	Ciprofloxacina

Como resultado se obtuvo que en ninguna circunstancia los médicos recetan ni Ampicilina, ni Oxacillina, la selección del medicamento Amoxicilina (2.05 %), Ciprofloxacina (3.75 %), Tetraciclina (7.50 %) y Sulfaprín (11.25 %), fue de muy baja selección, además un estudio posterior del Formulario Nacional del Medicamento demostró que los mismos tienen entre sus contraindicaciones el uso en niños. Los médicos seleccionan del 1 al 4, teniendo en cuenta cuál sería el primer medicamento que ellos prescribieron y el último. Realizando una comparación entre lo que haría el médico y lo que hizo el sistema, el resultado se muestra en la siguiente figura 6.



Fig. 6. Resultado de la comparación entre la selección del médico y la del sistema

Al verificar los resultados del sistema con los resultados de la encuesta, se identificó que presentan iguales resultados que con los especialistas de más de 20 años de graduados y de igual forma coincide en la primera y segunda opción con los pediatras. Los resultados del sistema en las restantes preguntas, son similares con los de la pregunta descrita anteriormente concluyendo que los resultados de la

aplicación son buenos para los médicos. La aplicación es de apoyo para la prescripción, pero hay que tener en cuenta que:

- Los médicos utilizan diferentes métodos para la prescripción, teniendo en cuenta la especialidad a la que se dedican, las características del paciente con que se encuentren en ese momento y los años de experiencia que tengan.
- La funcionalidad tiene como propósito brindar una herramienta de ayuda a la prescripción, de acuerdo con el FNM y el médico debe saber que el sistema muestra los resultados ordenados, siempre empezando por los menos semejantes, teniendo en cuentas las RAM que estos ocasionan.

CONCLUSIÓN

El estudio teórico de la predicción de las Reacciones Adversas a Medicamentos, facilitó la comprensión de la manera de abordar este problema desde la informática, en el mundo y en Cuba, comprobando que no existen aplicaciones informáticas integradas, que posibiliten la predicción objetiva de las Reacciones Adversas a Medicamentos, para ofrecer al profesional de la salud una buena toma de decisiones.

Con los métodos cuantitativos y cualitativos utilizados en la investigación, se pudo comprobar que la información brindada por estos sistemas, es útil para la toma de decisiones y que existe satisfacción en los usuarios actuales y potenciales con las aplicaciones desarrolladas.

Para darle continuidad a la investigación se propone lo siguiente:

Creación de una aplicación móvil Android, con el objetivo de proporcionarle al médico una herramienta móvil que esté compuesta por los sistemas basados en casos, en reglas y reconocimiento de patrones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ISP. Reacción Adversa a Medicamentos (RAM) \textbar Instituto de Salud Pública de Chile [Internet]. 2016 [citado 9 de septiembre de 2016]. Disponible en: <http://www.ispch.cl/reaccion-adversa-medicamentos-ram>
2. (OMS) OM de S. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos [Internet]. Ginebra: OMS; 2004 oct [citado 25 de abril de 2017] p. 6. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/68862/1/WHO_EDM_2004.8_spa.pdf
3. García FD, Jiménez G, Pérez JÁ, González B, Peña JP, Argüelles RF. Principales resultados del sistema cubano de Farmacovigilancia en el año 2004. julio de 2005 [citado 9 de septiembre de 2016];8. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/far/v39n3/far05305.pdf>
4. CedimCat. Conceptos básicos sobre los medicamentos, RAM [Internet]. 2017 [citado 26 de febrero de 2017]. Disponible en: http://www.cedimcat.info/index.php?option=com_content&view=article&id=91&Itemid=474&lang=es
5. Cabello AJP. Reacciones Adversas Medicamentosas fatales en pacientes hospitalizados [Tesis Doctoral]. Universidad de Granada; 2008.
6. Larizgoitia I. OMS: La farmacovigilancia: Garantía de seguridad en el uso de los medicamentos - Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos, No. 09, octubre de 2004: El Programa OMS de Vigilancia Farmacéutica Internacional [Internet]. Ginebra; 2007 [citado 14 de septiembre de 2016]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js6166s/4.html>
7. López GJ, Bastanzuri MCL, Vea HB, Hernández J de JR, Arzola BG. Costo de los efectos adversos que causan ingreso en hospitales seleccionados de ciudad habana. Año 2006. Rev Inf Para Dir En Salud [Internet]. 2010 [citado 26 de febrero de 2017];10(6):22. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/infodir/ifd-2010/ifd1010g.pdf>
8. AHRQ. Reducing and Preventing Adverse Drug Events To Decrease Hospital Costs [Internet]. 2001 [citado 23 de febrero de 2017]. Disponible en: <https://www.ahrq.gov/professionals/quality-patient-safety/hac/index.html>
9. Madurga M. Las reacciones adversas a medicamentos, 5ª causa de muerte hospitalaria en Europa. septiembre de 2015 [citado 9 de septiembre de 2016]; Disponible en: <http://www.infosalus.com/farmacia/noticia-reacciones-adversas-medicamentos-causa-muerte-hospitalaria-europa-20150916170148.html>
10. Farmacovigilancia G de trabajo de buenas prácticas de. BUENAS PRÁCTICAS DE FARMACOVIGILANCIA PARA LAS AMÉRICAS. 5.ª ed. Vol. 1. OPS; 2008.
11. Aramend I, Ardao L, Oyarzun M, Pérez M del R, Olmos I, Frontini MA, et al. Problemas relacionados con medicamentos en pacientes hospitalizados en el Hospital Vilardebó. Rev Siquiatria Urug [Internet]. 2011 [citado 14 de septiembre

de 2016];75(2):213-133. Disponible en:
http://www.spu.org.uy/revista/dic2011/06_aramendi.pdf

12. Machín MP, Triana RM. EVENTO ADVERSO VS REACCIÓN ADVERSA. NECESIDAD DE EMPLEAR ALGORITMOS DE CAUSALIDAD PARA SU DEFINICIÓN. 2011 [citado 27 de febrero de 2017];91-93. Disponible en:
<http://biomed.uninet.edu/2011/n1/perez.html>

13. Jiménez LG. Normas y procedimientos de trabajo del sistema cubano de farmacovigilancia. Vol. 1. Introducción: MINSAP; 2015.

14. Lorenzo GS, Pérez DC, Morales AA. SISTEMA PARA LA RECOLECCIÓN Y CONTROL DE LAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS OCURRIDAS EN CUBA. En: Informática Salud 2013 [Internet]. La Habana; 2012 [citado 19 de septiembre de 2016]. Disponible en:
<http://www.informatica2013.sld.cu/index.php/informaticasalud/2013/paper/view/295>

Recibido: 25 de noviembre de 2016.

Aprobado: 18 de marzo de 2017.

1 La ciencia y actividades relacionadas con la detección, valoración, entendimiento y prevención de efectos adversos o de cualquier otro problema relacionado con medicamentos.

2 Unidad médica de Cuba. Es la primera área de atención al paciente de todas las edades.

3 FNM es un libro que cuenta con grupos farmacológicos, cada uno con un conjunto extenso de medicamentos; cada medicamento cuenta con dos propiedades: una, las reacciones adversas que este causa de forma independiente y otra, las interacciones medicamentosas que puede tener con medicamentos y grupos de medicamentos.

4 Para realizar un trabajo organizado, la OMS clasifica las RAM según su severidad en: Leve: se consideran en este grupo las reacciones que no amenazan la vida del paciente; Moderada: la reacción provoca hospitalización o atención en servicios de urgencias, sin amenazar la vida del paciente; Grave: la reacción amenaza directamente la vida del paciente y Mortal: la reacción provoca la muerte del paciente.

5 Desenlace de los casos de RAM representa como afecto al paciente la misma, en el caso de grave es que la vida del paciente estuvo comprometida y en el caso de mortal que perdió la vida.