



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Seguridad del paciente: estudio de factores para su consecución

Carlos de Figueiredo Escribá

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



**UNIVERSITAT DE
BARCELONA**

FACULTAT DE FARMÀCIA I CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ

**SEGURIDAD DEL PACIENTE:
ESTUDIO DE FACTORES PARA SU CONSECUCIÓN**

TESIS DOCTORAL

CARLOS DE FIGUEIREDO ESCRIBÁ

Barcelona, 2019



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

FACULTAT DE FARMÀCIA I CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ

SEGURIDAD DEL PACIENTE:
ESTUDIO DE FACTORES PARA SU CONSECUCCIÓN

TESIS DOCTORAL

CARLOS DE FIGUEIREDO ESCRIBÁ

Barcelona, 2019

TESIS DOCTORAL

Programa de doctorado: Investigación, Desarrollo y Control de Medicamentos

Línea de investigación: INVESTIGACIÓN PRECLÍNICA Y CLÍNICA

Título de la tesis: SEGURIDAD DEL PACIENTE: ESTUDIO DE FACTORES PARA SU
CONSECUCCIÓN

Doctorando: Carlos de Figueiredo Escribá

Directores de Tesis y Tutores: Dr. Eduardo L. Mariño Hernández

Dra. Cecilia Fernández Lastra

Centro de Realización: Unidad de Farmacia Clínica y Farmacoterapia. Dpto. Farmacia y
Tecnología Farmacéutica, y Físicoquímica. Facultad de Farmacia
y Ciencias de la Alimentación.



UNIVERSITAT DE BARCELONA

UNIVERSITAT DE BARCELONA

FACULTAT DE FARMÀCIA I CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ

PROGRAMA DE DOCTORADO: INVESTIGACIÓN, DESARROLLO Y CONTROL DE
MEDICAMENTOS

SEGURIDAD DEL PACIENTE:

ESTUDIO DE FACTORES PARA SU CONSECUCCIÓN

Memoria presentada por Carlos de Figueiredo Escribá para optar al título de Doctor por la
Universitat de Barcelona

Los Directores de la Tesis:

Dr. Eduardo L. Mariño Hernández

Dra. Cecilia Fernández Lastra

El Tutor de la Tesis:

El doctorando:

Dr. Eduardo L. Mariño Hernández

Carlos de Figueiredo Escribá

CARLOS DE FIGUEIREDO ESCRIBÁ, 2019

*Ser feliz supone, necesariamente, colaborar
incondicionalmente con lo inevitable*

En cualquier proyecto desarrollado por el ser humano se toman en consideración dos aspectos *a priori* fundamentales, la aptitud y la actitud. El enfrentarse a un proyecto de investigación en cualquier ámbito está, por lo tanto, afectado igualmente por estas dos características o requisitos para que éste llegue a buen fin. Unas adecuadas aptitudes y actitudes son imprescindibles.

Sin embargo, desde mi punto de vista, estos dos conceptos están relacionados por una conexión causa-efecto. Con ello quiero decir que considero que la adecuada actitud es condición necesaria, aunque no suficiente, para alcanzar las aptitudes que permiten que cualquier proyecto llegue a buen puerto. Y digo que no es suficiente, porque creo que es imprescindible tener campo para plantar, la actitud será el abono que permitirá hacer crecer unas aptitudes adecuadas. Pero sin campo, que asimilo a una cierta aptitud innata, no puede obtenerse una adecuada cosecha. Aun así, no basta con un campo adecuado, se necesita el trabajo cuidadoso y el abono adecuado, el conocimiento del agricultor y el esfuerzo continuado si se quiere poder recoger la cosecha esperada y deseada. Hará siempre falta la adecuada actitud.

Por ello creo que si este trabajo ha llegado al punto en el que hoy se encuentra se debe más a las actitudes del autor que a sus aptitudes, que ha ido adquirido gracias a las primeras a lo largo de su vida. Y justo es reconocer que, si esto es así, se debe a un proceso que trasciende el periodo que abarca el doctorado. Esas aptitudes necesarias se han ido incorporando a lo largo de una vida gracias que se sembró en mí, el autor, la semilla que me permitió alcanzar a lo largo del tiempo la actitud adecuada para poder llevar este proyecto adelante.

Y quiero, por lo tanto, agradecer a las personas que han hecho posible que, a pesar de los sinsabores que la vida me haya podido deparar, me han enseñado, ayudado y apoyado para llegar al final de esta etapa, que espero sea sólo un punto y seguido y en ningún caso un punto y final.

Debo agradecerle a mi madre Natividad el haberme enseñado la importancia del esfuerzo personal, la perseverancia y la necesidad de estar dispuesto a sacrificarse por lo que merece la pena. No puedo dejar de recordar como mis tíos, Lola y José María, que desde el principio se encargaron y preocuparon de mis estudios. Él siempre fue para mí como un padre, que me enseñó el valor e importancia del estudio y el amor a los libros y la lectura como forma de sembrar el conocimiento y el deseo de saber. Ellos dos fueron los que sembraron en mí la semilla que me ha permitido llegar hasta este punto y mantener las ganas de continuar.

Pero los que cada día se han ocupado de regar y alimentar esa semilla que ya creció, también merecen mi reconocimiento y gratitud. Ellos son mi actual pareja y compañera, Novella, que con su fuerza y lucidez, con su energía me empuja a trabajar cada día con ilusión por ir un poco más allá, es quien consigue que cada día intente mejorar y buscar las fuerzas necesarias para continuar. Siempre quedan fuerzas y ganas, solo hay que saberlo y buscarlas, ella me lo recuerda cada día con su presencia y actitud. Pero el auténtico motor de mi vida es mi hijo Antonio, él hace que saque fuerzas de donde, a veces, parece que no existen, para cada día comenzar con buen humor y con la actitud necesaria para continuar día a día con mi vida, mis proyectos y mis ilusiones. Ellos dos son los que cuidan día a día de que la cosecha crezca adecuadamente.

Pero si estoy donde estoy desde un estricto punto de vista académico se lo debo también a las personas que decidieron darle una oportunidad a una persona como yo, que cuando empezó con el doctorado estaba ya rozando en medio siglo en este mundo. Desde la Unidad de Farmacia Clínica y Farmacoterapia me dieron la oportunidad, confiaron en mí y me han ayudado y apoyado cada día con paciencia y comprensión, permitiéndome continuar adelante con este proyecto y aconsejándome sobre el desarrollo de mi trabajo para poder llegar hasta aquí. A todos ellos, mis directores de tesis, los Catedráticos D. Eduardo L. Mariño y Dña. Cecilia Fernández, así como al resto de los integrantes del equipo de la Unidad les debo un afectuoso y sincero agradecimiento.

Pero no quiero dejar de recordar a Carlitos, el hijo que tanto echo de menos cada día. A él y a Antonio, mi otro hijo, les dedico este trabajo con todo mi corazón.

En Barcelona a 30 de marzo de 2019

ABREVIATURAS

AAM: Acontecimientos Adversos por Medicamentos

ACP: Análisis de Componentes Principales

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

AFE: Análisis Factorial Exploratorio

AMED: (*Averaged Modified Edit Distance*)

ASHP: *American Society of Hospital Pharmacists*

BIT: Boletín de Información Terapéutica

CBUB: Comisión de Bioética de la Universitat de Barcelona

CGCOF: Consejo General de Colegios Oficiales de farmacéuticos

DMEPA: *Division of Medication Error Prevention and Analysis*

ED: Distancia de Edición (*Edit distance*)

EDR: *Edit Distance Ratio*

EM: Errores de Medicación

FDA: *Food and Drug Administration*

FN: Falsos Negativos

FP: Falsos Positivos

IOM: *Institute of Medicine*

ISMP: *Institute for Safe Medication Practices*

ISMP-España: Instituto para el uso Seguro de los Medicamentos-España

LASA: Look-Alike Sound-Alike

LCS: Longitud de la subsecuencia común más larga (*Longest Common Subsequence*)

MED: Distancia de Edición Modificada

MERP: *Medication Errors Reporting Program*

NCCMERP: *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention*

NED: *Normalized Edit Distance*

NR: Negativos Reales

OMS: Organización Mundial de la Salud

PhRMA: *Pharmaceutical Research and Manufacturers of America*

POCA: Phonetic and Orthographic Computer Analysis

PR: Positivos Reales

RAM: Reacción Adversa a Medicamentos

TML: *Tall Man Letters*

USP: *United States Pharmacopeia*

VBA: Entorno Visual Basic para Aplicaciones

RESUMEN

Desde los años 90 numerosas han sido las contribuciones de la comunidad científica en aras a minimizar el impacto de los Errores de Medicación (EM) en la salud pública, buscando mejorar tanto la seguridad de los pacientes como reducir el impacto económico que tienen estos EM. Dentro de los diferentes tipos de EM se encuentran los conocidos como Look-Alike Sound-Alike (LASA), debidos al parecido ortográfico (Look-Alike) y/o fonético (Sound-Alike) en los nombres de los medicamentos. Diferentes trabajos han estudiado distintos métodos para disminuir este tipo concreto de EM, presentando algunos de ellos métodos cuantitativos que utilizan algoritmos que podrían ayudar a predecir esta similitud ortográfica y/o fonética. En este sentido, la FDA utiliza un programa que analiza, mediante algoritmos complejos que tienen en consideración tanto aspectos ortográficos como fonéticos, los nombres de los medicamentos para identificar potenciales similitudes entre ellos. Sin embargo, no se conoce ningún sistema similar en el mercado del medicamento en lengua castellana.

Por ello, el objetivo principal de esta tesis es realizar diferentes aportaciones para incrementar la seguridad de los pacientes, intentando proporcionar una herramienta que ayude a identificar posibles problemas de confusión de nombres de medicamentos por similitud ortográfica y/o fonética en el mercado farmacéutico español, a través del uso de algoritmos que identifiquen si se puede producir dichos errores con un grado de probabilidad alto, estableciendo una propuesta que pudiera ser de ayuda en la aprobación del nombres de medicamentos por parte de las autoridades competentes.

Para realizar el estudio se utilizó una muestra de 906 parejas de nombres de medicamentos, obtenidos de las bases de datos del Instituto Seguro para el Uso de Medicamentos–España, del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos y de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, distribuidos en dos grupos denominados similar y control. Por otra parte hay que tener en cuenta que mientras que cualquier algoritmo ortográfico puede ser utilizado como herramienta universal, o al menos en idiomas que utilicen el alfabeto latino en nuestro caso, la aproximación fonética se diferencia según la de cada lengua. Por lo tanto, para adecuar la aproximación fonética al castellano, se desarrolló un algoritmo de traducción fonética al que se denominó FONETIX.

Con estas herramientas se probaron distintas combinaciones de algoritmos desde diferentes aproximaciones ortográfica, fonética y ambas al mismo tiempo. Así mismo se utilizaron diversos métodos estadísticos intentando establecer el mejor para identificar posibles confusiones entre nombres de medicamentos. Con los métodos utilizados se obtuvieron resultados en los que las sensibilidades y especificidades del sistema testado alcanzaron simultáneamente valores del orden del 97%. En el proceso de validación de los datos se probaron los sistemas con 8 110 378 parejas de nombres de medicamentos alcanzándose así una muy alta potencia estadística y validando los datos obtenidos a lo largo del estudio. Además, se realizó un estudio clínico con estudiantes voluntarios cuyos resultados fueron coherentes con los obtenidos anteriormente.

Por último, se propone un método global que permita establecer un sistema que sirva de herramienta a los diferentes ámbitos del entorno del medicamento a la hora de proponer nuevos nombres de medicamentos o evaluar los ya existentes, para minimizar los errores que se puedan producir por similitud entre nombres de medicamentos en el mercado de lengua castellana.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	5
2. OBJETIVOS	23
3. MATERIALES Y MÉTODOS	25
I. Información en España	25
II. Información internacional.....	26
III. Los algoritmos	27
Distancia de Edición (ED)	27
Algoritmos n-gram	30
Algoritmos que utilizan la subsecuencia común más larga (LCS).....	32
IV. La aproximación Fonética.....	34
V. Determinación de la muestra. Establecimiento de los grupos.	35
VI. Estudio con voluntarios	35
VII. El tratamiento estadístico de los datos	37
Estadística Univariante	37
Estadística Multivariante	38
4. RESULTADOS	39
I. Resultados del estudio ortográfico: aplicación de los algoritmos simples.....	39
1.- EDR.....	41
2.- NED	43
3.- AMED	45
4.- BIGRAM	47
5.- BIGRAM1B	48
6.- TRIGRAM.....	49
7.- TRIGRAM2B	50
8.- LCSR1	52
9.- LCSR2	54
II. Algoritmos Mixtos y Complejos: aproximación ortográfica	57
1.- EDR – TRIGRAM2B (EDR.T2B)	60
2.- NED – TRIGRAM2B (NED.T2B)	63
3.- LCSR1 + TRIGRAM2B – NED (L1.T2B.NED)	65
4.- TRIGRAM2B – 2xEDR (T2B.2xEDR)	66
5.- LCSR1 + TRIGRAM2B – 2xEDR (L1.T2B.2xEDR)	68
6.- EDR + NED – TRIGRAM2B (EDR.NED.T2B)	70

7.- LCSR1 + TRIGRAM2B – EDR – NED (L1.T2B.EDR.NED)	72
8.- LCSR1 + TRIGRAM2B – 2xNED (L1.T2B.2xNED)	74
9.- LCSR2 + TRIGRAM2B – 2xEDR (L2.T2B.2xEDR)	76
10.- AMED – TRIGRAM2B (AMED.T2B)	78
11.- Algoritmos Ortográficos Complejos	80
III. Resultados Algoritmos Fonéticos Simples.....	83
1.- EDR.....	85
2.- NED	87
3.- AMED	89
4.- BIGRAM	91
5.- BIGRAM1B	92
6.- TRIGRAM.....	94
7.- TRIGRAM2B	95
8.- LCSR1	97
9.- LCSR2	99
IV. Algoritmos Mixtos y Complejos en el estudio fonético.....	101
1.- EDR – TRIGRAM2B (EDR.T2B)	103
2.- NED – TRIGRAM2B (NED.T2B)	105
3.- LCSR1 + TRIGRAM2B – NED (L1.T2B.NED)	107
4.- TRIGRAM2B – 2xEDR (T2B.2xEDR)	109
5.- LCSR1 + TRIGRAM2B – 2xEDR (L1.T2B.2xEDR)	111
6.- EDR + NED – TRIGRAM2B (EDR.NED.T2B)	113
7.- LCSR1 + TRIGRAM2B – EDR – NED (L1.T2B.EDR.NED)	115
8.- LCSR1 + TRIGRAM2B – 2xNED (L1.T2B.2xNED)	117
9.- LCSR2 + TRIGRAM2B – 2xEDR (L2.T2B.2xEDR)	119
10.- AMED – TRIGRAM2B (AMED.T2B)	121
11.- Algoritmos Fonéticos Complejos	124
V. Aproximación simultánea Ortográfica y Fonética.....	126
VI. Aplicación de estadística multivariante al problema algorítmico.....	129
1.- Clasificación de los casos. Análisis discriminante	129
2.- Reducción de variables	131
3.- Ajuste de modelos. Regresión Logística	135
VII. Resultados del estudio <i>in vivo</i>	137

5. DISCUSIÓN	143
I. Validación de los resultados obtenidos sobre la muestra	144
1.- Algoritmos Ortográficos Mixtos	146
2.- Algoritmos Ortográficos Complejos	148
3.- Algoritmos Fonéticos Mixtos	150
4.- Algoritmos Fonéticos Complejos	152
5.- Doble aproximación, Ortográfica y Fonética	154
6.- Estudio de la regresión logística	156
II. Abordaje del problema de la especificidad.....	159
1.- El problema de la asimetría de los algoritmos	159
2.- Mejora de la especificidad a costa de una menos sensibilidad	162
3.- La consideración de las tipologías de los EM	166
III. El efecto FONETIX	168
IV. Análisis de la muestra	173
V. Análisis de las primeras letras del nombre de los medicamentos.....	175
1.- Análisis de las iniciales de los nombres de los medicamentos	175
2.- Análisis de las dos primeras letras de los nombres de los medicamentos	181
VI. El estudio <i>in vivo</i> . Análisis de los resultados.....	186
6. ANÁLISIS DE UN CASO PRÁCTICO	194
7. CONCLUSIONES	197
8. REFERENCIAS	199
9. DIFUSION	207
10. ANEXOS	221
I. Anexo A	221
1.- EDR.....	221
2.- NED	222
3.- MED	224
4.- BIGRAM	226
5.- TRIGRAM.....	227
6.- BIGRAM1B	228
7.- TRIGRAM2B	229
8.- LCSR1	230
9.- LCSR2	231
10.- FONETIX	232

II.	ANEXO B	236
	1.- Aprobación de la Comisión de Bioética de la Universitat de Barcelona	236
	2.- Consentimiento Informado	237
	3.- Ficha de características de los participantes	238
	4.- Parejas de nombres de medicamentos utilizadas en el ensayo	239
III.	ANEXO C	241
	1.- Resultado de los Algoritmos Ortográficos Simples sobre la Muestra.....	241
	2.- Resultado de los Algoritmos Ortográficos Mixtos sobre la Muestra	243
	3.- Resultado de aplicar FONETIX sobre la Muestra	245
	4.- Resultado de los Algoritmos Fonéticos Simples sobre la Muestra	247
	5.- Resultado de los Algoritmos Fonéticos Mixtos sobre la Muestra	249
	6.- Matriz de Correlaciones de los Algoritmos Simples.....	251
	7.- Matriz de Correlaciones de los Algoritmos Mixtos	253
	8.- Resultados del Análisis de Componentes Principales	255
	9.- Resultados del Análisis Factorial Exploratorio	257
	10.- Resultados de Componentes y Factores para cada elemento muestra	259
	11.- Análisis Discriminante.....	261
	12.- Regresión Logística de los Algoritmos Simples	264
	13.- Regresión Logística de los Algoritmos Mixtos	266
	14.- Regresión Logística con los Algoritmos Mixtos filtrados	268
	15.- Regresión Logística con los Algoritmos Complejos	270
	16.- Resultados de aplicar Regresión Logística a la muestra	272
IV.	ANEXO D.....	276
	1.- Dos primeras letras que estando en los nombres de los medicamentos de la Matriz no han sido reportadas posibles confusiones, no apareciendo en el grupo <i>Similares</i> de la muestra	276
	2.- Estudio de las dos primeras letras del nombre de los medicamentos	277