



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Proyecto OntoPharma

Diseño, desarrollo e implementación de un sistema de soporte a la decisión clínica basado en ontologías

Elena Calvo Cidoncha

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.



PROYECTO ONTOPHARMA

DISEÑO, DESARROLLO E IMPLEMENTACIÓN DE UN SISTEMA DE SOPORTE A LA DECISIÓN CLÍNICA BASADO EN ONTOLOGÍAS

MEMORIA DE TESIS DOCTORAL PRESENTADA POR

Elena Calvo Cidoncha

PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR POR LA UNIVERSITAT DE BARCELONA

DIRECCIÓN

Dr. Carles Codina Jané

Hospital Clínic de Barcelona

Dr. Raimundo Lozano Rubí

Hospital Clínic de Barcelona

TUTOR

Dr. Antoni Trilla i García

Hospital Clínic de Barcelona & Universitat de Barcelona

Programa de doctorado

“Medicina i Recerca Translacional.

Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. Universitat de Barcelona”

Septiembre 2024

AGRADECIMIENTOS

En el 2016 tuve la suerte de empezar a participar en el proyecto OntoPharma, un proyecto de colaboración entre el Servicio de Farmacia y el Servicio de Informática Clínica. Durante todos estos años, son muchas las personas con las que he colaborado. De todas he aprendido y con todas me siento agradecida.

Sin embargo, quiero hacer mención especial a los verdaderamente responsables de que esta tesis haya llegado a su término.

Carlos. Fue la primera persona que confió en mí y me dio la oportunidad de participar en este proyecto. Líder indiscutible en su disciplina. Su capacidad de esfuerzo y su mente abierta son inspiradores para todos los que hemos tenido la fortuna de trabajar bajo su dirección.

Rai. Persona dinámica y con una capacidad de análisis excepcional. Fue mi primer contacto con el mundo de la Informática Clínica, totalmente desconocida para mí hasta el momento. Su paciencia y capacidad docente son impagables.

Ambos son profesionales indiscutibles. Sin embargo, lo que más valoro de ellos es su generosidad y forma de ver el mundo. De ambos me quedo con lecciones muy valiosas profesionales, pero también personales.

De igual manera, este proyecto no habría visto la luz sin el apoyo incondicional de Xavier Pastor y Concha Camacho. Ambos han defendido e impulsado el proyecto de manera incansable. Gracias a los dos por vuestra confianza.

Este proyecto también es resultado del trabajo diario del resto de mis compañeros del Servicio de Informática Clínica, donde me acogieron desde el primer momento. Gracias por crear tan buen ambiente de trabajo y darme la oportunidad de aprender nuevas cosas cada día.

Por último, mi mayor agradecimiento es para Javier, con el que comparto vida y profesión. Doblemente afortunada. Una mente inquieta y curiosa, defensor y valedor de la farmacia clínica. Antes mis indecisiones, su perseverancia y apoyo han sido cruciales. La persona que mayor confianza ha depositado en mí.

Esta etapa del camino llega a su fin. Gracias a todos los que sabéis que habéis formado parte de ella.

Elena

FINANCIACIÓN

Este trabajo ha sido parcialmente financiado por la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria en el contexto de las siguientes convocatorias.

- Convocatoria de Ayudas a Grupos de Trabajo de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria 2016/17. Cuantía de la subvención: 12800€
- Convocatoria de Ayudas a Grupos de Trabajo de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria 2017/18. Cuantía de la subvención: 3000€

La entidad financiadora no ha participado en el diseño del estudio, recogida de datos, análisis e interpretación de resultados, escritura de manuscritos o envío de éstos para publicación.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	5
FINANCIACIÓN.....	6
ÍNDICE	7
ÍNDICE DE TABLAS	13
ÍNDICE DE FIGURAS.....	16
ÍNDICE DE ANEXOS.....	20
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	21
ENUMERACIÓN DE LOS ARTÍCULOS DE LA TESIS	24
RESUMEN.....	26
1. INTRODUCCIÓN	31
1.1 SEGURIDAD EN EL USO DE LOS MEDICAMENTOS.....	31
1.1.1 Terminología.....	32
1.1.2. Circuito de utilización del medicamento	34
1.1.3 Epidemiología de los errores de medicación.....	38
1.1.3.1 Limitaciones de interpretación	38
1.1.3.2 Incidencia de errores de medicación	39
1.1.3.3 Acontecimientos adversos prevenibles por medicamentos	41
1.2 PRÁCTICAS DE PREVENCIÓN PARA MEJORAR LA SEGURIDAD EN EL USO DE LOS MEDICAMENTOS.....	45
1.3 USO DE TECNOLOGÍAS EN EL CIRCUITO DE UTILIZACIÓN DEL MEDICAMENTO	49
1.3.1 Sistemas de prescripción asistida	49
1.3.2 Sistemas automatizados de dispensación.....	49
1.3.3 Tecnologías de código de barras en el punto de atención al paciente	50
1.3.4 Bombas de infusión inteligentes.....	51
1.3.5 Sistemas de soporte a la decisión clínica.....	51
1.3.5.1 Definición.....	51

1.3.5.2 Elementos de un SSDC	52
1.3.5.3 Beneficios de los SSDC.....	53
1.3.5.4 Factores clave en el desarrollo de un SSDC.....	55
1.3.5.5 Principales SSDC	57
1.4 GESTIÓN DEL CONOCIMIENTO	59
1.4.1 Pirámide del conocimiento	59
1.4.1.1 Definición de los conceptos de la pirámide del conocimiento.....	59
1.4.1.2 Pirámide del conocimiento y sistemas de información	60
1.4.2 Modelo de conocimiento y sistemas de soporte a la decisión	61
1.4.3 Ontologías	62
1.4.3.1 Definición formal.....	62
1.4.3.2 Ontologías versus bases de datos	63
1.4.3.3 Ontologías biomédicas	65
1.4.3.4 SSDC que emplean ontologías como base de conocimiento.....	66
1.5 JUSTIFICACIÓN.....	74
1.6 ÁMBITO DEL ESTUDIO	76
1.6.1 Servicio de Farmacia	77
1.6.1.1 Circuito del medicamento en el Hospital Clínic de Barcelona	77
1.6.2 Servicio de Informática Clínica.....	80
2. HIPÓTESIS.....	82
2.1 HIPÓTESIS GENERAL.....	82
2.2 HIPÓTESIS ESPECÍFICAS.....	82
3. OBJETIVOS	84
3.1 OBJETIVO GENERAL.....	84
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	84
3.3 ASUNCIONES, RESTRICCIONES Y CONTRIBUCIONES.....	85
3.3.1 Asunciones	85

3.3.2 Restricciones	86
3.3.3 Contribuciones	86
4. METODOLOGÍA.....	89
4.1. CREACIÓN DE UN MODELO DE CONOCIMIENTO DEL DOMINIO DEL MEDICAMENTO BASADO EN ONTOLOGÍAS	89
4.1.1 Visión general	89
4.1.2 Tareas realizadas por el doctorando	92
4.1.3 Adquisición de conocimiento relativo a la identificación e información técnica de los medicamentos	93
4.1.3.1 Fuentes de información empleadas	93
4.1.4 Adquisición de conocimiento del medicamento dirigido a dar soporte a la decisión clínica	100
4.1.4.1 Comité editorial.....	100
4.1.4.2 Casos de uso seleccionados por el comité editorial.....	102
4.1.4.3 Fuentes de información empleadas	105
4.1.5 Representación del conocimiento mediante ontologías.....	127
4.1.5.1 Consideraciones en la construcción de ontologías	127
4.1.5.2 Elementos empleados en el desarrollo de ontologías	128
4.1.5.3 Etapas en la creación de una ontología	133
4.1.5.4 Análisis y diseño de la estructura general de las ontologías	134
4.1.5.5 Proceso de instanciación	135
4.2 ESPECIFICACIÓN DE UN SSDC BASADO EN ONTOLOGÍAS	141
4.2.1 Visión general	141
4.2.2 Tareas realizadas por el doctorando	142
4.2.3 Desarrollo de un modelo de integración basado en ontologías	143
4.2.3.1 Análisis de un sistema de prescripción informatizada	143
4.2.3.2 Elementos empleados en el desarrollo de ontologías	144
4.2.3.3 Proceso de instanciación	144

4.2.4 Especificación de una interfaz de programación de aplicaciones	146
4.3 IMPLEMENTACIÓN DE ONTOPHARMA	147
4.3.1 Visión general	147
4.3.2 Tareas realizadas por el doctorando	147
4.3.3 Validación de OntoPharma	148
4.3.4 Implementación de OntoPharma en un hospital de tercer nivel.....	148
4.3.5 Análisis de las alertas generadas por OntoPharma durante la fase piloto .	152
4.3.5.1 Ética, aspectos legales y confidencialidad de los datos	152
4.3.5.2 Metodología.....	153
5. RESULTADOS	156
5.1. CREACIÓN DE UN MODELO DE CONOCIMIENTO DEL DOMINIO DEL MEDICAMENTO BASADO EN ONTOLOGÍAS	156
5.1.1 Conocimiento representado en las ontologías	156
5.1.2 Conocimiento no representado en las ontologías.....	159
5.1.3 Definición de la ontología <i>Drugs</i>	162
5.1.4 Definición de la ontología <i>DSS</i>	184
5.1.5. Actualización y mantenimiento de las ontologías	218
5.2 ESPECIFICACIÓN DE UN SSDC BASADO EN ONTOLOGÍAS	219
5.2.1 Desarrollo de un modelo de integración basado en ontologías	219
5.2.1.1 Conocimiento representado en las ontologías	219
5.2.1.2 Conocimiento no representado en las ontologías	220
5.2.1.3 Definición de la ontología <i>Local_Pharmacy</i>	221
5.2.1.4 Actualización y mantenimiento de las ontologías.....	232
5.2.2 Especificación de una interfaz de programación de aplicaciones.....	233
5.2.2.1 Especificación de los casos de uso	237
5.2.3 Especificación de una interfaz de usuario	260
5.2.4 Estado de situación de los casos de uso representados en OntoPharma .	264

5.3 IMPLEMENTACIÓN DE ONTOPHARMA	266
5.3.1 Resultados relacionados con las alertas generadas de los cuatro primeros casos de usos.....	266
5.3.2 Resultados relacionados con las alertas generadas del caso de uso del paciente crónico mayor.....	267
5.4 MANUAL DE INSTRUCCIONES DE ONTOPHARMA	268
6. DISCUSIÓN.....	275
6.1 PRINCIPALES HALLAZGOS Y FORTALEZAS	275
6.1.1 Representación explícita del conocimiento.	275
6.1.2 Escalabilidad.....	277
6.1.3 Flexibilidad.....	281
6.1.4 Interoperabilidad	282
6.1.5 Equipo multidisciplinar	284
6.1.6 Implementación en real.....	285
6.2 LIMITACIONES.....	289
6.2.1 Estructuración de los datos de origen	289
6.2.2 Conocimiento no representado	290
6.2.3 Grado de actualización de la información	293
6.2.4 Mapeo manual	294
6.2.5 Factores que activan la llamada a OntoPharma.....	294
6.2.6 Análisis limitado del impacto de OntoPharma	295
6.3 LÍNEAS FUTURAS	295
6.3.1 Implementar casos de uso pendientes.....	295
6.3.2 Representar conocimiento dirigido a mejorar la adecuación del tratamiento farmacológico en poblaciones específicas.....	296
6.3.3 Explorar las capacidades de inferir nuevo conocimiento.....	296
6.3.4 Incorporación de técnicas de inteligencia artificial.....	296
6.3.5 Soporte a la decisión clínica basado en problemas de salud	297

6.3.6 Parametrización de alertas	298
6.3.7 Extender OntoPharma a otras etapas del circuito de utilización del medicamento	299
6.3.8 Extender OntoPharma a otros entornos asistenciales.....	300
6.3.9 Obtención del marcado CE como producto sanitario clase IIa	300
6.3.10 Evaluación y mejora de usabilidad	300
6.3.11 Evaluación del impacto del SSDC OntoPharma en resultados en salud .	301
6.4 REFLEXIÓN FINAL	302
7. CONCLUSIONES	305
8. BIBLIOGRAFÍA	307
9. ANEXOS	329

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Tasa de errores de prescripción en Estados Unidos	40
Tabla 2. Acontecimientos adversos por medicamentos según los principales estudios multicéntricos nacionales	41
Tabla 3. Acontecimientos adversos por medicamentos según los principales estudios realizados en Estados Unidos.....	43
Tabla 4. Organizaciones que han publicado prácticas de prevención de errores de medicación	46
Tabla 5. Intervenciones no tecnológicas más frecuentemente recomendadas para la prevención de errores de medicación	47
Tabla 6. Intervenciones tecnológicas más frecuentemente recomendadas para la prevención de errores de medicación	48
Tabla 7. Características diferenciales entre sistemas de soporte a la decisión clínica basados en bases de datos y basados en ontologías	65
Tabla 8. Características de los sistemas de soporte a la decisión clínica relacionados con la medicación que emplean ontologías	69
Tabla 9. Relación entre los objetivos específicos y las hipótesis, asunciones, restricciones y contribuciones	87
Tabla 10. Estructura del sistema de clasificación ATC.....	96
Tabla 11. Miembros del comité editorial permanente	101
Tabla 12. Características diferenciales de las reacciones adversas a medicamentos tipo A y tipo B	103
Tabla 13. Recursos utilizados para obtener la información identificada por el comité editorial.....	105
Tabla 14. Comité de expertos en el paciente crónico mayor	113
Tabla 15. Listado de señales alertantes en el paciente crónico con multimorbilidad .	121
Tabla 16. Comité de expertos en el paciente con riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B.....	124
Tabla 17. Abordaje terapéutico de la infección por virus de la hepatitis B en función de los resultados serológicos.....	125
Tabla 18. Comité de expertos en el paciente neonato	126

Tabla 19. Formatos de las fuentes de información identificadas	136
Tabla 20. Contenido final de las tablas de la base de datos <i>Access Drugs</i>	137
Tabla 21. Contenido final de las tablas de la base de datos <i>Access DSS</i>	138
Tabla 22. Contenido final de las tablas de la base de datos <i>Access Local Pharmacy</i>	145
Tabla 23. Fases de implementación de OntoPharma en el entorno de producción ...	151
Tabla 24. Ejemplos de formas de expresar la composición de medicamentos.....	177
Table 25. Lista completa de conceptos representados en la ontología <i>Drugs</i>	178
Tabla 26. Lista completa de propiedades representadas en la ontología <i>Drugs</i>	181
Tabla 27. Clasificación de los casos de uso en función del tipo de alerta	210
Table 28. Lista completa de conceptos representados en la ontología <i>DSS</i>	211
Tabla 29. Lista completa de propiedades representadas en la ontología <i>DSS</i>	214
Table 30. Lista completa de clases representadas en la ontología <i>Local Pharmacy</i> .	231
Tabla 31. Lista completa de propiedades representadas en la ontología <i>Local Pharmacy</i>	232
Tabla 32. Datos procedentes del Sistema de Información Hospitalaria.....	236
Tabla 33. Datos de entrada procedentes del HIS empleados en el caso de uso 1. Alerta por superar dosis máxima diaria en adultos.....	238
Tabla 34. Datos de salida procedentes de OntoPharma empleados en los casos de uso del 1 al 7.....	240
Tabla 35. Datos de entrada procedentes del HIS empleados en el caso de uso 2. Alerta por interacción farmacológica.	241
Tabla 36. Datos de entrada procedentes del HIS empleados en el caso de uso 3. Alerta por ajuste de dosis según función renal.....	243
Tabla 37. Datos de entrada procedentes del HIS empleados en el caso de uso 4. Alerta por ajuste de dosis según función renal.....	245
Tabla 38. Datos de entrada procedentes del HIS empleados en el caso de uso 5. Alertas en el paciente crónico mayor	247
Tabla 39. Datos de entrada procedentes del HIS empleados en el caso de uso 6. Alertas por riesgo de reactivación VHB.....	251

Tabla 40. Puntuación asignada a los valores de los marcadores serológicos VHB..	252
Tabla 41. Datos de entrada procedentes del HIS empleados en el caso de uso 7. Alertas en el paciente neonato.....	254
Tabla 42. Listado de <i>warnings</i> emitidos por OntoPharma	256
Tabla 43. Listado de errores emitidos OntoPharma	259
Tabla 44. Estado de situación de los casos de uso representados en OntoPharma .	265
Tabla 45. Descripción del tipo de alertas generadas por OntoPharma en los cuatro primeros casos de uso y tasa de aceptación	266
Tabla 46. Descripción del tipo de alertas generadas por OntoPharma en el caso de uso del paciente crónico mayor y tasa de aceptación.....	267
Tabla 47. Número de medicamentos y formatos autorizados por la AEMPS (26.04.2024)	277
Tabla 48. Evolución de la actividad de la AEMPS de medicamentos de uso humano	277

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Relación entre acontecimientos adversos por medicamentos, reacciones adversas a medicamentos y errores de medicación.....	34
Figura 2. Procesos del circuito de utilización del medicamento en el ámbito hospitalario y principales responsables.....	37
Figura 3. Pirámide del conocimiento.....	59
Figura 4. Relación entre los niveles de la pirámide del conocimiento y posibles funcionalidades de los sistemas de información.....	61
Figura 5. Captura del del sistema de prescripción electrónica asistida.....	78
Figura 6. Captura del registro electrónico de administración.....	79
Figura 7. Creación de un modelo de conocimiento del dominio del medicamento basado en ontologías.....	92
Figura 8. Modelo dm+d del medicamento.....	94
Figura 9. Sección A del Índice de Complejidad Farmacoterapéutica.....	115
Figura 10. Sección B del Índice de Complejidad Farmacoterapéutica.....	117
Figura 11. Sección C del Índice de Complejidad Farmacoterapéutica.....	119
Figura 12. Ejemplo de la representación de clases en el editor Protégé 3.5®.....	130
Figura 13. Ejemplo de la representación de propiedades tipo objeto en el editor Protégé 3.5®.....	131
Figura 14. Ejemplo de la representación de propiedades tipo dato en el editor Protégé 3.5®.....	132
Figura 15. Ejemplo de la representación de instancias en el editor Protégé 3.5®.....	132
Figura 16. Interfaz del programa OntoDDB DataLoader.....	140
Figura 17. Funcionamiento del sistema de soporte a la decisión clínica OntoPharma.....	142
Figura 18. Cronograma de la implementación de OntoPharma en un hospital de tercer nivel.....	149
Figura 19. Esquema de importación de la ontología <i>Drugs</i>	162
Figura 20. Esquema de importación de la ontología <i>Drugs</i> en el editor Protégé 3.5®.....	163
Figura 21. Modelo de datos representados en la ontología <i>Drugs</i>	164

Figura 22. Modelo de datos representados en la ontología <i>Drugs</i> (editor Protégé 3.5®)	165
Figura 23. Relación entre las clases y sus propiedades en la ontología <i>Drugs</i>	166
Figura 24. Ejemplo de representación del concepto VMP en el editor Protégé 3.5®	168
Figura 25. Ejemplo de representación del concepto grupo farmacológico según clasificación ATC en el editor Protégé 3.5®	171
Figura 26. Ejemplo de representación del concepto VPI en el editor Protégé 3.5®	173
Figura 27. Ejemplo de representación del concepto vía de administración en el editor Protégé 3.5®	175
Figura 28. Ejemplo de representación del concepto equivalencia entre unidades en el editor Protégé 3.5®	178
Figura 29. Esquema de importación de la ontología <i>DSS</i>	185
Figura 30. Esquema de importación de la ontología <i>DSS</i> en el editor Protégé 3.5®	185
Figura 31. Modelo de datos representados en la ontología <i>DSS</i>	186
Figura 32. Modelo de datos representados en la ontología <i>DSS</i> (editor Protégé 3.5®)	187
Figura 33. Relación entre las clases y las propiedades del caso de uso de ajuste de dosis en adultos en la ontología <i>DSS</i> (editor Protégé 3.5®)	188
Figura 34. Relación entre las clases y las propiedades del caso de uso de interacciones en la ontología <i>DSS</i> (editor Protégé 3.5®)	189
Figura 35. Relación entre las clases y las propiedades del caso de uso de ajuste de dosis según función renal en la ontología <i>DSS</i> (editor Protégé 3.5®)	190
Figura 36. Relación entre las clases y las propiedades del caso de uso de complejidad farmacoterapéutica en la ontología <i>DSS</i> (editor Protégé 3.5®)	191
Figura 37. Relación entre las clases y las propiedades del caso de uso de carga anticolinérgica y/o sedante en la ontología <i>DSS</i> (editor Protégé 3.5®)	192
Figura 38. Relación entre las clases y las propiedades del caso de uso de señales alertantes en la ontología <i>DSS</i> (editor Protégé 3.5®)	193
Figura 39. Relación entre las clases y las propiedades del caso de uso de reactivación del virus de la hepatitis B en la ontología <i>DSS</i> (editor Protégé 3.5®)	194

Figura 40. Relación entre las clases y las propiedades del caso de uso de ajuste de dosis en neonatos en la ontología <i>DSS</i> (editor Protégé 3.5®)	195
Figura 41. Relación entre las clases y las propiedades del caso de uso de ajuste de frecuencias en neonatos en la ontología <i>DSS</i> (editor Protégé 3.5®)	196
Figura 42. Ejemplo de representación de una instancia del caso de uso de interacción farmacológica en el editor Protégé 3.5®	198
Figura 43. Ejemplo de representación de una instancia del caso de uso de interacción farmacológica en el editor Protégé 3.5®	200
Figura 44. Ejemplo de representación de una instancia del caso de uso de ajuste de frecuencia en el paciente neonato en el editor Protégé 3.5®	202
Figura 45. Ejemplo de representación de una instancia del caso de uso de ajuste de dosis en el paciente neonato en el editor Protégé 3.5®	203
Figura 46. Ejemplo de representación de una instancia del caso de uso de carga anticolinérgica y/o sedante en el editor Protégé 3.5®	204
Figura 47. Ejemplo de representación de una instancia del caso de uso de señales alertantes en el editor Protégé 3.5®	206
Figura 48. Ejemplo de representación de una instancia del caso de uso de ajuste de dosis según función renal en el editor Protégé 3.5®	207
Figura 49. Representación de las formas farmacéuticas clasificadas según su complejidad farmacoterapéutica (MRCI-A) en el editor Protégé 3.5®	208
Figura 50. Ejemplo de representación de una instancia de la clase alerta en el editor Protégé 3.5®	211
Figura 51. Esquema de importación de la ontología <i>Local Pharmacy</i>	222
Figura 52. Esquema de importación de la ontología <i>Local Pharmacy</i> en el editor Protégé 3.5®	223
Figura 53. Modelo de datos representados en la ontología <i>Local Pharmacy</i>	224
Figura 54. Modelo de datos representados en la ontología <i>Local Pharmacy</i> (editor Protégé 3.5®)	225
Figura 55. Relación entre las clases y las propiedades del caso de uso de ajuste de dosis en adultos en la ontología <i>Local Pharmacy</i> (editor Protégé 3.5®)	226
Figura 56. Ejemplo de representación de una clase de frecuencia local en el editor Protégé 3.5®	228

Figura 57. Ejemplo de representación de una clase de prueba de laboratorio local en el editor Protégé 3.5®	230
Figura 58. Ejemplo de JSON	235
Figura 59. Ejemplo de consulta SPARQL	237
Figura 60. Escala para determinar recomendación en pacientes con riesgo de reactivación VHB	252
Figura 61. Interfaz de usuario del sistema de soporte a la decisión clínica OntoPharma	260
Figura 62. Niveles de relevancia clínica de las alertas	261
Figura 63. Ejemplo de fármaco identificado por OntoPharma en la interfaz de prescripción	263
Figura 64. Ejemplo de fármaco identificado por OntoPharma en la interfaz de administración.....	263

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Primera publicación	329
Anexo 2. Segunda publicación.....	341

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AAM: Acontecimiento Adverso por Medicamento.

AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

AHRQ: *Agency for Healthcare Research and Quality*. Agencia de Investigación y Calidad Sanitaria.

AMP: *Actual Medicinal Product*. Producto Medicinal Comercial.

AMPP: *Actual Medicinal Product Package*. Producto Medicinal Comercial con Presentación.

Anti-Hbc: Anticuerpo frente a la proteína core del virus de la hepatitis B.

API: Interfaz de programación de aplicaciones.

ASHP: *American Society of Hospital Pharmacists*. Sociedad Americana de Farmacia Hospitalaria.

ATC: Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química.

CatSalut: Servicio Catalán de la Salud.

C3RG: Grupo de investigación en cronicidad de Cataluña Central.

DBI: *Drug Burden Index*. Índice de carga anticolinérgica.

DGP: Descripción clínica del producto.

DGPF: Descripción clínica del producto con formato.

DCSA: Descripción clínica de sustancia/s activa/s.

DSS: *Decision Support System*. Sistema de Soporte a la Decisión.

EDQM: *European Directorate for the Quality of Medicines*. Dirección Europea para la Calidad de los Medicamentos.

EEUU: Estados Unidos de América.

EMA: *European Medicines Agency*. Agencia Europea de Medicamentos.

eMAR: Registro electrónico de administración.

FDA: *Food and Drug Administration*. Administración de alimentos y medicamentos.

HBsAg: Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B.

HCB: Hospital Clínic de Barcelona.

HIS: Sistema de Información Hospitalario

IHI: *Institute for Healthcare Improvement*. Instituto para la mejora de la atención sanitaria.

IOM: *Institute of Medicine*. Instituto de Medicina.

ISMP: *Institute for Safe Medication Practices*. Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos.

JCHCO: *Joint Commission on Accreditation of Health Care Organization*. La Comisión Conjunta para la Acreditación de Organizaciones Sanitarias.

JSON: *JavaScript Object Notation*. Notación de Objetos de JavaScript.

MCPME: *Massachusetts Coalition for the Prevention of Medical Errors*. Coalición de Massachusetts para la Prevención de Errores Médicos.

MRCI: *Medication Regimen Complexity Index*. Índice de complejidad farmacoterapéutica.

NCBO: *National Center for Biomedical Ontology*. Centro Nacional para Ontologías Biomédicas.

NCCMERP: *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention*. Consejo Nacional de Coordinación para el Informe y la Prevención de Errores de Medicación.

NQF: *National Quality Forum*. Foro nacional de calidad.

OWL: *Ontology Web Language*. Lenguaje de ontologías web.

PMS: *Pathways for Medication Safety*. Caminos para la seguridad de los medicamentos.

RAM: Reacción Adversa a Medicamento.

SAD: Sistemas Automatizados de Dispensación.

SCFC: Sociedad Catalana de Farmacia Clínica.

SEFH: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

SIRE: Sistema de Información de Receta Electrónica.

SNOMED: *Systematized Nomenclature of Medicine Clinical Terms*. Nomenclatura Sistematizada de conceptos médicos.

SPARQL: *Protocol and RDF Query Language*. Protocolo y Lenguaje de Consulta RDF.

SSDC: Sistema de Soporte a la Decisión Clínica.

VHB: Virus de la hepatitis B.

VMP: *Virtual Medicinal Product*. Descripción clínica del producto.

VMPP: *Virtual Medicinal Product Package*. Descripción clínica del producto con formato.

VTM: *Virtual Therapeutic Moiety*. Descripción clínica de sustancia/s activa/s.

ENUMERACIÓN DE LOS ARTÍCULOS DE LA TESIS

Tesis en formato clásico con 2 artículo anexados

La presente tesis ha tenido como objetivo diseñar, desarrollar e implementar en el circuito de utilización del medicamento de un Hospital de tercer nivel un sistema de soporte a la decisión clínica que emplee un modelo de conocimiento basado en ontologías para mejorar la adecuación del tratamiento farmacológico y la seguridad del paciente en el uso de los medicamentos.

La tesis consta de tres objetivos específicos y dos artículos.

- **Elena Calvo-Cidoncha**, Concepcion Camacho-Hernando, Faust Feu, Xavier Pastor-Duran, Carles Codina-Jane and Raimundo Lozano-Rubi. OntoPharma: ontology based clinical decision support system to reduce medication prescribing errors. BMC Medical Informatics and Decision Making. 2022; 22:238. DOI:10.1186/s12911-022-01979-3

SJR		JCR
Q (2022)	Área	FI (2022)
Q1	Health policy	3.5

SJR: Scimago Journal Rank, JCR: Journal Citation Reports, Q: Cuartil, FI: Factor de impacto

- **Elena Calvo-Cidoncha**, Julián Verdinelli, Javier González-Bueno, Alfonso López-Soto, Concepción Camacho Hernando, Xavier Pastor, Carles Codina-Jané, Raimundo Lozano-Rubí. An Ontology-Based Approach to Improving Medication Appropriateness in Older Patients: Algorithm Development and Validation Study. JMIR Med Inform.2023; Jul 13:11:e45850. DOI: 10.2196/45850.

SJR		JCR
Q (2022)	Área	FI (2022)
Q2	Health Informatics	3.2

SJR: Scimago Journal Rank, JCR: Journal Citation Reports, Q: Cuartil, FI: Factor de impacto

RESUMEN

RESUMEN

Título: PROYECTO ONTOPHARMA. DISEÑO, DESARROLLO E IMPLEMENTACIÓN DE UN SISTEMA DE SOPORTE A LA DECISIÓN CLÍNICA BASADO EN ONTOLOGÍAS

Introducción:

La seguridad del paciente en el uso del medicamento sigue siendo un desafío, especialmente en el ámbito hospitalario debido a su complejidad. Asimismo, la mayoría de los errores ocurren durante la etapa de prescripción.

Las intervenciones tecnológicas, como los sistemas de prescripción electrónica asistida combinados con sistemas de soporte a la decisión clínica, son claves para prevenir errores de medicación.

A pesar de los beneficios demostrados de los sistemas de soporte a la decisión clínica, la aceptación de los profesionales sanitarios es limitada. La base de conocimientos empleada por dichos sistemas para generar las alertas es un factor clave en el desarrollo de los mismos.

Tradicionalmente, los sistemas de soporte a la decisión clínica han empleado bases de datos relacionales para representar el conocimiento. Sin embargo, modelar información sanitaria es complejo debido a la heterogeneidad y variabilidad de los datos.

Desde el punto de vista de la ingeniería del conocimiento, las ontologías permiten representar el conocimiento de un dominio particular de una manera explícita y formal, valiéndose de la representación de conceptos y otras entidades, así como de las relaciones que existen entre ellos.

Las ontologías se han empleado en diversos sistemas de soporte a la decisión clínica, aunque la mayoría son patología específicos y no se han implementado en escenarios reales. No hay registros de sistemas de soporte a la decisión clínica basados en ontologías que aborden globalmente la seguridad del paciente en el uso del medicamento.

Se propone diseñar, desarrollar e implementar un sistema de soporte a la decisión clínica basado en ontologías para mejorar la adecuación del tratamiento farmacológico y la seguridad del paciente en el uso de los medicamentos.

Hipótesis:

Las ontologías pueden emplearse para modelar el conocimiento del dominio del medicamento y ser empleadas como base de conocimiento de un sistema de soporte a la decisión clínica dirigido a mejorar la adecuación del tratamiento farmacológico y la seguridad del paciente en el uso de los medicamentos.

Objetivos:

Diseñar, desarrollar e implementar en el circuito de utilización del medicamento de un Hospital de tercer nivel un sistema de soporte a la decisión clínica que emplee un modelo de conocimiento basado en ontologías para mejorar la adecuación del tratamiento farmacológico y la seguridad del paciente en el uso de los medicamentos.

Métodos:

1. Creación de un modelo de conocimiento basado en ontologías. Se han realizado dos acciones interrelacionadas. Por un lado, adquirir la información necesaria para mejorar la seguridad del paciente en el uso de los medicamentos, y por otro lado, representar la información mediante ontologías.

Debido a la extensión, variabilidad y dinamismo del dominio del medicamento, se constituyó un comité editorial multidisciplinar responsable de priorizar y definir los denominados “casos de uso” o escenarios en los que el sistema de soporte a la decisión clínica debía evaluar la adecuación y la seguridad del paciente en el uso de los medicamentos.

Las fuentes de información empleadas proceden de agencias regulatorias, bases de datos ya existentes y de paneles de expertos en cada uno de los ámbitos. La información adquirida se representó mediante ontologías usando el editor Protégé 3.5®. El diseño, desarrollo y mantenimiento de las ontologías ha sido coordinado por especialistas en Informática Clínica con la colaboración en el modelado del conocimiento de especialistas en Farmacia Hospitalaria. Debido a que el dominio del medicamento es cambiante, este diseño es iterativo.

2. Especificación de un sistema de soporte a la decisión clínica. Las ontologías previamente creadas se han empleado como base de conocimiento de un sistema de soporte a la decisión clínica, OntoPharma. La comunicación entre el sistema de información del Hospital Clínic de Barcelona y OntoPharma se realizó a través de una interfaz de programación de aplicaciones. Los datos clínicos de los pacientes se envían (formato notación de objetos de JavaScript) cada vez que se realiza una acción sobre

el tratamiento farmacológico de un paciente o cuando se activa voluntariamente. Tras aplicar las consultas se publica una interfaz de programación de aplicaciones de retorno. Los datos de salida se muestran en una interfaz diseñada juntamente con el comité editorial.

3. Implementación de OntoPharma. El sistema de soporte a la decisión clínica se validó en un entorno de pruebas previamente a su implementación en el Hospital Clínic de Barcelona. En la fase piloto se analizaron las alertas generadas en término de número, tipo de alerta, grado de aceptación y relevancia clínica.

Resultados principales:

1. Se han construido dos ontologías, *Drugs* y *Decision Support System*. *Drugs* modela el conocimiento relacionado con la identificación e información técnica de los medicamentos. *Decision Support System* modela el conocimiento dirigido a mejorar la seguridad del paciente en el uso de los medicamentos en los siguientes casos de uso.

Caso 1. Alerta por superar dosis máxima diaria en adultos.

Caso 2. Alerta por interacción farmacológica.

Caso 3. Alerta por ajuste de dosis según función renal.

Caso 4. Alerta por reacción adversa previa a un principio activo.

Caso 5. Alertas en el paciente crónico mayor.

Caso 6. Alertas por riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B.

Caso 7. Alertas en el paciente neonato.

2. Se creó una nueva ontología, *Local Pharmacy*, que garantiza la interoperabilidad del sistema permitiendo establecer la relación entre los códigos locales de cualquier sistema de información y su concepto equivalente representado en las ontologías *Drugs* y *Decision Support System*.

Las alertas identificadas por OntoPharma se muestran agrupadas por colores según su relevancia clínica. Cada alerta contiene, entre otra información, los medicamentos implicados en la misma, el motivo de la alerta y las opciones de decisión del usuario.

3. Seis casos de uso han sido validados e implementados en el Hospital Clínic de Barcelona, tanto en los entornos de hospitalización como en el ámbito de Urgencias.

En el análisis de los cuatro primeros casos de uso (julio 2020-noviembre 2021, una sala de hospitalización) se incluyeron 1046 pacientes. OntoPharma generó 823 alertas, aceptándose 401 (48.7%).

En el análisis del caso de uso del paciente crónico mayor (julio-septiembre 2022, una sala de hospitalización) se incluyeron 107 pacientes. OntoPharma generó 364 alertas, aceptándose 154 (42.3%).

Conclusiones:

Se ha diseñado, desarrollado e implementado un sistema de soporte a la decisión clínica basado en ontologías para mejorar la adecuación del tratamiento farmacológico y la seguridad del paciente en el uso de los medicamentos. A pesar de las limitaciones, se ha conseguido modelar el conocimiento propuesto del dominio del medicamento de manera exitosa. El empleo de ontologías constituye un avance importante para mejorar la adecuación de la medicación de manera generalizable y reutilizable.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1 SEGURIDAD EN EL USO DE LOS MEDICAMENTOS

Los avances médicos producidos en el último siglo han supuesto una mejora en el pronóstico y abordaje terapéutico de muchas enfermedades. Sin embargo, estos avances han ido acompañados de otros factores como un incremento de la complejidad y de la especialización de la atención sanitaria, provocando al mismo tiempo un aumento del riesgo de sufrir un daño derivado de la propia asistencia sanitaria.

Los errores derivados de la asistencia sanitaria no solamente conllevan un coste asistencial y económico elevado, sino que, además, provocan la pérdida de confianza de los pacientes en el propio sistema y en las instituciones. Por este motivo, para las diferentes autoridades y organizaciones sanitarias, es prioritaria la identificación de estos riesgos y su consecuente prevención.

Uno de los aspectos clave para garantizar la seguridad de los pacientes, es garantizar la seguridad en el uso de los medicamentos. A pesar de los efectos beneficiosos de los medicamentos, su uso no está exento de riesgos, pudiendo producir efectos perjudiciales en las personas.

Los primeros estudios que refieren datos de la seguridad de los medicamentos son de la década de 1960 (1). Sin embargo, no ha sido hasta la década de 1990 cuando estos estudios han cobrado una mayor relevancia.

En 1991, el *Harvard Medical Practice Study* (2-3), analizaba retrospectivamente una gran muestra de pacientes (n=30195) ingresados durante 1984 en diferentes hospitales del estado de Nueva York con el objetivo de establecer la incidencia y tipos de acontecimientos adversos consecuencia de las intervenciones médicas. Los resultados indican que el 3.7% de los pacientes sufrieron efectos yatrogénicos. Un 19.4% de los mismos estaban causados por medicamentos, de los cuáles, casi la mitad (un 45%) fueron considerados errores de medicación.

En 1995, se publicó el *ADE Prevention Study* (4). Este estudio prospectivo, elaborado por los hospitales *Brigham and Women's* y *Massachusetts General Hospital* de Boston, describe que el 6.5% de los pacientes hospitalizados sufrieron un acontecimiento adverso por medicamentos (AAM) durante su ingreso y que aproximadamente un tercio de ellos (28%) eran consecuencia de errores de medicación. Este estudio, además de mostrar consistencia con los resultados previos, proporcionó el marco conceptual para

analizar los errores de medicación desde la perspectiva del análisis de los sistemas, y no como consecuencia de los fallos individuales.

Sin embargo, el primer informe que supuso la sensibilización de la opinión pública en torno a la importancia de la seguridad de la asistencia sanitaria fue el informe publicado en el año 1999 por el *Institute of Medicine* (IOM) de los Estados Unidos de América (EEUU) titulado *To Err is Human: Building a Safer Health System* (5). Este informe indica que anualmente fallecían en EEUU entre 44000 y 98000 personas como consecuencia de la asistencia sanitaria. Del total de fallecimientos, el informe estima que casi 7000 eran consecuencia de los AAM, lo que suponía la séptima causa de fallecimiento en los EEUU.

Desde la aparición de estas publicaciones, ha habido un aumento considerable de contribuciones al campo de la seguridad del paciente reflejando que la seguridad de la asistencia sanitaria, y más concretamente, la seguridad del uso del medicamento no es un aspecto resuelto. De hecho, el informe del IOM “*Preventing Medication Errors*” publicado en 2007 (6) estima que en EEUU suceden cada año 1.5 millones de acontecimientos adversos prevenibles. En España, la magnitud de este problema es similar a los países de nuestro entorno. Los errores de medicación pueden causar acontecimientos adversos prevenibles en el 1.4% de los pacientes hospitalizados y motivan entre el 4.7 y el 5.3% de los ingresos hospitalarios. (7–9).

1.1.1 Terminología

No existe una definición consensuada del concepto error de medicación. Lisby et al. (2010) identificaron mediante una revisión sistemática hasta 26 definiciones diferentes del concepto error de medicación (10). Entre todas, la definición que goza de mayor aceptabilidad es la establecida por el *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* (NCC MERP). El NCC MERP es un organismo independiente constituido en 1995 en EEUU e incluye más de una veintena de organizaciones y sociedades sanitarias norteamericanas. Su misión es maximizar el uso seguro de los medicamentos y aumentar la conciencia sobre los errores de medicación a través de una comunicación abierta, mayor información y promoción de estrategias de prevención de errores de medicación.

En un intento de consensuar la terminología empleada en el ámbito de la seguridad en el uso del medicamento, el NCC MERP estableció la siguiente definición para el concepto error de medicación.

- **Error de medicación:** “Cualquier incidente prevenible que puede causar daño al paciente o dar lugar a una utilización inapropiada de los medicamentos, cuando éstos están bajo el control de los profesionales sanitarios o del paciente o consumidor. Estos incidentes pueden estar relacionados con las prácticas profesionales, con los productos, con los procedimientos o con los sistemas, e incluyen los fallos en la prescripción, comunicación, etiquetado, envasado, denominación, preparación, dispensación, distribución, administración, educación, seguimiento y utilización de los medicamentos”.

En España, en el marco de la beca Ruiz-Jarabo 2000 (11) y en colaboración con el Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos (ISMP) español, se publicó un documento que incluía una terminología que establece las siguientes definiciones de los distintos incidentes derivados del uso clínico de los medicamentos, así como las relaciones entre ellos.

- **Error de medicación:** Se adoptó la definición del NCC MERP previamente indicada.
- **AAM:** “Cualquier daño grave o leve causado por el uso terapéutico (incluyendo la falta de uso) de un medicamento”. Los acontecimientos adversos se pueden clasificar en dos tipos según sus posibilidades de prevención:
 - AAM prevenibles: Son aquellos AAM causados por errores de medicación.
 - AAM inevitables: Son aquellos AAM que se producen a pesar del uso apropiado de los medicamentos y se corresponden con las denominadas reacciones adversas a medicamentos.
- **Reacción Adversa a Medicamento (RAM):** “Todo efecto perjudicial y no deseado que se presenta después de la administración de un medicamento a las dosis normalmente utilizadas en el hombre para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad o con objeto de modificar su función biológica”.
- **AAM potencial:** “Es un error de medicación grave que podría haber causado un daño, pero que no lo llegó a causar, bien por suerte o bien porque fue interceptado antes de que llegara al paciente”.

La relación entre los conceptos anteriores se muestra en la figura 1.

Figura 1. Relación entre acontecimientos adversos por medicamentos, reacciones adversas a medicamentos y errores de medicación.

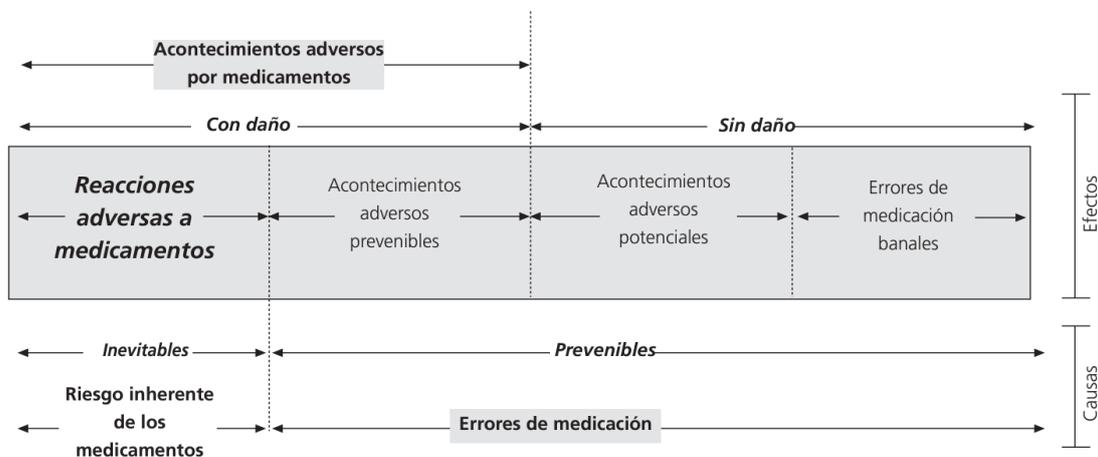


Imagen cortesía de Otero *et al.* 2003 (adaptada) (11)

1.1.2. Circuito de utilización del medicamento

En 1989 la *Joint Commission on Accreditation of Health Care Organizations* (JCHCO) definió el circuito de utilización del medicamento como el “conjunto de procesos interrelacionados cuyo objetivo común es la utilización de los medicamentos de forma segura, efectiva, apropiada y eficiente”.

El circuito de utilización del medicamento está formado por un conjunto de procesos que varían en función del entorno asistencial requiriendo una evaluación y un abordaje específico en cada caso.

El circuito de utilización del medicamento en el ámbito hospitalario es considerado el de mayor complejidad debido a que intervienen múltiples profesionales y a que consta de numerosas etapas que abarcan desde la selección de medicamentos hasta la administración y la monitorización de los mismos.

Los principales procesos incluidos en el circuito de utilización del medicamento en el ámbito hospitalario son los siguientes:

1. Selección de medicamentos

Las principales actividades relacionadas con la selección de medicamentos son la elaboración y mantenimiento de una guía farmacoterapéutica. La guía farmacoterapéutica es el soporte de información de los medicamentos seleccionados por la Comisión de Farmacia y Terapéutica para su prescripción por los médicos del hospital, en base a criterios de eficacia, seguridad, coste y teniendo en cuenta la cartera de servicios del hospital y la población atendida.

2. Recepción y almacenamiento de la medicación

La recepción de la medicación incluye la verificación del material, su registro y el análisis de incidencias. La medicación recepcionada debe ser almacenada en condiciones seguras cumpliendo con una serie de estándares de calidad referentes a las condiciones de conservación, etiquetado e identificación y ordenación definidas para cada tipo de producto.

3. Prescripción

El proceso de prescripción implica determinar la necesidad y seleccionar el medicamento adecuado para un paciente considerando su situación clínica, medicación habitual, y las alternativas disponibles. Los datos mínimos imprescindibles en una prescripción son los datos de identificación del paciente, la denominación del principio/s activo/s o nombre comercial del medicamento, la dosificación, la forma farmacéutica, la vía de administración y la posología (unidades de administración por toma y frecuencia de las tomas).

4. Validación

La validación es proceso de verificación clínica de la prescripción en relación con el protocolo terapéutico aprobado en la organización, el plan de tratamiento del paciente y sus características o parámetros individualizados. El resultado es la aceptación de la prescripción o la identificación de discrepancias o problemas relacionados con los medicamentos, que deberán ser comunicados y resueltos con el médico prescriptor.

5. Preparación

El proceso de preparación puede incluir operaciones tales como la personalización de dosis, fraccionamiento, reconstitución y otras operaciones de manipulación y transformación. Las condiciones de preparación variarán en función de si el medicamento debe permanecer en condiciones estériles o no. En cualquier caso, es necesario contar con unas normas de higiene, vestimenta, instalaciones y equipamiento adecuados en cada caso.

6. Dispensación

La dispensación hace referencia al modo en que los medicamentos son distribuidos al paciente. Existen múltiples formas de dispensación variando mucho dependiendo del entorno asistencial. En el ámbito hospitalario, el sistema de distribución más habitual es el sistema de dosis unitaria que consiste en la preparación y dispensación de medicamentos de forma que la cantidad servida, se corresponda con la dosis requerida en una sola administración, intentando la menor manipulación posterior posible. El sistema de dosis unitaria puede complementarse con la existencia de botiquines que contienen un stock pactado o con la dispensación mediante armarios automatizados que permiten una gestión descentralizada de la medicación.

7. Administración

La administración por parte de un profesional sanitario debe incluir previamente la verificación de la identidad del paciente y la verificación de la prescripción de la medicación en la historia clínica del paciente para confirmar que coincide la medicación, dosis, vía de administración y hora de administración. Además, es conveniente informar al paciente del tipo e indicación de la medicación que se le va a administrar.

8. Monitorización

Consiste en la vigilancia, control, seguimiento y actuación en caso necesario frente a las señales de carácter clínico recibidas desde el paciente. Un aspecto importante de la monitorización es la notificación de AAM en caso de haberlos.

Los errores de medicación pueden tener lugar en cualquiera de los procesos descritos anteriormente, de forma que la seguridad del uso del medicamento no depende de un único proceso sino del funcionamiento global de todos. Un aspecto fundamental para disminuir la probabilidad de error de medicación es que los profesionales implicados en

cada una de las etapas conozcan sus responsabilidades y la posible interacción que pueda haber con otros profesionales.

La figura 2 muestra los principales procesos del circuito de utilización en el ámbito hospitalario así como los principales responsables en cada de una de las etapas.

Figura 2. Procesos del circuito de utilización del medicamento en el ámbito hospitalario y principales responsables.



1.1.3 Epidemiología de los errores de medicación

1.1.3.1 Limitaciones de interpretación

Sintetizar la evidencia disponible en relación a la seguridad del paciente en el uso del medicamento es un enorme desafío debido fundamentalmente a los siguientes motivos (12):

- **Heterogeneidad de las definiciones empleadas en los diferentes estudios**

Tal y como se ha comentado previamente, la falta de una terminología normalizada y adoptada internacionalmente dificulta el análisis e interpretación de los estudios disponibles.

- **Heterogeneidad en la metodología de identificación de errores de medicación**

Entre los métodos más comúnmente empleados se encuentran:

- Notificación voluntaria de incidentes. Su principal utilidad es la detección de fallos en el sistema. Además, es un buen indicador del nivel de cultura de la seguridad de una institución.

- Revisión de historias clínicas. La revisión exhaustiva de la información contenida en las historias clínicas es un método adecuado para conocer la frecuencia de AAM. Sin embargo, y debido al tiempo que requiere, suele emplearse solamente en investigación y no como práctica asistencial de rutina.

- Monitorización automatizada de señales de alerta. Se basa en la detección de posibles AAM en base a un conjunto de señales de alerta previamente establecidas y que los sistemas de información pueden detectar de forma automática. Las señales alertantes pueden ser variadas, a destacar: medicamentos trazadores de acontecimiento adversos (por ejemplo, antídotos); pruebas analíticas fuera de rango (por ejemplo, potasio > 6mEq/l) y; concentraciones séricas de medicamentos fuera de rango (por ejemplo, digoxina > 2ng/ml). La principal ventaja de este sistema de identificación es que sirve para detectar pero también para prevenir AAM.

- Técnicas de observación. La observación directa de las etapas del circuito del uso del medicamento permite identificar errores de medicación de la manera más precisa posible. Sin embargo, no permite identificar AAM y en cualquier caso, es una técnica que debe complementarse con otras de las ya mencionadas por su dificultad de llevarla a cabo de forma sistemática en la práctica asistencial.

- Registro de las intervenciones farmacéuticas. Consiste en registrar de forma sistemática los errores de medicación que se detectan durante la validación del tratamiento. Es un método ampliamente implementado en los Servicios de Farmacia hospitalarios. Una de las principales ventajas, similar al empleo de señales de alerta para la identificación de errores de medicación, es que además de identificarlos también los previene.

En cualquier caso, cualquiera de estos métodos, especialmente la notificación voluntaria, resultan en una subestimación de las tasas de errores de medicación (13–16).

- **Heterogeneidad en la expresión de resultados**

- **Heterogeneidad en los entornos sanitarios**

La incidencia de errores de medicación varía mucho entre los diferentes entornos de atención sanitaria. El escenario más estudiado es el ámbito hospitalario. Sin embargo, entornos de gran relevancia como la atención primaria o residencias de atención a mayores están mucho menos estudiados.

1.1.3.2 Incidencia de errores de medicación

- **Ámbito hospitalario**

Tal y como se ha mencionado, el ámbito hospitalario es el más estudiado. Se han descrito errores de medicación en todas las etapas del circuito de utilización del medicamento siendo más frecuentes durante las etapas de prescripción y administración. Debido a las limitaciones de interpretación comentadas previamente, la tasa de errores de medicación en los hospitales varía considerablemente.

La mayor parte de estudios se han realizado en EEUU, identificando una tasa de errores de prescripción de 12.3-1400 por cada 1000 ingresos (17–21) o de 0.61-53 por cada 1000 prescripciones (17–19,22) (tabla 1). El principal motivo de esta variabilidad es la metodología empleada para la identificación de errores. De esta forma, el estudio que identificó mayores tasas de error (4) lo hizo mediante la potenciación de la notificación voluntaria por parte de farmacéuticos y enfermería combinado con una revisión de historia clínicas. Sin embargo, el resto de los estudios se basan principalmente en la notificación voluntaria por parte de los profesionales sanitarios.

Tabla 1. Tasa de errores de prescripción en Estados Unidos

Tasa de errores de prescripción	
Por 1000 ingresos	12.3-1400
Por 1000 prescripciones	0.61-53

(Adaptada de *Institute of Medicine 2007. Preventing Medication Errors*. Washington, DC: TheNational Academies Press. <https://doi.org/10.17226/11623>)

Los datos procedentes de estudios en Europa sugieren que entre 0.3-9.1% de las prescripciones realizadas en el ámbito hospitalario presentan algún AAM potencial (23).

En relación a los errores de administración (excluyendo la administración a una hora equivocada), la mayoría son identificados mediante la técnica de observación directa.

Los estudios muestran una tasa de errores por dosis del 2.4-11.1% (24–28). En cualquier caso, la tasa de errores varía mucho en función de la vía de administración del fármaco y de su modo de preparación y distribución. La práctica de mayor riesgo es la preparación de dosis para administración vía parenteral directamente en la planta de hospitalización, llegando a cometerse un AAM potencial en el 49,3% de las situaciones (29). Por otro lado, la utilización de medicación procedente de los botiquines de las unidades de hospitalización se han asociado a un mayor número de AAM potenciales (15-20%) en comparación con los sistemas de distribución de medicación individual por paciente (5-8%) (30).

A pesar del escaso número de estudios al respecto, los errores de medicación parecen ser menos frecuentes en la etapa de dispensación, variando entre un 1.6-4% (4,31).

- **Ámbito Atención Primaria**

Se dispone de poca evidencia de los AAM potenciales en el ámbito de Atención primaria. Un estudio realizado en Inglaterra demuestra que la tasa media de error en las prescripciones es del 7.5%, siendo más frecuentes cuando la prescripción se realiza manualmente (10.2%) respecto a las prescripciones electrónicas (7.9%) (32).

En relación a los errores de dispensación, estudios realizados en la década de los años 90 indican una tasa de EM de 3.4-24% (33,34).

Sin embargo, estudios más recientes reflejan que los errores de dispensación en la actualidad son menos frecuentes (0.08%-1.7%) (35,36). Esta evolución favorable parece estar asociada a la mejora en los sistemas de dispensación y al empleo de tecnologías.

No se dispone de datos de errores de medicación referentes a la administración de medicamentos en el ámbito ambulatorio.

Tal y como se ha comentado en el apartado de terminología, los errores de medicación pueden llegar a producir un daño al paciente (AAM prevenibles) o no producir un daño (AAM potenciales). Los AAM potenciales son un buen indicador del funcionamiento del circuito de utilización del medicamento. Sin embargo, a continuación nos centraremos en describir la epidemiología de los AAM prevenibles debido a que por su relevancia clínica están mejor documentados.

1.1.3.3 Acontecimientos adversos prevenibles por medicamentos

- **Ámbito Hospitalario**

Son varios los países que han llevado a cabo estudios multicéntricos nacionales evaluando tanto los acontecimientos adversos derivados de la asistencia sanitaria, como los AAM prevenibles en el ámbito hospitalario (tabla 2).

Tabla 2. Acontecimientos adversos por medicamentos según los principales estudios multicéntricos nacionales

Estudio	Nº pacientes	Estancias con al menos un acontecimiento adverso severo (%)	Acontecimientos adversos por medicamentos (%)	
			Respecto del total	Prevenibles
Harvard Medical Practice Study (HMPS), 1984 (2,3)	30195	3.7	19.4	17.7
Quality Australian Health Care Study (QAHCS), 1992 (37)	14179	16.6	10.8	43.0
Thomas et al. (UCMPS), 1992 (38)	14732	2.9	19.3	35.0

Estudio	Nº pacientes	Estancias con al menos un acontecimiento adverso severo (%)	Acontecimientos adversos por medicamentos (%)	
			Respecto del total	Prevenibles
Davis et al. (New Zealand), 1998 (39)	6579	12.9	15.4	
Vincent et al. (United Kingdom), 1999 (40)	1014	11.7	14.4	52.9
Canadian Adverse Events Study (CAES), 2000 (41)	3745	7.5	23.6	
French Adverse Event Study (ENEIS), 2004 - prospective study in hospitalised patients (42)	8574	6.6	19.5	31.0
Spanish Adverse Event Study (ENEAS), 2005 (43)	5624	9.3	37.4	34.8

Estos estudios reflejan la importancia epidemiológica del problema. Así, los AAM constituyeron entre un 10.8% y un 38.7% del total de acontecimientos adversos globales registrados. Un elevado porcentaje de los mismos, se consideraron de carácter prevenible, indicando que fueron causados por errores de medicación.

Entre todos los estudios, a nivel nacional destaca el estudio ENEAS (43), un estudio retrospectivo de una cohorte de 5624 pacientes ingresados en 24 hospitales públicos españoles. De los 5624 pacientes, el 9.3% (IC95%: 8.6% - 10.1%) tuvieron un acontecimiento adverso derivado de la asistencia sanitaria. La incidencia de pacientes con acontecimientos adversos relacionados directamente con la asistencia hospitalaria (excluidos los de atención primaria, consultas externas y ocasionados en otro hospital) fue de 8.4% (IC95%: 7.7% - 9.1%). El 37.4% del total de acontecimiento adversos estaban relacionados con la medicación, siendo la mayoría evitables (34.8%).

Además de estos estudios de referencia, existe abundante bibliografía que analiza de forma específica los AAM prevenibles. La mayor parte de estos estudios se han realizado en EEUU en el ámbito hospitalario indicando que la incidencia de AAM prevenibles es de 1.8 (1.3-7.8%) por cada 100 ingresos (44).

Entre los estudios realizados en EEUU destacan tres estudios. Los resultados principales de estos estudios se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Acontecimientos adversos por medicamentos según los principales estudios realizados en Estados Unidos

Estudio	Tasa AAM	Proporción AAM prevenibles	Tasa AAM prevenibles
Bates et al. 1995b (4)	6.5/100 ingresos	28%	1.8/100 ingresos
	11.5/1000 pacientes/día		3.2/1000 pacientes/día
Classen et al. 1997 (45)	2.4/100 ingresos	50%	1.2/100 ingresos
Jha et al. 1998 (15)	21/1000 pacientes/día	27%	5.7/1000 pacientes/día
AAM: Acontecimiento adverso por medicamento			

En el estudio realizado por Classen et al. se identificaron 2227 AAM mediante la monitorización automatizada de señales alertantes (45). Se consideró que la mitad de los AAM eran prevenibles, calculándose una tasa de 1.2 por cada 100 ingresos. El 48.1% de los AAM estaban relacionados con superar la dosis máxima recomendada para un paciente, presencia de interacciones medicamentosas o por la prescripción de medicamentos a los que el paciente tenía alergia.

Los otros dos grandes estudios se realizaron ambos en el Hospital *Brigham and Women's Hospital* de Boston (4,15). En el primero de ellos, los AAM se identificaron mediante notificación de los farmacéuticos y del personal de enfermería (4). La incidencia de AAM fue mayor que la identificada en el estudio de Classen et al.(45), aunque se consideraron AAM prevenibles una menor proporción (28% vs 50%). La mayoría de los AAM tuvieron lugar en la etapa de prescripción (49%), administración (26%) y en menor medida en la etapa de dispensación (14%) y transcripción (12%).

El segundo de los estudios en este Hospital, mostró una proporción de AAM muy similar (27% vs 28%) (15). Sin embargo, la tasa de AAM identificados fue superior. El principal motivo es porque la metodología de identificación de AAM combinó la notificación de profesionales con la revisión de historias clínicas.

De acuerdo con el informe del Consejo de Europa sobre errores de medicación, este rango es similar en Europa (0.4-7.3%) (23). Concretamente en España el estudio de Otero et al. 2006 determinó la incidencia de AAM prevenibles en pacientes hospitalizados(7). En los seis meses del estudio se detectaron AAM en 191 (7.2%) de los 2643 pacientes ingresados. Del total de AAM, 38 (19.9%) se clasificaron como prevenibles. El 18.4% de los AAM prevenibles se consideró grave o potencialmente mortal. Se concluyó por tanto que el 1.4% de los pacientes hospitalizados en unidades médicas presentó un AAM potencialmente prevenible. Posteriormente, Pastó et al. 2008 realizaron un estudio similar con el objetivo de determinar la incidencia global y por etapas de los errores de medicación prevenibles en 6 hospitales de Cataluña (46). Se detectaron 16.94 errores por 100 pacientes-día y 0.98 por paciente. Los AAM prevenibles se produjeron en la dispensación (48%), transcripción/validación (27%), prescripción (16%) y administración (9%). El porcentaje de errores en la fase de prescripción es inferior al de otros estudios. Este hecho se debe a que los errores por falta de información básica de la prescripción (identificación del paciente, vía, dosis, duración, etc.) no se han contabilizado en este estudio. Además, algunos autores han establecido que la tasa de error varía entre el 3.5 % y el 7 % de las dosis administradas (47), y que un paciente hospitalizado experimenta un promedio de 0.9 errores de medicación por día (48).

Por otro lado, hay que considerar que los AAM prevenibles no solamente se producen durante la hospitalización, sino que pueden ser causa del entre el 4.7 y 5.3% de los ingresos hospitalarios. (8,9)

- **Ámbito Atención Primaria**

Disponemos de pocos estudios que hayan evaluado los AAM prevenibles en el ámbito de la Atención Primaria.

Gurwitz et al. 2003 realizaron un estudio de cohortes en personas mayores de 65 años bajo el programa *Medicare*, un programa de cobertura de seguridad social administrado por el gobierno de Estados Unidos (49). Registraron los AAM mediante múltiples métodos (notificación voluntaria, revisión y alertas automáticas). A lo largo de un año, se registraron 1523 AAM, de los cuáles el 27.6% se consideraron AAM prevenibles. La incidencia de AAM fue 5.01% y de AAM prevenibles fue 1.38%. El 58.4% (246/421) de los AAM prevenibles ocurrieron en las etapas de prescripción.

En el mismo año, Gandhi et al. realizaron también un estudio de cohorte prospectivo, que incluyó una encuesta a pacientes y una revisión de historias clínicas en cuatro consultorios de atención primaria en Boston (50). Se identificaron un total de 181 AAM (27 por 100 pacientes). 20 AAM (11%) se consideraron prevenibles. Entre ellos, el 65% (13/20) estaban relacionados con errores en la dosis y/o frecuencia de administración.

A nivel nacional, destacamos el estudio APEAS, un estudio realizado en 48 centros de atención primaria de 16 Comunidades Autónomas y en el que participaron 452 profesionales y 96047 pacientes (51). La prevalencia de acontecimientos adversos derivados de la asistencia sanitaria fue de un 11.18‰ (IC95%: 10.52 – 11.85). El 48.2% se consideraron AAM. Se consideraron AAM completamente inevitables el 6.7% (n=74), poco evitables el 23.1% (n=256), y claramente evitables el 70.2% (n=778) de los casos. La evitabilidad de los acontecimientos adversos se relacionó con su gravedad, de tal forma que los acontecimientos leves eran evitables en un 65.3%, los moderados lo eran en un 75.3% y los graves en un 80.2%, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Por otro lado, también podemos hacer una estimación de los AAM prevenibles en el ámbito de atención primaria a partir de los datos de admisiones hospitalarias. Los datos disponibles muestra que entre el 23.1% y el 72.0% de los AAM que provocan una hospitalización son prevenibles. Este porcentaje parece ser mayor (hasta un 88%) en el subgrupo de población anciana, mientras que en población joven solamente el 24.0% de los AAM serían prevenibles (52).

1.2 PRÁCTICAS DE PREVENCIÓN PARA MEJORAR LA SEGURIDAD EN EL USO DE LOS MEDICAMENTOS

Tradicionalmente, el abordaje de la seguridad en el uso del medicamento se realizaba desde una perspectiva centrada en la persona, asumiendo que el error humano es la causa principal de los errores de medicación. Sin embargo, cuando analizamos los errores de medicación se observa que la mayoría se deben a una concatenación de fallos. Es cierto que estos fallos se deben en parte a errores cometidos por los profesionales sanitarios, pero también a defectos del sistema. Teniendo en cuenta que los errores son inherentes a la condición humana, las prácticas de mejora deben ir encaminadas a mejorar las condiciones de trabajo de los profesionales sanitarios. Es decir, la perspectiva del abordaje no debe estar centrada en la persona sino en el propio

sistema. De esta forma, los errores humanos no son contemplados como la causa del error de medicación, sino como la consecuencia de los defectos del sistema.

Con esta nueva perspectiva, son múltiples las organizaciones, tanto internacionales como nacionales, que han emitido documentos con recomendaciones para disminuir los errores de medicación (tabla 4).

Tabla 4. Organizaciones que han publicado prácticas de prevención de errores de medicación

Nombre de las organizaciones
<i>American Society of Health-System Pharmacists</i>
<i>Institute for Healthcare Improvement (IHI)</i>
<i>Institute of Medicine (IOM)</i>
<i>Institute for Safe Medication Practices (ISMP)</i>
<i>Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO)</i>
<i>Massachusetts Coalition for the Prevention of Medical Errors (MCPME)</i>
<i>National Quality Forum (NQF)</i>
<i>National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCCMERP)</i>
<i>Pathways for Medication Safety</i>
<i>U.S. Pharmacopeia (USP)</i>
Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos (ISMP) España
Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)
Sociedad Catalana de Farmacia Clínica (SCFC)

Las prácticas de prevención de errores de medicación publicadas por estas organizaciones son muy variadas.

La tabla 5 describe las intervenciones no tecnológicas más frecuentemente recomendadas (6).

Tabla 5. Intervenciones no tecnológicas más frecuentemente recomendadas para la prevención de errores de medicación

Intervenciones no tecnológicas para la prevención de errores de medicación
Incorporación de farmacéuticos clínicos en el pase de visita de pacientes
Implementación de un sistema de distribución de medicamentos en dosis unitarias
Estandarización de normas de prescripción y eliminación de abreviaturas
Implementación de protocolos de utilización de medicamentos de alto riesgo
Limitación y estandarización de órdenes verbales
Creación de una cultura de seguridad
Mejora de los procesos de identificación y reporte de errores de medicación

Sin embargo, en los últimos años y gracias al desarrollo de nuevas tecnologías y a la mejora de los sistemas de información, las organizaciones consideran de especial relevancia la incorporación de intervenciones tecnológicas para mejorar la seguridad del uso del medicamento.

La tabla 6 describe las intervenciones tecnológicas aplicables a las diferentes etapas del circuito del medicamento recomendadas por las distintas organizaciones para la prevención de errores de medicación.

Tabla 6. Intervenciones tecnológicas más frecuentemente recomendadas para la prevención de errores de medicación

Intervenciones tecnológicas para la prevención de errores de medicación		
Etapas del circuito del medicamento	Práctica recomendada	Organización
Prescripción	Implementación de sistemas de prescripción asistida	IOM, NCCMERP, MCPME, ASHP, IHI, NQF, PMS, AHRQ, ISMP
Dispensación	Utilización de sistemas automatizados de dispensación	AHRQ
Administración	Implementación de tecnologías de código de barras en el punto de atención al paciente	NCCMERP, MCPME, ASHP, PMS, AHRQ, ISMP
	Utilización de bombas de infusión inteligentes	NCCMERP, JCAHO, ISMP
Cualquiera	Implementación de sistemas de soporte a la decisión clínica	IOM, MCPME, ASHP, ISMP
<p>AHRQ: Agency for Healthcare Research and Quality ASHP: American Society of Hospital Pharmacists IHI: Institute for Healthcare Improvement IOM: Institute of Medicine ISMP: Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos JCAHO: Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations MCPME: Massachusetts Coalition for the Prevention of Medical Errors NCCMERP: National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention NQF: National Quality Forum PMS: Pathways for Medication Safety</p>		

En cualquier caso, y considerando la complejidad del circuito de utilización del medicamento, ninguna medida aplicada de forma aislada puede garantizar la seguridad del sistema, sino que se recomienda la combinación de diferentes medidas aplicadas en las diferentes etapas que apliquen a procedimientos, equipos, organización y formación de los profesionales implicados.

1.3 USO DE TECNOLOGÍAS EN EL CIRCUITO DE UTILIZACIÓN DEL MEDICAMENTO

A continuación se describen las principales tecnologías identificadas previamente como prácticas de prevención para mejorar la seguridad del paciente en el uso de los medicamentos.

1.3.1 Sistemas de prescripción asistida

Los sistemas de prescripción asistida son herramientas que permiten realizar la prescripción de un tratamiento a través de un dispositivo electrónico. Los sistemas de prescripción asistida son la tecnología que mayor evidencia científica ha demostrado en la prevención de errores de medicación ya que permiten mejorar la seguridad del uso del medicamentos en diferentes aspectos, destacando: i) Estructuran las prescripciones de forma que deben incluir nombre del principio activo, dosis, frecuencia y vía de administración; ii) Garantizan la legibilidad y evitan los errores de transcripción; iii) Pueden integrarse con un sistema de soporte a la decisión clínica (SSDC).

Recientemente se ha publicado una revisión de revisiones sistemáticas que incluye 118 estudios primarios, la mayor parte estudios observacionales realizados en pacientes hospitalizados (53).

Los resultados demuestran que los sistemas de prescripción asistida en pacientes hospitalizados reducen de manera estadísticamente significativa tanto los errores de medicación (reducción del riesgo relativo 54-92%) como los AAM (reducción del riesgo relativo 35-53%). Por el contrario, no se ha alcanzado la significación estadística en la reducción de la mortalidad hospitalaria o en la duración de la estancia hospitalaria. La mayoría de los sistemas de prescripción asistida tienen incorporado un SSDC básico o avanzado que emite una alerta cuando identifica un error de medicación. Por lo tanto, los resultados observados deben atribuirse al efecto combinado de un sistema de prescripción asistida y de un SSDC (ver detalle en apartado 1.3.5)

1.3.2 Sistemas automatizados de dispensación

Los sistemas automatizados de dispensación (SAD) son armarios o dispositivos informatizados, destinados a almacenar y dispensar los medicamentos desde un lugar próximo al paciente, de forma que en todo momento se controla y registra su utilización (54).

En el ámbito hospitalario los SAD permiten sustituir o complementar el sistema de distribución tradicional de dosis unitarias basado en la preparación de medicación del paciente en cajetines individuales y su distribución mediante carros. En el 2011 en EEUU los SAD constituían el principal modo de distribución de medicación en el hospital (55).

Los SAD permiten reducir el tiempo necesario para disponer de la medicación de un paciente y facilitan un mejor control de la gestión de medicamentos. Por otro lado, pueden conectarse a la prescripción electrónica de manera que solamente puedan retirarse los medicamentos previamente validados por los farmacéuticos.

Sin embargo, los SAD no impiden que se produzcan errores de medicación. Los errores pueden suceder al reponer los SAD o al retirar medicación. Algunos de los errores identificados son la retirada de medicación para un paciente equivocado, la anulación inapropiada de retirada de medicación o la retirada y administración previa a la validación farmacéutica (56).

Por este motivo, el ISMP español junto con el grupo TECNO de la SEFH editó unas recomendaciones para el Uso Seguro de los SAD basadas en las recomendaciones elaboradas por el ISMP en EEUU (54).

1.3.3 Tecnologías de código de barras en el punto de atención al paciente

La tecnología de código de barras en el circuito de utilización del medicamento se utiliza fundamentalmente para evitar errores de medicación durante la etapa de administración. Para ello, antes de administrar la medicación al paciente, el personal de enfermería debe escanear el código de barras que consta en la pulsera identificativa del paciente y el código de barras de la medicación que va a administrar. Debido a que esta tecnología está conectada al sistema de prescripción electrónica, en caso de detectarse un error (identificación del paciente, fármaco, dosis o vía de administración), el sistema emitirá una alerta. Esta tecnología puede llegar a disminuir los errores de medicación entre un 65-86% (57). Sin embargo, hay que considerar que esta tecnología no permite detectar todos los errores de administración y que también pueden ocurrir fallos en el sistema (58). A destacar: administración de fármacos previamente a la verificación del código de barras; malinterpretación de mensajes; códigos de barras no legibles o no correctamente colocados.

1.3.4 Bombas de infusión inteligentes

Las bombas de infusión inteligentes son bombas de infusión convencionales a las que se ha incorporado un software de seguridad con una biblioteca de fármacos (farmacotecas). En la farmacoteca se define para cada fármaco unos límites de velocidad de infusión relativos y absolutos que pueden variar en función del tipo de población (críticos, oncológicos, pediátricos, etc.). En caso de sobrepasar el límite relativo, el sistema genera una alerta permitiendo continuar con la infusión. En caso de sobrepasar el límite absoluto, el sistema cancela la infusión debido al potencial riesgo de causar un daño grave al paciente (59). Idealmente, las bombas de infusión inteligentes deben estar conectadas con el sistema de prescripción electrónica de forma que toda la actividad de la bomba de infusión quede registrada en el historial de administración del paciente. El uso de bombas de infusión inteligentes ha demostrado reducir los errores de medicación en la etapa de administración aunque también puede ser fuente de errores, fundamentalmente asociados a la falta de conocimiento del funcionamiento de la bomba (60,61).

1.3.5 Sistemas de soporte a la decisión clínica

La toma de decisiones clínicas en un paciente es un proceso complejo que depende de la capacidad del médico para recopilar y evaluar todos los datos clínicos del paciente y en base a ellos, tomar la decisión más adecuada que mejore sus resultados de salud (62). El volumen de información clínica, la segmentación de los servicios de salud, la falta de interoperabilidad entre sistemas, y la disponibilidad cada vez mayor de medicamentos de difícil manejo son factores que aumentan la probabilidad de cometer un error de medicación.

1.3.5.1 Definición

Los SSDC son herramientas informáticas diseñadas para ayudar a los profesionales sanitarios en la toma de decisiones clínicas (63).

La aplicación de los SSDC en el ámbito de la medicina ha sido muy variada e incluye soporte en la fase diagnóstica, en la adecuación a guías de práctica clínica o en el manejo de diferentes patologías (64,65). Aplicados en el ámbito del medicamento, la mayoría de los SSDC se han utilizado con el objetivo de reducir la incidencia de errores de medicación. En este sentido, los SSDC pueden utilizarse en todas las fases del

proceso de utilización de los medicamentos: prescripción, validación, administración o seguimiento (66).

1.3.5.2 Elementos de un SSDC

Independiente del tipo de SSDC, todos tienen los siguientes elementos comunes: Datos de entrada- Procesamiento- Datos de salida.

- **Datos de entrada**

Los datos de entrada incluyen información específica del paciente contenida en el sistema de información local. En función del uso previsto del SSDC estos datos pueden ser problemas de salud, tratamientos farmacológicos, parámetros de laboratorio, datos demográficos u otra información clínicamente relevante.

En función del momento en que se envían los datos de entrada y se ejecuta el SSDC podemos distinguir dos tipos de SSDC.

- SSDC activos: se ejecutan automáticamente cuando tienen lugar unas condiciones previamente establecidas. Por ejemplo, tras modificar una prescripción o tras la publicación de un nuevo resultado de un parámetro de laboratorio.
- SSDC pasivos: se ejecutan tras la solicitud voluntaria del usuario que lo está utilizando.

- **Procesamiento**

Es el mecanismo a través del cual los datos del paciente son evaluados. En este sentido debemos distinguir dos tipos de SSDC.

- SSDC basados en conocimiento. Las decisiones se toman en función de unas reglas establecidas. Las reglas pueden establecerse en función de la evidencia de la literatura científica o de la propia práctica asistencial.
- SSDC no basados en conocimiento. Las decisiones se basan en algoritmos de inteligencia artificial o aprendizaje automática en lugar de haber sido programadas en base al conocimiento científico. A pesar de que este tipo de SSDC es cada vez más frecuente, una de sus principales limitaciones es que la lógica empleada para la toma de decisiones es una “caja negra” para el usuario pudiendo comprometer la aceptabilidad de las mismas.

- **Datos de salida**

Son los datos que devuelve el SSDC tras procesar los datos de entrada. El resultado puede ser un diagnóstico, la indicación de un procedimiento o la modificación de una prescripción entre otros dependiendo del uso previsto del SSDC.

En función del impacto de los datos de salida en el flujo asistencial distinguimos dos tipos de SSDC:

- SSDC bloqueantes: Impiden al usuario continuar con la acción que ha desencadenado la alerta o se le permite continuar solo con el permiso de un tercero. El empleo de SSDC bloqueantes pueden ser de gran utilidad, pero requieren una selección muy rigurosa de las alertas y en cualquier caso de un sistema de actualización ágil e iterativo en base a la nueva evidencia científica que pueda generarse (67).
- SSDC no bloqueantes: El usuario puede proceder en contra de las recomendaciones indicadas en la alerta.

1.3.5.3 Beneficios de los SSDC

En líneas generales, los estudios disponibles demuestran un beneficio del uso de los SSDC en la seguridad del uso del medicamento.

A continuación, se muestran de manera resumida algunos de los resultados obtenidos para las principales variables evaluadas en los SSDC.

- **AAM**

Diversos estudios han demostrado que la implementación de un SSDC puede producir una reducción de los AAM entre un 3.7% y un 55.0% (68–71). El porcentaje de mayor reducción de AAM se describe en el *Brigham and Women's Hospital* (Boston) el cual tiene implementado la prescripción electrónica asistida desde 1993 combinada con un SSDC que abarca un amplio tipo de alertas (duplicidades, alergias, interacciones, adherencia a guías y ajuste de dosificación en distintas situaciones clínicas) (68).

- **Hospitalización**

Kahan et al. realizaron un ensayo clínico en el 2007 que demostró una reducción en las hospitalizaciones del 5.6% en el brazo del estudio (SSDC basado en la detección de interacciones) respecto al brazo control (sin SSDC) (72).

- **Medicación potencialmente inapropiada**

Se considera medicación potencialmente inapropiada aquella cuyo balance beneficio-riesgo para un paciente es desfavorable. Diferentes estudios han evaluado el impacto de los SSDC en la reducción de medicación potencialmente inapropiada en población mayor, demostrando una reducción entre un 2.0% y 30.9% (73–76).

- **Adherencia a las guías**

Los SSDC también han demostrado un aumento del 1.6%-65.7% en la adherencia a las recomendaciones establecidas por guías en diferentes ámbitos: dosificación en paciente mayores (77); tratamiento antibiótico empírico (78); uso de heparina subcutánea o antagonistas H2 (68) y; uso adecuado de profilaxis gastrointestinal, folínico o vitamina D entre otros (79).

- **Ajuste de dosificación**

Awdishu et al. realizaron un ensayo clínico randomizado en pacientes con patología renal en el que se comparaba un SSDC con la práctica habitual demostrando que el número de prescripciones correctamente dosificadas fue significativamente mayor (17.0%) en el grupo intervención respecto al control (5.7%) (OR 1.95, IC95% 1.45-2.47) (73). También se identifican diferencias en el adecuado ajuste de dosis (5.6% vs 16.9%, $p < 0.05$) cuando se comparan la aplicación de un SSDC básico con un SSDC avanzado, poniendo de manifiesto que considerar los datos de laboratorio de un paciente mejora la relevancia clínica de las alertas emitidas (80).

- **Prescripciones omitidas**

El estudio realizado en el *Brigham and Women's Hospital* (Boston) demostró una reducción del 81.0% en el número de prescripciones omitidas cuando se usa un SSDC (80). Boersma et al. 2019 también identificaron que los SSDC mejoran significativamente la detección de prescripciones omitidas (26.2%) respecto a la práctica habitual (3.4%) (74).

1.3.5.4 Factores clave en el desarrollo de un SSDC

A pesar de los resultados beneficiosos mostrados por los SSDC, la literatura muestra una limitada aceptación del uso de los SSDC por parte de los profesionales sanitarios. La principal variable para medir la aceptación y el uso de los SSDC es la tasa de alertas descartadas cuando se muestran a los usuarios en las diferentes etapas del circuito del medicamento para ayudar en la toma de decisiones. Van der Sijs et al. identificaron en una revisión sistemática que el 49-96% de las alertas de medicamentos emitidas en los sistemas de información electrónicos eran ignoradas (81).

Son muchos los factores que condicionan el éxito de un SSDC. Estos factores van a depender de la propia tecnología pero también de las personas que interactúan con la misma (82–84).

- **Factores dependientes de la tecnología**

- Calidad del conocimiento: Se deben tener en cuenta los siguientes aspectos relacionados con el conocimiento que emplean los SSDC para emitir alertas o recomendaciones:
 - Relevancia: Se debe evitar la información que no aporta un verdadero valor añadido.
 - Concisión: Se debe evitar emitir un número excesivo de alertas.
 - Fiabilidad: La información debe estar actualizada y basarse en documentos fidedignos.
- Calidad del sistema: Algunos aspectos que se valoran con relación a la calidad del sistema son:
 - Eficiencia: Al usuario no le debe suponer mucho tiempo utilizar el SSDC.
 - Facilidad de uso: El SSDC debe ser intuitivo y fácil de usar.

- Utilidad de las funcionalidades: Las funciones que ofrezca el SSDC deben ser prácticas y apropiadas.
- Capacidad de personalización: La posibilidad de parametrizar el SSDC a las preferencias de los usuarios es un facilitador.
- Formato: La información debe mostrarse según relevancia clínica e identificada por colores para facilitar su interpretación.
- Interoperabilidad: El SSDC debe tener la capacidad para comunicarse, ejecutar aplicaciones o transferir datos con diferentes unidades funcionales.
- Impacto en el flujo asistencial: La información emitida por el SSDC debe interrumpir en la menor medida de lo posible el flujo asistencial.

En caso de no cumplirse con estos requisitos es muy frecuente la aparición de la denominada “fatiga por alertas”. Este fenómeno se define como “el estado mental resultante de recibir demasiadas alertas que consumen tiempo y energía mental, y que puede ser la causa de que alertas relevantes clínicamente, puedan pasar inadvertidas entre aquellas que no lo son”.

- **Factores dependientes de las personas**

- Expectativas y creencias. Se ha descrito que los usuarios pueden mostrar resistencia al uso de los SSDC por una percepción de pérdida de autonomía y por el temor a convertirse en dependientes de una tecnología.
- Entrenamiento: La formación de los usuarios acerca del funcionamiento y utilidades de los SSDC es clave para su aceptación.

Por otro lado, hay que tener en cuenta que un buen diseño de un SSDC no solamente influye en el grado de aceptación de los usuarios sino también disminuye la probabilidad de nuevos errores de medicación inducidos por el SSDC. En 2005, Koppel et al. identificaron que los SSDC facilitaban hasta 22 tipos de errores de medicación, la mayoría como consecuencia de una inadecuado integración con el sistema de prescripción asistida dando lugar a pantallas fragmentadas que impiden una visión correcta del tratamiento global, duplicidad de funciones o interfaces que no se ajustan al flujo de trabajo habitual, entre otras incidencias (85).

1.3.5.5 Principales SSDC

El mercado de los SSDC está valorado en 4900 millones de dólares según datos del 2022 y se considera que es un mercado en expansión. El crecimiento en los últimos años de este mercado ha sido fuertemente condicionado por los rápidos avances en los campos de la bioinformática, además de las iniciativas de distintas organizaciones de salud y gobiernos por fomentar la adopción de SSDC que permitan mejorar la calidad de la atención sanitaria.

EEUU lidera el desarrollo e implementación de SSDC. En 2013, alrededor del 41% de los hospitales de EEUU disponían de un SSDC. La mayoría de estos SSDC no están integrados con los sistemas de información que contienen los datos clínicos del paciente. Aunque no es el ideal que se persigue, en muchas ocasiones la integración no es posible por la complejidad que conlleva, aumentando de esta manera la fatiga por alertas.

Respecto al tipo de datos de salida, la mayoría de SSDC generan recomendaciones en las siguientes situaciones: interacción farmacológica, alergia a medicamento, adherencia a guías clínicas y soporte a la dosificación.

A nivel internacional, existen múltiples proveedores de SSDC. Algunos de los más conocidos son McKesson Corporation, Koninklijke Philips N.V., Wolters Kluwer UN, Cerner Corporation, Siemens Healthineers o Hearst Health.

En EEUU los dos SSDC más comúnmente empleados son FirstDataBank (propiedad de Hearst Health) y Medispan (propiedad de Wolters Kluwer UN). Ambos SSDC contienen los módulos de alerta más comunes anteriormente mencionados. Además, también funcionan como repositorios de otro tipo de información. Por ejemplo, disponen de las imágenes de los medicamentos aprobados por la FDA para ayudar a su identificación y también disponen de monografías de medicamentos dirigidas a mejorar la educación del paciente en relación a su tratamiento farmacológico. Por último, estos repositorios de información incluyen datos financieros como es el precio de los medicamentos.

Otros SSDC ampliamente utilizados son Micromedex (propiedad de IBM Watson Health) o Lexicomp (propiedad de Wolters Kluwer UN), ambos con características similares a los anteriores SSDC descritos.

A nivel nacional, SSDC ampliamente conocidos son Vademecum y Medimecum. Ambos cuentan con un módulo de alertas básico que incluye un módulo de interacciones farmacológicas, alergia a medicamentos, y soporte a la dosificación.

Como iniciativas lideradas por centros sanitarios o profesionales de la salud, destacan distintas propuestas a nivel nacional. Higea es un sistema de soporte a la validación farmacéutica iniciativa del Hospital Gregorio Marañón de Madrid. Higea incorpora características clínicas de los pacientes al proceso de la validación con el objetivo de asesorar en tiempo real al farmacéutico. En base a los parámetros analíticos del paciente y su registro de medicación, Higea propone al farmacéutico la realización de un conjunto de intervenciones. Estas intervenciones están orientadas al ajuste posológico según función renal, a la detección de toxicidades bioquímicas/hematológicas producidas por fármacos, al ajuste de la terapia anticoagulante y antiagregante y a la individualización de la terapia según características farmacogenéticas y farmacocinéticas del paciente.

La plataforma que muestra las intervenciones recomendadas al farmacéutico permite gestionar las reglas, buscar pacientes por identificador para visualizar su histórico de intervenciones y acceder al total de intervenciones realizadas. Además, permite elaborar estadísticas para monitorizar la utilidad de la herramienta.

Otro SSDC empleado a nivel nacional es CheckTheMeds. Entre sus funcionalidades, permite detectar ajustes de dosificación, duplicidades, alergias medicamentosas, intolerancia a excipientes o interacciones entre otros. Además, contiene criterios de adecuación especialmente orientados al paciente crónico polimedcado.

Por último, otro SSDC desarrollado desde el Hospital Nacional de Parapléjicos de Toledo, es la base de datos del programa AltoMedicamentos. Este SSDC está dirigido a ayudar al farmacéutico en el proceso de validación. El sistema permite identificar necesidad de ajuste de dosis y duración de tratamiento, dosificación según función renal y función hepática, interacciones y duplicidades.

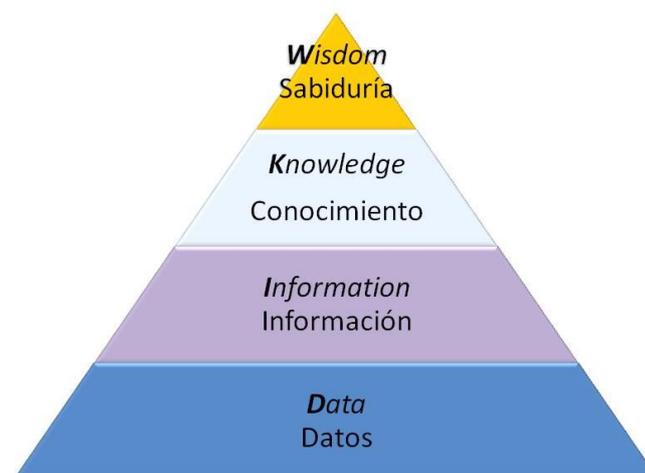
En general, son iniciativas muy valiosas pero que por el tipo de tecnología que utilizan, son difícilmente escalables e integrables con otros sistemas de información.

1.4 GESTIÓN DEL CONOCIMIENTO

1.4.1 Pirámide del conocimiento

Russell Ackoff definió en 1989 la denominada "Jerarquía del Conocimiento", "Pirámide DIKW", o "Pirámide del Conocimiento" (figura 3) (86). La pirámide del conocimiento se utiliza para contextualizar los conceptos de datos, información, conocimiento y sabiduría, unos respecto de los otros. Además, la pirámide permite identificar y describir los procesos involucrados en la transformación de una entidad en un nivel inferior (por ejemplo, dato) a una entidad en un nivel superior (por ejemplo, información). Se asume implícitamente que los datos se usan para generar información; la información se usa para generar conocimiento y; el conocimiento se usa para generar sabiduría.

Figura 3. Pirámide del conocimiento



1.4.1.1 Definición de los conceptos de la pirámide del conocimiento

Los conceptos considerados en la pirámide del conocimiento han sido descritos de manera diferente en diversos trabajos aunque la mayoría de las definiciones disponibles coinciden en los siguientes aspectos (87).

- **Dato:** Los datos son productos de la observación y se presentan de una forma no procesada y desorganizada. No tienen significado o valor por sí mismos independientemente del número de datos que tengamos. Esto es debido a que los datos no se presentan en ningún contexto específico y por lo tanto no se pueden interpretar.

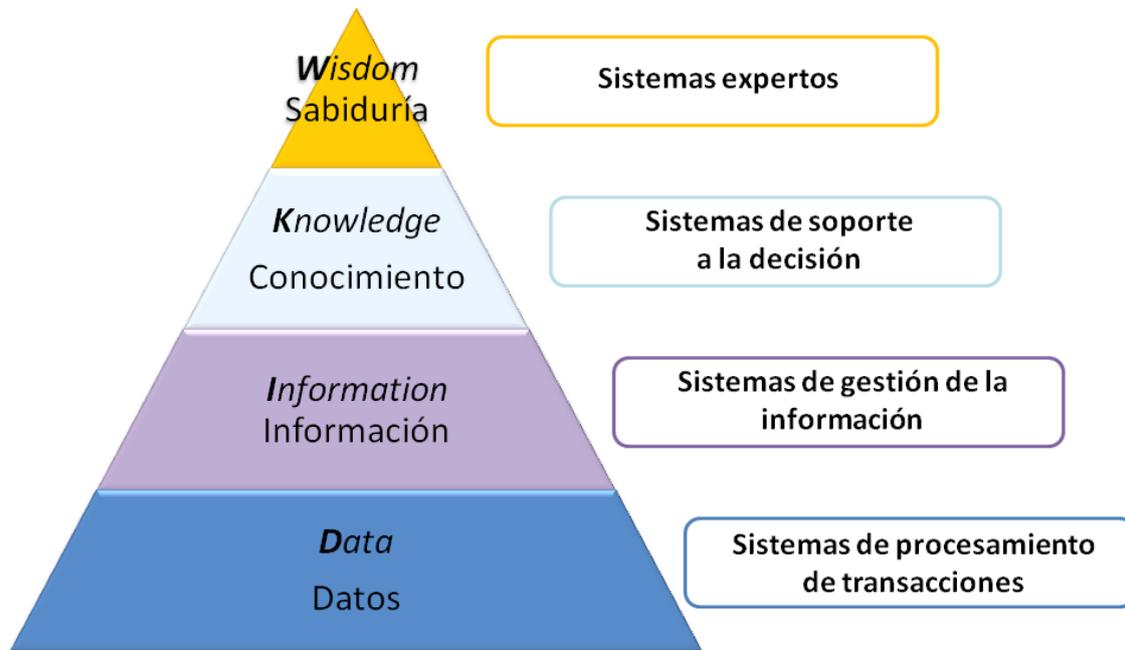
- **Información:** La información son los datos organizados y procesados de acuerdo a un objetivo concreto de forma que adquieren un significado y valor para el receptor que puede interpretarlos correctamente. La información permite reducir la incertidumbre.
- **Conocimiento:** El conocimiento es el modelo que explica la realidad y es necesario para interpretar los datos. El conocimiento depende del entendimiento, de la capacidad y de la experiencia. Es habitual distinguir dos tipos de conocimiento:
 - Conocimiento implícito o tácito: conocimiento desarrollado desde la experiencia, altamente pragmático y específico de una situación, entendido y aplicado subconscientemente y difícil de articular.
 - Conocimiento explícito: conocimiento que puede ser estructurado, almacenado y distribuido en algún tipo de medio, de forma que puede ser transmitidos a otros.
- **Sabiduría:** La sabiduría agrega valor al conocimiento. Es el máximo nivel de abstracción y se basa en principios éticos y de juicio de valor relacionados con el sistema de creencias de un individuo.

1.4.1.2 Pirámide del conocimiento y sistemas de información

La gestión del conocimiento es uno de los aspectos principales a la hora de optimizar el rendimiento de los sistemas de información. Los cuatro niveles de la pirámide del conocimiento pueden desarrollar un papel importante en los sistemas de información. La figura 4 muestra una relación entre los diferentes niveles de la pirámide del conocimiento y las posibles funcionalidades de los sistemas de información.

En el ámbito sanitario, la mayoría de los sistemas de información son capaces de trabajar con los dos primeros niveles, datos e información. Por el contrario, la toma de decisiones sobre qué acciones llevar a cabo sobre un paciente sigue dependiendo en gran medida del conocimiento de los profesionales sanitarios. Con el objetivo de aportar un verdadero valor añadido, el reto que tienen los sistemas de información sanitarios es conseguir incorporar modelos de conocimiento que permitan replicar el razonamiento humano en una máquina y ayudar de esta manera en el soporte a la decisión.

Figura 4. Relación entre los niveles de la pirámide del conocimiento y posibles funcionalidades de los sistemas de información



1.4.2 Modelo de conocimiento y sistemas de soporte a la decisión

Cualquier proceso que implique una toma de decisiones está limitado por la disponibilidad de conocimiento. En el ámbito sanitario, la disponibilidad no es un problema. Contamos con una gran cantidad de información potencialmente útil en la toma de decisiones en cualquiera de las etapas asistenciales. Sin embargo, la mayoría de esta información se describe mediante texto o contenidos multimedia que emplean lenguaje natural. Esta manera de representar información es adecuada para los seres humanos, pero no para las máquinas que requieren que la información esté correctamente representada y organizada para poder interpretarla.

Los modelos de conocimiento permiten identificar y representar el conocimiento de un dominio particular de una manera estructurada y formal. En definitiva, los modelos de conocimiento permiten tener una visión completa e integrada de su contenido y ayudan a entender mejor la realidad del dominio representado facilitando la toma de decisiones.

Muchos sistemas de información han utilizado bases de datos y sistemas basados en reglas como una aproximación para modelar el conocimiento. Sin embargo, modelar el conocimiento de un determinado dominio es un proceso muy complejo. Esta complejidad es aún mayor si el objetivo es modelar información sanitaria debida fundamentalmente a la gran heterogeneidad de datos disponibles y a su variabilidad a lo largo del tiempo. Las características propias de las bases de datos no permiten modelar conocimiento de forma adecuada. Entre los principales motivos destacamos que el conocimiento no es procesable debido a que el modelo de conocimiento está implícito en el diseño de la base de datos. Además, las relaciones que se pueden establecer en las bases de datos son limitadas y es difícil representar jerarquías conceptuales. Por otra parte, los modelos basados en reglas resultan muy costosos de mantener a lo largo del tiempo, sobre todo si el conocimiento es cambiante.

Uno de los principales mecanismos propuestos para representar el conocimiento adecuadamente son las ontologías, definidas en detalle a continuación.

1.4.3 Ontologías

1.4.3.1 Definición formal

La ontología es una rama de la filosofía que se ocupa del estudio del ser y la realidad. Hacia finales del siglo XX y principios del XXI, y especialmente desde que se concibió la Web Semántica, el término ontología se ha empleado cada vez más en el campo de las Ciencias de la Computación.

Existen múltiples definiciones de ontología desde el punto de vista de la ingeniería del conocimiento (88–92). Una de las definiciones más extendidas es la de Gruber et al. 1993 que define una ontología como una especificación explícita y formal de una conceptualización compartida (93).

Esta definición incorpora los siguientes elementos clave:

- **Conceptualización** hace referencia a un modelo abstracto de un fenómeno cualquiera en el que se han identificado los conceptos más relevantes.
- **Explícita** implica que los conceptos que se usan se han definido de forma clara y detallada.
- **Formal** implica que la ontología es procesable por una máquina.

- **Compartida** se refiere a que los conceptos representados en las ontologías han sido consensuados y aceptados por un grupo de personas, especialmente por aquellas que van a emplearla.

En resumen, las ontologías son estructuras semánticas empleadas para representar formalmente y compartir conocimiento sobre un dominio concreto. El modelado de conocimiento de un dominio específico se realiza mediante la creación de una estructura formal que define los conceptos, propiedades y, otras entidades, así como las relaciones que existen entre ellos.

1.4.3.2 Ontologías versus bases de datos

Las ontologías y las bases de datos tienen muchos aspectos en común ya que ambas contienen información expresada en una notación formal (94,95). Ambas pueden ser utilizadas para representar la misma realidad, pero dependiendo de la aplicación es más conveniente emplear una u otra tecnología, o incluso ambas combinadas. El principal rasgo diferencial radica en que las ontologías están enfocadas en la representación del significado mediante la definición de conceptos y las relaciones entre ellos. Por el contrario, las bases de datos están enfocadas, como su propio nombre indica, en la representación de datos, normalmente mediante una estructura tabular que almacena la información organizada en filas y columnas. Ambas formas son válidas para representar información. Sin embargo, para representar el conocimiento de un determinado dominio, las ontologías presentan una serie de ventajas.

En primer lugar, el aspecto más destacado es que las ontologías añaden semántica al modelo, es decir, las ontologías son capaces de capturar el significado de los conceptos dentro de un dominio determinado. Esto es así porque utilizan un lenguaje formal (a través del lenguaje RDF y OWL) y explícito para la definición de los conceptos y la relación entre los mismos.

Esta representación semántica permite una mejor comprensión y facilita el razonamiento sobre el conocimiento del dominio representado.

Otro de los beneficios de agregar semántica a los modelos es dotar a los mismos de una mayor flexibilidad y escalabilidad. La gestión de los cambios y mantenimiento de los datos es más eficiente en las ontologías respecto a las bases de datos (96). El motivo

es que la adición o modificación de nuevos conceptos, así como de sus relaciones puede realizarse sin necesidad de modificar la estructura del modelo.

Por otro lado, y gracias a que el lenguaje empleado (RDF y OWL) es estándar y ampliamente utilizado, las ontologías favorecen la interoperabilidad y la integración de datos con otros sistemas de información. Por el contrario, las bases de datos relacionales suelen tener estructuras propias que dificultan el intercambio e integración de datos.

Por último, destacar que la representación explícita del conocimiento, es decir, la representación clara y precisa de un concepto mediante la definición de sus propiedades, atributos y relaciones con otros conceptos, favorece el razonamiento y la inferencia sobre el conocimiento representado. De esta manera se pueden obtener conclusiones lógicas sin necesidad de añadir otros procedimientos de razonamiento adicionales.

En definitiva, las ontologías permiten una representación semántica de un determinado dominio, favoreciendo la comprensión del dominio representado, la flexibilidad y escalabilidad del sistema, la interoperabilidad y el razonamiento o inferencia sobre el conocimiento modelado.

Por todos estos motivos las ontologías se han utilizado en diferentes ámbitos para mejorar la interoperabilidad entre sistemas, la recuperación de datos o la ingeniería de software.

La tabla 7 muestra las características diferenciales entre SSDC basados en bases de datos y basados en ontologías.

Tabla 7. Características diferenciales entre sistemas de soporte a la decisión clínica basados en bases de datos y basados en ontologías

	Bases de datos	Ontologías
Foco	Datos	Significado
Flexibilidad	-	Capacidad de representar conocimiento complejo
Escalabilidad	-	Eficiente en el manejo de cambios y actualización de contenidos
Interoperabilidad	-	Sintáctica y semántica
Sostenibilidad	Difícil de reutilizar con diferentes propósitos	Fácilmente reutilizables
Tipo de conocimiento	Implícito	Explícito
Trazabilidad	-	Permite trazabilidad de la toma de decisión
Razonamiento	-	Inferencia de nuevo conocimiento

1.4.3.3 Ontologías biomédicas

Por todas las características explicadas anteriormente, en el campo biomédico, las ontologías se han convertido en un método cada vez más frecuente para representar y comunicar conocimiento sobre distintos aspectos (información genética, enfermedades, procesos biomédicos, etc.). Muchas de las ontologías biomédicas desarrolladas están almacenadas en repositorios accesibles para otros investigadores. Uno de los repositorios más reconocidos es Bioportal (97). BioPortal es un repositorio en línea y una plataforma que proporcionar acceso y soporte para más de 1000 (datos actualizados a noviembre 2023) ontologías biomédicas y vocabularios controlados. Está mantenido por el Centro Nacional para Ontologías Biomédicas (NCBO, por sus siglas en inglés).

Las ontologías biomédicas se han empleado con múltiples fines y actualmente se consideran piezas clave en el desarrollo de aplicaciones informáticas destacando su uso como base de conocimiento para el soporte de decisiones clínicas, en la gestión

terminológica y en la interoperabilidad e integración de sistemas (98–100). En el apartado siguiente se describe la experiencia disponible en el uso de ontologías como base de conocimiento de los SSDC.

1.4.3.4 SSDC que emplean ontologías como base de conocimiento

Existen diferentes experiencias que han usado ontologías como modelo de conocimiento de un SSDC. Recientemente Haendel et al. consideraban las ontologías la herramienta adecuada para analizar los datos de los pacientes y mejorar la toma de decisiones clínicas en base a los mismos (101).

En el 2020, Dissanayake et al. publicaron una revisión sistemática con el objetivo de evaluar el uso de ontologías que replican el razonamiento clínico en la toma de decisiones diagnósticas o terapéuticas (102).

Concluyeron que, aunque existen muchas ontologías clínicas, solo 38 estudios han utilizado las ontologías como base de conocimiento de un SSDC. En la revisión, se describe para cada uno de estos SSDC, el dominio médico representado, los métodos computacionales empleados, y características propias de las ontologías como los conceptos representados y sus propiedades. Además, realizan un análisis de la calidad extrínseca (usabilidad) e intrínseca de las ontologías, considerando como calidad intrínseca aspectos relacionados con la precisión, claridad, consistencia o escalabilidad entre otros factores.

Posteriormente, en el 2023 Jing et al. también publican una revisión sistemática centrada en SSDC que emplean ontologías. En este caso, se identifican 81 trabajos publicados (103). De manera similar a la revisión sistemática previa, los aspectos principales analizados fueron la aplicación de los SSDC, formato de las reglas, y la autoría, manejo y función de las ontologías.

De ambas revisiones sistemáticas se deduce que la mayor parte de las ontologías empleadas como base conocimiento de SSDC son específicas de ciertas patologías o procesos, como por ejemplo el manejo de la enfermedad crónica (104), el cáncer (105), o la terapia antibiótica (106) entre otras. Esto supone una representación parcial del conocimiento clínico utilizado por los profesionales sanitarios y por tanto una limitación de su aplicabilidad en todo el dominio médico.

También se revela que las fuentes de datos empleadas en el desarrollo de las ontologías son variadas y que actualmente no existe ningún documento ni formato estándar como punto de partida.

Por último, la mayor parte de los estudios describen SSDC basados en ontologías que se han empleado en entornos controlados pudiendo variar sus resultados de eficacia en un entorno clínico real (107).

En cualquier caso, no todos los SSDC basados en ontologías incluidos en ambas revisiones están orientados al medicamento. La mayoría de los SSDC están orientados al soporte en el diagnóstico o seguimiento de determinadas patologías.

A partir de los resultados de estas dos revisiones sistemáticas y de una búsqueda manual de referencias cruzadas, se identificaron los trabajos que describiesen SSDC basados en ontologías y cuyo propósito estuviese relacionado de alguna manera con la medicación. En total se identificaron 29 publicaciones.

La tabla 8 describe para cada una de estas publicaciones, los autores, el año de publicación, el dominio representado en las ontologías, el propósito final del SSDC y el estado de desarrollo.

Todos los trabajos identificados son del año 2000 o posteriores.

Atendiendo al dominio representado, la mayoría de las ontologías (n=18) representan conocimiento dirigido a mejorar la adecuación del tratamiento en patologías concretas, siendo las enfermedades crónicas las más habituales (n=13).

Respecto a las patologías representadas, la mayor parte de los SSDC están dirigidos al manejo farmacoterapéutico del paciente con diabetes (n=5), trastorno cardíaco (n=5) o proceso oncológico (n=3). Otros dos trabajos están orientados al manejo del paciente crónico en general. El resto de las patologías identificadas son el asma, la anemia y la patología bucal.

El resto de los trabajos (n=12) describen SSDC basados en ontologías que pretenden mejorar la seguridad del medicamento sin estar específicamente orientados a una patología en concreto.

Si se analizan estos trabajos, la mayoría están dirigidos al uso adecuado de antibióticos (n=4) y a la detección de AAM (n=4). El resto de los estudios son dirigidos a la detección de interacciones medicamentosas, el cálculo de la complejidad farmacoterapéutica y el uso seguro de la medicación de alto riesgo prescrita al alta.

El otro aspecto importante a considerar es el estado de desarrollo de los mismos. De los 29 trabajos identificados, la mayor parte (n=16) son prototipos. El estado de implementación de los 12 estudios que están en producción es variable. Siete estudios describen que los SSDC basados en ontologías están plenamente operativos e

integrados con los sistemas de información, aunque uno de los estudios no incluye detalles. Cuatro SSDC han sido testeados en producción, pero no se han implementado en práctica clínica habitual. Los dos SSDC restantes están en producción, pero la integración con el sistema de información no es total y la entrada de datos clínicos del paciente es manual.

Tabla 8. Características de los sistemas de soporte a la decisión clínica relacionados con la medicación que emplean ontologías

Autores	Año	Dominio representado	Propósito del SSDC	Estado de desarrollo
Riesco AM et al. (108)	2000	Oncología	Recomendar terapia idónea en el ámbito de la oncología considerando la calidad de vida y preferencias del paciente	Prototipo
De Clercq PA et al. (109)	2000	Interacciones y contraindicaciones	Alertar si presencia de interacciones o contraindicaciones de fármacos potencialmente útiles en medicina intensiva, medicina de familia y psiquiatría	En producción. UCI (20 camas) Hospital Catharina, Eindhoven, Países Bajos
Wilk S et al. (110)	2010	Asma	Dar soporte en el diagnóstico y tratamiento de las exacerbaciones en pacientes asmáticos pediátricos	Testeado en un entorno simulado Testeado en producción en el Hospital CHEO en Ottawa, Canada
Adnan et al. (111)	2010	Medicación de alto riesgo	Dar recomendaciones a los pacientes para un uso seguro de la medicación de alto riesgo prescrita al alta	Prototipo
Cao F et al. (112)	2011	Interacciones y acontecimientos adversos asociados a los fármacos	Identificar acontecimientos adversos producidos por la medicación	En producción en el Hospital Gachon Gil. Corea del Sur
Riaño D et al. (113)	2012	Manejo de pacientes crónicos domiciliarios	Detectar diagnósticos erróneos y comorbilidades no identificadas, generar acciones preventivas	Testeado en producción en Italia en los siete centros participantes en el proyecto K4CARE

Bright TJ et al. (107)	2012	Antibioterapia	Alertar si prescripción inadecuada de antibióticos	Prototipo
Koutkias V et al. (114)	2012	Acontecimientos adversos asociados a los fármacos	Prevenir acontecimientos adversos producidos por la medicación	En evaluación en escenarios clínicos reales.
Grando A et al. (115,116)	2012 2013	Caso de uso 1: Complejidad terapéutica de los medicamentos Caso de uso 2: Guías de práctica clínica para el manejo de la enfermedad pulmonar crónica obstructiva, diabetes tipo 2, osteoporosis, hipertensión, osteoartritis, y otras terapias preventivas	Caso de uso 1: Calcular la complejidad terapéutica de un tratamiento. Caso de uso 2: Evaluar si el tratamiento prescrito es eficaz y seguro de acuerdo al contenido de las guías de práctica clínica.	Prototipo
Omaish et al.(117)	2012	Síndrome coronario agudo	Dar soporte en el tratamiento de pacientes con síndrome coronario agudo que acuden a Urgencias	Prototipo

Martínez-Romero et al.(118)	2013	Trastornos cardíacos en pacientes en cuidados intensivos	Dar soporte en la supervisión y tratamiento de pacientes ingresados en cuidados intensivos con trastornos cardíacos	Producción
Yao W et al.(119)	2013	Insuficiencia cardíaca (reutilizan la ontología <i>HF_ontology</i>)	Establecer recomendaciones diagnósticas y terapéuticas en el flujo de trabajo	Prototipo
Yilmaz Ö et al.(120)	2013	Patología dental	Dar soporte en el diagnóstico y tratamiento de la patología dental	Prototipo
Bau CT et al.(121)	2014	Diabetes tipo 2	Dar soporte en el diagnóstico y tratamiento de la diabetes tipo 2 en pacientes quirúrgicos	Prototipo
Shen Y et al.(122)	2015	Cáncer gástrico	Dar soporte en el diagnóstico, pronóstico, tratamiento y monitorización del cáncer gástrico.	Prototipo
Abidi SR et al.(123)	2016	Fibrilación auricular	Dar soporte en el tratamiento anticoagulante en pacientes con fibrilación auricular	En producción. Integrado en sistema IMPACT-AF y acceso web.
Alsomali at al. (124)	2016	Reacciones adversas a penicilina	Evitar reacciones adversas por alergia a la penicilina	Prototipo
Zhang YF et al. (125)	2016	Diabetes tipo 2	Dar soporte en el diagnóstico y tratamiento de la diabetes tipo 2	Prototipo

Shang Y et al.(126)	2017	Diabetes tipo 2	Dar soporte en el manejo de pacientes con diabetes tipo 2	En producción
Chen RC et al.(127)	2017	Diabetes tipo 2	Dar soporte en el manejo de pacientes con diabetes tipo 2 de acuerdo a niveles de HbA1c	Prototipo
Abidi S. (128)	2017	Insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular	Dar soporte en el manejo de pacientes con insuficiencia cardíaca y/o fibrilación auricular	En producción. No integra los datos del paciente. Es necesario introducirlos manualmente
Shen Y et al.(106)	2018	Antibióterapia	Dar soporte a los pacientes en el autodiagnóstico de enfermedades infecciosas y tratamiento antibiótico	Prototipo
Séroussi B et al. (129)	2018	Cáncer de mama	Dar soporte en el manejo de los pacientes con cáncer de mama	En producción. No integra los datos del paciente. Es necesario introducirlos manualmente
Souissi SB et al. (130)	2019	Antibióterapia	Dar soporte en la elección de antibióterapia	En producción en un hospital de Bélgica (Epicura Hospital).
El-Sappagh et al. (83)	2019	Diabetes tipo 1	Dar soporte en el manejo de pacientes con diabetes tipo 1	En producción.

Lamy JB et al. (131)	2020	Antibioterapia	Dar soporte en la elección de antibioterapia	Prototipo
Ertugrul DC et al. (132)	2021	Anemia	Dar soporte en el manejo y tratamiento de los pacientes con anemia por déficit de hierro	Prototipo
Roman-Villaran E et al. (133)	2022	Manejo del paciente crónico complejo	Dar soporte en el manejo de paciente con fibrilación auricular tratados con anticoagulación	Prototipo. Validado con datos de un caso de uso retrospectivamente.
Natsiavas P et al. (134)	2024	Reacciones adversas e interacciones	Facilitar la prevención de reacciones adversas a medicamentos e interacciones entre medicamentos	Testeado en producción en tres hospitales de Grecia

1.5 JUSTIFICACIÓN

Tal y como muestran los datos epidemiológicos disponibles, la seguridad del paciente en el uso del medicamento es un aspecto no resuelto. Los errores de medicación pueden tener lugar en cualquier ámbito de atención sanitaria, siendo el ámbito hospitalario el de mayor riesgo debido a su mayor complejidad. Esta complejidad está motivada no solo por el tipo de actividades y la cantidad de profesional implicados, sino también porque el circuito de utilización del medicamento implica múltiples etapas. De todas las etapas, se ha descrito que los errores de medicación se producen más frecuentemente durante las etapas de prescripción y administración de medicamentos.

Tradicionalmente el abordaje de la seguridad en el uso del medicamento tenía una perspectiva centrada en la persona. Sin embargo, en la actualidad se considera una perspectiva centrada en el sistema. Es decir, los errores humanos no son contemplados como la causa del error de medicación, sino como la consecuencia de los defectos del sistema. Con esta perspectiva, múltiples organizaciones han publicado prácticas de prevención de errores de medicación muy variadas.

Debido a los avances en el desarrollo de nuevas tecnologías y a la mejora de los sistemas de información, las intervenciones de carácter tecnológico han cobrado especial interés en los últimos años. De todas las intervenciones tecnológicas, los sistemas de prescripción electrónica asistida combinados con un SSDC son la tecnología que mayor evidencia científica ha demostrado en la mejora de la seguridad en el uso de los medicamentos.

La aplicación de los SSDC en el ámbito de la medicina ha sido muy variada, habiéndose empleado ampliamente con el objetivo de reducir los errores de medicación en cualquiera de las etapas del circuito del medicamento. A pesar de los resultados beneficiosos mostrados por los SSDC, la literatura muestra una limitada aceptación del uso de los SSDC por parte de los profesionales sanitarios.

Aunque existen múltiples factores que condicionan el éxito de un SSDC, la calidad de la base de conocimiento que emplean para emitir alertas o recomendaciones es un factor clave para evitar la denominada “fatiga por alertas” y que puede estar motivada por la falta de relevancia, concisión o fiabilidad de las mismas.

La mayor parte de los SSDC emplean bases de datos relacionales para representar el conocimiento. Sin embargo, modelar información sanitaria es un proceso muy complejo debido a la gran heterogeneidad de datos disponibles y a su variabilidad a lo largo del

tiempo. Las características propias de las bases de datos no permiten modelar conocimiento de forma adecuada.

Desde el punto de vista de la ingeniería del conocimiento, las ontologías permiten representar el conocimiento de un dominio particular de una manera explícita y formal, valiéndose de la representación conceptos y otras entidades, así como de las relaciones que existen entre ellos. Por este motivo las ontologías permiten tener una visión completa e integrada del conocimiento del dominio y ayudan a entender mejor la realidad del dominio representado facilitando la toma de decisiones, además de facilitar la interoperabilidad con otros sistemas de información.

Las ontologías, entre otras muchas aplicaciones, pueden ser empleadas como base de conocimiento de un SSDC. De hecho, ya existen SSDC basados en ontologías dirigidos a dar soporte en diferentes procesos del ámbito sanitario. La mayoría de estos SSDC son específicos de alguna patología o proceso concreto. Además, la mayor parte de ellos, son prototipos que no han llegado a implementarse en un escenario real. No hay constancia de que exista ningún SSDC basado en ontologías que tenga como propósito mejorar la seguridad del paciente en el uso del medicamento desde una perspectiva global.

En base a lo anterior, se considera necesario el diseño, desarrollo e implementación de un SSDC que emplee un modelo de conocimiento basado en ontologías y que permita mejorar la adecuación del tratamiento farmacológico y la seguridad del paciente en el uso de los medicamentos.

1.6 ÁMBITO DEL ESTUDIO

El Hospital Clínic de Barcelona (HCB) es un hospital universitario fundado en 1906 que pertenece a la red de hospitales públicos de Cataluña.

El hospital funciona como hospital comunitario y es el principal proveedor público de su distrito en Barcelona, con una población de 540000 habitantes.

Para garantizar la continuidad asistencial y la prestación integral de los servicios sanitarios, el HCB participa en la gestión de los centros de Atención Primaria, desarrolla actividades de salud mental y construye alianzas con otros centros para satisfacer las necesidades sociales y sanitarias de los pacientes.

El hospital tiene una larga tradición de investigación y es reconocido como una institución de referencia, tanto a nivel nacional como internacional.

La implantación de registros de salud electrónicos en el HCB tiene una larga trayectoria, desde 1984. El HCB cuenta con un registro electrónico de pacientes desarrollado íntegramente en un sistema ERP-EPR basado en SAP Health Solution®.

Los servidores que ejecutan SAP® están organizados en tres entornos diferentes dependiendo de su funcionalidad: tareas de desarrollo, entorno de pruebas para aseguramiento de la calidad (SAP-QAS®) y entorno de producción (SAP-SFI®).

Esta solución cubre todas las líneas de negocio hospitalarias y los principales procesos clínicos: gestión de pacientes, planificación, documentación clínica, codificación de diagnósticos, cirugía, solicitud de servicios y sistema de prescripción electrónica. Además, destaca la disposición de un sistema que asegura el intercambio de información clínica sobre pacientes entre Atención Primaria y Especializada en tiempo real permitiendo la conexión entre diferentes proveedores de atención médica.

El presente proyecto ha sido liderado conjuntamente por el Servicio de Farmacia y por el Servicio de Informática Clínica.

1.6.1 Servicio de Farmacia

La misión del servicio de Farmacia es añadir valor al proceso asistencial, a través de una atención orientada al paciente, que garantice una farmacoterapia eficaz, eficiente, integral, segura, equitativa y de calidad, basada en los conocimientos científico-técnicos y co-responsabilidad con el equipo multidisciplinar. Esta misión se lleva a cabo en el ámbito de la integración en los equipos asistenciales responsables del paciente, la cooperación y en el marco de una política farmacéutica territorial y/o alianzas estratégicas.

Es un servicio innovador que trata de desarrollar e implementar nuevas tecnologías para mejorar la farmacoterapia relacionada con la seguridad del paciente. La innovación se centra en equipos basados en automatización y robótica y sistemas de soporte a la decisión clínica.

1.6.1.1 Circuito del medicamento en el Hospital Clínic de Barcelona

El sistema de información del Servicio de Farmacia está integrado con el registro electrónico del paciente, y cubre todas las etapas del circuito del medicamento, destacando las descritas a continuación.

- **Prescripción electrónica asistida**

La prescripción electrónica asistida permite prescribir el tratamiento directamente en un programa informático a través de un dispositivo electrónico evitándose el proceso de transcripción.

Existen diferentes entornos desde los que se puede realizar la prescripción: Hospitalización; Hospital domiciliario; Urgencias; Hospital de día; Quirófano; Consultas externas y Alta.

Cada uno de estos entornos presenta unas características diferenciales. Sin embargo, todos ellos contienen un conjunto mínimo básico de datos para poder realizar la prescripción: principio activo o código nacional (al alta o desde consultas externas), dosis, unidad de dosis, vía de administración, pauta “si precisa”, fecha de inicio y fin.

En función del medicamento o fármaco seleccionado, el sistema de prescripción aporta o solicita más información, especialmente en el alta hospitalaria o en consultas externas. Por ejemplo, indicación de narcótico, psicótropo, especialidad genérica, biosimilar, requerimiento de informar diagnóstico o requerimiento de visado.

- **Validación**

Una las activades más relevantes desarrolladas desde el Servicio de Farmacia es el proceso de validación de la prescripción. En la validación, los farmacéuticos evalúan la adecuación del tratamiento farmacológico en función de las características clínicas del paciente y resuelven la aceptación o rechazo de la prescripción para su posterior administración. En caso de identificar problemas relacionados con los medicamentos, los farmacéuticos son responsables de comunicarlos y resolverlos juntamente con el médico prescriptor.

El estado de validación de una prescripción se resuelve mediante un semáforo de colores, amarillo (prescripción pendiente de validar) y verde (prescripción validada).

La figura 5 muestra una captura del sistema de prescripción electrónica asistida, mostrando el estado de validación (semáforos de color junto a cada medicamento) de la medicación.

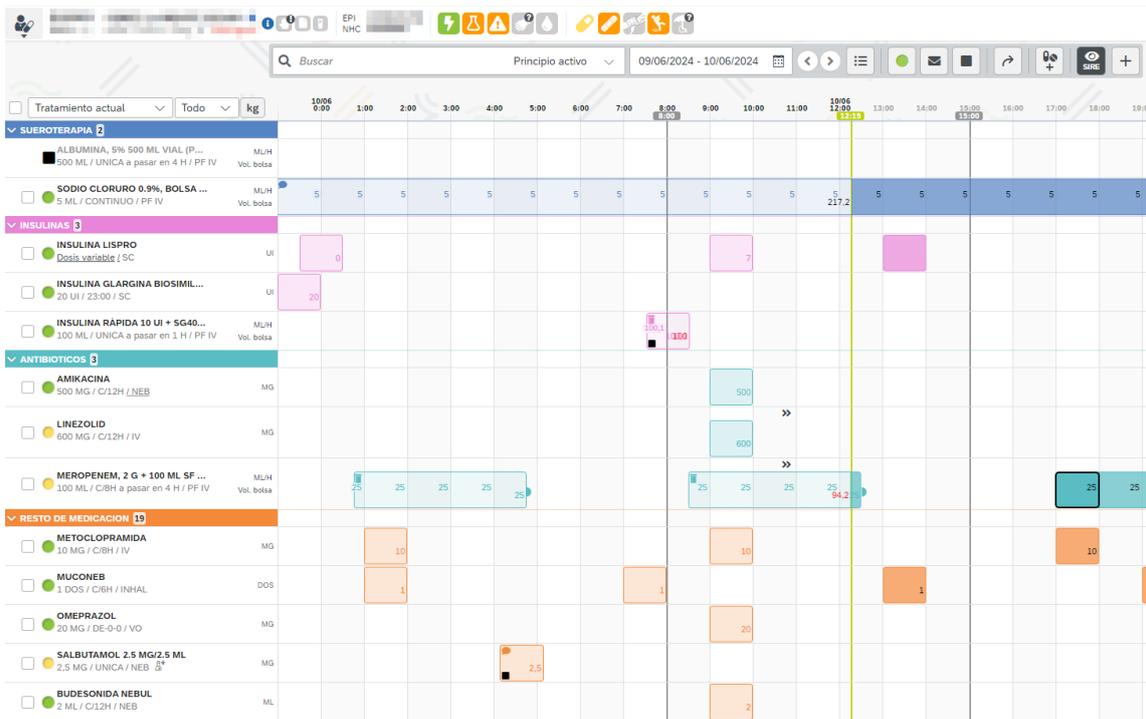
Figura 5. Captura del del sistema de prescripción electrónica asistida

Tratamiento actual	kg	DÍAS	INICIO/FIN	RESTANTES	OBJETIVO TERAPÉUTICO
SUEROTERAPIA					
ALBUMINA, 5% 500 ML VIAL (PPL)		1	09/06/24 09/06/24		
500 ML / UNICA a pasar en 4 H / PF IV					
SODIO CLORURO 0.9%, BOLSA 500 ML		1	09/06/24 08/08/24		
5 MLH / CONTINUO / PF IV					
INSULINAS					
INSULINA LISPRO		1	09/06/24 09/06/25		
Dosis variable / SC					
INSULINA GLARGINA BIOSIMILAR		1	09/06/24 09/06/25		
20 UI / 23:00 / SC					
INSULINA RÁPIDA 10 UI + SG40% / 100 ML (T...		0	10/06/24 10/06/24	0 Tomas	
100 ML / UNICA a pasar en 1 H / PF IV					
ANTIBIÓTICOS					
AMIKACINA		3	07/06/24 14/06/24		
500 MG / C/12H / NEB					
LINEZOLID		3	07/06/24 11/06/24	1 Toma	
600 MG / C/12H / IV					
MEROPENEM, 2 G + 100 ML SF PERF IV EXT...		3	07/06/24 11/06/24	4 Tomas	
100 ML / C/8H a pasar en 4 H / PF IV					
RESTO DE MEDICACIONES					
METOCLOPRAMIDA		3	07/06/24 06/08/24		
10 MG / C/8H / IV					
OMEPRAZOL		16	25/05/24 24/07/24		
20 MG / DE-0-0 / VO					
SALBUTAMOL 2.5 MG/2.5 ML		0	10/06/24 10/06/24	0 Tomas	
2.5 MG / UNICA / NEB					
BUDESONIDA NEBUL		3	07/06/24 06/08/24		
2 ML / C/12H / NEB					
IPRATROPIO NEB		55	16/04/24 15/06/24		
250 MCG / C/8H NEB / NEB					
ACENOCUMAROL 4 MG COMP		14	27/05/24 26/07/24		Hoy 09/06 dar 2mg
2 MG / C/24H / VO					
CLORTALIDONA		2	08/06/24 06/08/24		
50 MG / DE-0-0 / VO					

- **Administración**

La medicación validada se administra por el personal de enfermería. El registro electrónico de administración (eMAR), permite la visualización y anotación de los horarios de administración, así como la anotación de incidencias relacionadas con la misma. La figura 6 muestra una captura del eMAR.

Figura 6. Captura del registro electrónico de administración



Desde cualquiera de los procesos descritos (prescripción, validación y administración), se pueden consultar diferentes fuentes de información que ayudan a garantizar la adecuación del tratamiento farmacológico. A destacar:

- Historia clínica del paciente.
- Registro de constantes vitales.
- Datos de laboratorio: Microbiología, Bioquímica, Hematología, Inmunología.
- Medicación ambulatoria.
- Registro RAM y otros factores de riesgo
- Informes procedentes de otros centros y/o ámbitos a través de la Historia Clínica Compartida de Catalunya.
- Datos administrativos.

Además, existe un campo libre de texto para comunicación médico-farmacéutico-enfermería.

Sin embargo, en el momento de diseñar el presente trabajo, ninguna de las etapas del circuito del medicamento tenía integrado un sistema de soporte a la decisión clínica.

1.6.2 Servicio de Informática Clínica

El Servicio de Informática Clínica examina los aspectos legales, formales y estratégicos de los documentos y registros del proceso asistencial.

Una de las principales misiones del Servicio de Informática Clínica es contribuir a la transformación digital del Hospital en relación a los datos biomédicos, con el objetivo de mejorar la salud de las personas. Para ello, cuenta con un servicio multidisciplinar conformado por especialistas en Informática Clínica, documentalistas clínicos e ingenieros biomédicos de diferentes ramas que colaboran estrechamente con los profesionales sanitarios del HCB con el fin de encontrar la mejor solución informática a los retos asistenciales, de investigación e innovación, docentes y de gestión clínica.

Entre las actividades desarrolladas desde el Servicio de Informática Clínica, destaca su amplia experiencia en la construcción e implantación de sistemas de información en el ámbito clínico, así como la representación informatizada del conocimiento biomédico mediante ontologías. Como resultado, el Servicio de Informática Clínica ha registrado diversos productos (OntoDDB®, OntoCRF®, OntoCR®), actualmente comercializados, que permiten instanciar datos clínicos y su estandarización.

HIPÓTESIS

2. HIPÓTESIS

2.1 HIPÓTESIS GENERAL

La hipótesis general del presente trabajo es que las ontologías pueden emplearse para modelar el conocimiento del dominio del medicamento y ser empleadas como base de conocimiento de un SSDC dirigido a mejorar la adecuación del tratamiento farmacológico y la seguridad del paciente en el uso de los medicamentos.

2.2 HIPÓTESIS ESPECÍFICAS

H1. El empleo de ontologías permite representar el conocimiento del dominio del medicamento de manera semántica, facilitando la comprensión y el razonamiento sobre el conocimiento en el dominio.

H2. El empleo de ontologías ofrece una representación flexible y escalable permitiendo modificar las relaciones entre conceptos sin necesidad de cambiar el resto de la estructura de los datos.

H 3. Las ontologías pueden ser empleadas como base de conocimiento de un SSDC.

H4. La utilización de estándares en el desarrollo de las ontologías permite la interoperabilidad y la integración con otros sistemas de información.

H5. La implementación en el circuito de utilización del medicamento de un SSDC basado en conocimiento sobre el dominio del medicamento permite mejorar la adecuación del tratamiento farmacológico y la seguridad del paciente en el uso de los medicamentos.

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Diseñar, desarrollar e implementar en el circuito de utilización del medicamento de un Hospital de tercer nivel un SSDC que emplee un modelo de conocimiento basado en ontologías para mejorar la adecuación del tratamiento farmacológico y la seguridad del paciente en el uso de los medicamentos.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Para conseguir el objetivo general, se definen los siguientes objetivos específicos.

O1. Crear un modelo de conocimiento del dominio del medicamento basado en ontologías.

- (1.a) Adquisición de conocimiento.
 - Información relativa a la identificación e información técnica de todos los medicamentos autorizados y comercializados por la Agencia Española del Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).
 - Información dirigida a dar soporte a la decisión clínica en un conjunto de casos de uso previamente identificados mediante un Comité Editorial.
- (1.b) Representación del conocimiento mediante ontologías.
 - Representar el conocimiento de forma explícita y formal mediante la definición de los elementos propios de una ontología (clases, propiedades e instancias).

O2. Especificar un SSDC, denominado OntoPharma, que emplee como base de conocimiento las ontologías creadas.

- (2.a) Desarrollar un modelo de integración basado en ontologías que permita representar los conceptos y códigos propios de cualquier sistema de información local y su relación con los códigos propios de OntoPharma.

- (2.b) Especificar una interfaz de programación de aplicaciones (API) que permita a un sistema de información local interrogar a OntoPharma acerca de la adecuación del tratamiento farmacológico de un paciente.
- (2.c) Especificar una interfaz de usuario que muestre las alertas emitidas por OntoPharma y permita la gestión de las mismas.

O3. Contribuir a la implementación de OntoPharma en un hospital de tercer nivel.

- (3.a) Validar el funcionamiento de OntoPharma.
- (3.b) Implementar OntoPharma en un hospital de tercer nivel.
- (3.c) Analizar las alertas generadas por OntoPharma durante la fase piloto en términos de número y tipo de alertas generadas, grado de aceptación y potencial relevancia clínica de las mismas.

3.3 ASUNCIONES, RESTRICCIONES Y CONTRIBUCIONES

A continuación, se describen las asunciones, restricciones y contribuciones generadas del presente trabajo.

3.3.1 Asunciones

A1. El conocimiento modelado en las ontologías procede de diversas fuentes de información. Asumimos que la información contenida en estas fuentes es correcta y es mantenida por terceras partes.

A2. La interfaz de aplicaciones que permite la comunicación entre un sistema de información y las ontologías desarrolladas ha sido elaborada por una empresa tecnológica externa de acuerdo a las especificaciones que se le ha indicado.

3.3.2 Restricciones

R1. Las ontologías desarrolladas están representadas con lenguaje OWL1. La herramienta implementada en el presente trabajo no puede usarse con ontologías que empleen OWL2.

R2. La información técnica de los medicamentos procede del Nomenclátor de prescripción de la AEMPS. El Nomenclátor de prescripción solamente incluye medicamentos autorizados y comercializados en España independientemente de sus condiciones de financiación. Esto implica que los medicamentos utilizados en España, pero de importación extranjera no están representados en OntoPharma y por tanto no se puede definir ningún criterio para el uso seguro de los mismos.

R3. El dominio del medicamento es muy extenso, variable y dinámico. Por este mismo motivo, resulta inviable pretender disponer de toda la información para mejorar la adecuación del tratamiento farmacológico y la seguridad del paciente en el uso de los medicamentos en todos los casos posibles.

R4. Existen códigos del sistema de información local que no disponen de un concepto equivalente representado en OntoPharma.

R5. El grado de implementación de OntoPharma en un Hospital de tercer nivel depende no solamente de la propia herramienta sino también de la política y funcionamiento del propio centro.

3.3.3 Contribuciones

Para conseguir los objetivos propuestos, en este trabajo se han generado las siguientes contribuciones.

C1. *Drugs*, una ontología que modela el conocimiento relacionado con la identificación e información técnica de los medicamentos procedente del Nomenclátor de prescripción de la AEMPS.

C2. *DSS (Decision Support System)*, una ontología que modela el conocimiento dirigido a mejorar la adecuación del tratamiento farmacológico y la seguridad del paciente en el uso de los medicamentos en los casos de uso definidos por un comité editorial establecido.

C3. *Local Pharmacy*, una ontología que representa la relación entre los conceptos empleados en las ontologías *Drugs* y *DSS* y los códigos empleados en otros sistemas de información.

C4. Una interfaz de aplicaciones que permite la comunicación entre un sistema de información y las ontologías mencionada previamente.

C5. OntoPharma, un SSDC basado en conocimiento sobre el dominio del medicamento dirigido a mejorar la adecuación del tratamiento farmacológico y la seguridad del paciente en el uso de los medicamentos.

A modo de resumen, la tabla 9 describe explícitamente la relación entre los objetivos específicos establecidos y las hipótesis, asunciones, restricciones y contribuciones previamente mencionadas.

Tabla 9. Relación entre los objetivos específicos y las hipótesis, asunciones, restricciones y contribuciones

Objetivo	Hipótesis, asunciones, restricciones y contribuciones.
O1. Crear un modelo de conocimiento del dominio del medicamento basado en ontologías	Hipótesis: H1, H2 Asunciones: A1 Restricciones: R1, R2, R3 Contribuciones: C1, C2
O2. Especificar un SSDC, denominado OntoPharma, que emplee como base de conocimiento las ontologías creadas	Hipótesis: H3, H4 Asunciones: A2 Restricciones: R4 Contribuciones: C3, C4
O3. Contribuir a la implementación de OntoPharma en un hospital de tercer nivel	Hipótesis: H5 Asunciones: - Restricciones: R5 Contribuciones: C5

METODOLOGÍA

4. METODOLOGÍA

Se establecen tres capítulos, cada uno de ellos relacionado con uno de los tres objetivos específicos establecidos en el presente trabajo.

- **1º Capítulo.** Creación de un modelo de conocimiento del dominio del medicamento basado en ontologías
- **2º Capítulo.** Especificación de un SSDC basado en ontologías.
- **3º Capítulo.** Implementación de OntoPharma.

Cada capítulo contiene un primer apartado, denominado visión general, que resume de manera genérica las principales acciones llevadas a cabo. Posteriormente, y considerando que el presente trabajo es el resultado de un trabajo multidisciplinar también se describen las tareas realizadas por el doctorando en cada etapa.

4.1. CREACIÓN DE UN MODELO DE CONOCIMIENTO DEL DOMINIO DEL MEDICAMENTO BASADO EN ONTOLOGÍAS

4.1.1 Visión general

En esta sección se da respuesta al primer objetivo específico de este trabajo, crear un modelo de conocimiento del dominio del medicamento basado en ontologías.

Para crear un modelo o base de conocimiento se necesitan a grandes rasgos, dos tipos de acciones. Por un lado, adquirir la información necesaria para dar respuesta al objetivo propuesto y, por otro lado, representar la información constituyendo el modelo o base de conocimiento propiamente dicho.

En el presente trabajo, se ha pretendido que la base de conocimiento generada sirva como base de conocimiento de un SSDC para mejorar la adecuación del tratamiento farmacológico y la seguridad del paciente en el uso de los medicamentos.

Por tanto, la base de conocimiento debía incluir información de los medicamentos que sirviese para este objetivo. Para ello, fue necesario incluir dos tipologías de información diferentes.

- Información relativa a la identificación e información técnica de todos los medicamentos.
- Información específica para mejorar la adecuación del tratamiento farmacológico y la seguridad del paciente en el uso de los medicamentos. Por ejemplo, la dosis máxima diaria de un fármaco.

El ámbito o dominio del medicamento es muy extenso, variable y dinámico. Por este mismo motivo, resulta inviable pretender disponer de toda la información para mejorar la adecuación del tratamiento farmacológico y la seguridad del paciente en el uso de los medicamentos en todos los casos posibles.

En el presente trabajo y con el objetivo de establecer una priorización acerca de qué información representar, se constituyó un comité editorial formado por un equipo multidisciplinar. El comité editorial fue el responsable de definir los denominados “casos de uso”. Los casos de uso son los escenarios en los que el SSDC debe evaluar la adecuación del tratamiento y la seguridad del paciente en el uso de los medicamentos. Concretamente, el comité editorial definió los siguientes siete casos de uso.

- Caso de uso 1. Alerta por superar dosis máxima diaria en adultos.
- Caso de uso 2. Alerta por interacción farmacológica.
- Caso de uso 3. Alerta por ajuste de dosis según función renal.
- Caso de uso 4. Alerta por RAM previa a un principio activo.
- Caso de uso 5. Alertas en el paciente crónico mayor.
- Caso de uso 6. Alertas por riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB).
- Caso de uso 7. Alertas en el paciente neonato.

Los cuatro primeros casos de uso son potencialmente aplicables a cualquier tipo de paciente. Por el contrario, los casos de uso 5, 6 y 7 están orientados a poblaciones específicas.

Una vez definida la información que se deseaba incluir en la base de conocimiento, fue necesario identificar las correspondientes fuentes de información.

En relación a la información relativa a la identificación e información técnica de los medicamentos, la fuente de información empleada fue el Nomenclátor de prescripción de la AEMPS al tratarse de una fuente primaria y de actualización diaria.

En relación a la información específica para mejorar la adecuación del tratamiento farmacológico y la seguridad del paciente en el uso de los medicamentos, no fue posible

identificar una única fuente de información. Para cada caso de uso, se estableció la fuente de información más adecuada en cada situación. Las fuentes de información empleadas para los cuatro primeros casos de uso fueron bases de datos ya existentes, a destacar: el módulo de seguridad del sistema de receta electrónica elaborado por el Servicio Catalán de Salud (CatSalut), la base de datos denominada *ABX Dosage* elaborada por profesionales del Hospital Clínic de Barcelona y el propio Nomenclátor de prescripción. No se identificaron fuentes de información adecuadas para los casos de uso 5, 6 y 7 orientados a poblaciones específicas. Por este motivo, en estos casos se establecieron paneles de expertos en cada ámbito que identificaron la información para mejorar la adecuación del tratamiento farmacológico y la seguridad del paciente en las poblaciones específicas.

Una vez adquirida la información de interés, el siguiente paso fue representarla mediante ontologías para constituir el modelo o base de conocimiento. El diseño, desarrollo y mantenimiento de las ontologías ha sido coordinado por especialistas en Informática Clínica con la colaboración en el modelado del conocimiento de especialistas en Farmacia Hospitalaria. Los elementos empleados en el desarrollo de las ontologías son los habituales, clases, propiedades e instancias. Para editar la ontología se ha empleado el *software* Protégé 3.5 ® y como lenguaje para describir formalmente el significado de los conceptos de la ontología se ha usado el sistema OWL1 (*Ontology Web Language*) creado por el Consorcio *World Wide Web*.

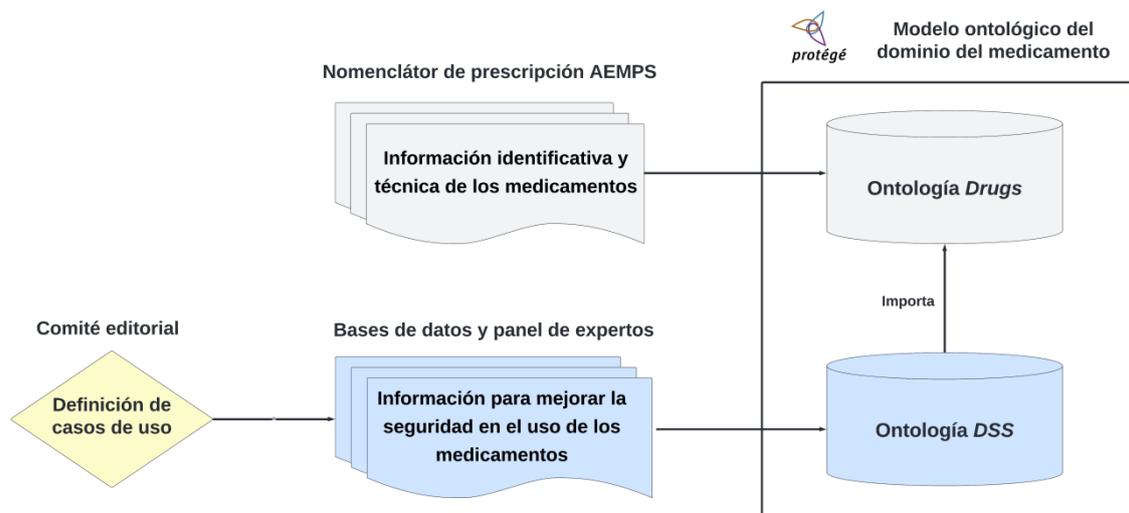
La toma de decisiones durante el desarrollo de las ontologías ha dependido de la aplicación prevista de las ontologías y las extensiones anticipadas. Ante varias alternativas viables se ha escogido la más intuitiva, extensible y fácil de mantener. Otro aspecto importante que ha determinado cómo se representa el conocimiento fue la información disponible. En este sentido, en el presente trabajo se definen las dos etapas (adquirir conocimiento y representarlo) de manera secuencial. Sin embargo, ambas actividades se han realizado de forma paralela. El motivo es que ambas acciones son interdependientes. En ocasiones, el modelo definido para representar el conocimiento mediante ontologías depende del conocimiento disponible (modelo guiado por información). En otras ocasiones, primero se define el modelo de conocimiento de acuerdo con el objetivo que se pretende lograr y posteriormente, se identifican las fuentes de información para instanciarlo (información guiada por modelos).

El resultado final ha sido la construcción de dos ontologías, denominadas *Drugs* y *DSS* (*Decision Support System*). La ontología *Drugs* modela el conocimiento relacionado con la identificación e información técnica de los medicamentos procedente del Nomenclátor de prescripción de la AEMPS. La ontología *DSS* modela el conocimiento dirigido a mejorar la adecuación del tratamiento farmacológico y la seguridad del paciente en el uso de los medicamentos,

En cualquier caso, y debido a que el conocimiento disponible del medicamento es cambiante, las ontologías definidas en este trabajo también lo son. Este diseño iterativo continuará durante todo el ciclo de vida de la ontología.

La figura 7 muestra un resumen de las actividades realizadas para la creación de un modelo de conocimiento del dominio del medicamento basado en ontologías.

Figura 7. Creación de un modelo de conocimiento del dominio del medicamento basado en ontologías



4.1.2 Tareas realizadas por el doctorando

- Identificar y priorizar junto con el resto de los miembros del Comité Editorial, los grupos poblacionales y las áreas de conocimiento científico de mayor relevancia para garantizar el uso seguro del medicamento.

- ☑ Colaborar en la identificación de fuentes de información que contuviesen datos de interés para garantizar la adecuación del tratamiento farmacológico y la seguridad del paciente en el uso de los medicamentos.

- ☑ Participar en el diseño, desarrollo y mantenimiento de las ontologías asesorando en el modelado del conocimiento del dominio del medicamento.

- ☑ Realizar el tratamiento de los datos contenidos en las fuentes de información para instanciarlos en una ontología.

4.1.3 Adquisición de conocimiento relativo a la identificación e información técnica de los medicamentos

4.1.3.1 Fuentes de información empleadas

La AEMPS es un órgano público adscrito al Ministerio de Sanidad, responsable de garantizar a la sociedad, desde la perspectiva de servicio público, la calidad, seguridad, eficacia y correcta información de los medicamentos y productos sanitarios, desde su investigación hasta su utilización, en interés de la protección y promoción de la salud de las personas, de la sanidad animal y el medioambiente. Por este motivo, la fuente de información empleada para obtener los datos relativos a la identificación e información técnica de los medicamentos fue el Nomenclátor de prescripción de la AEMPS.

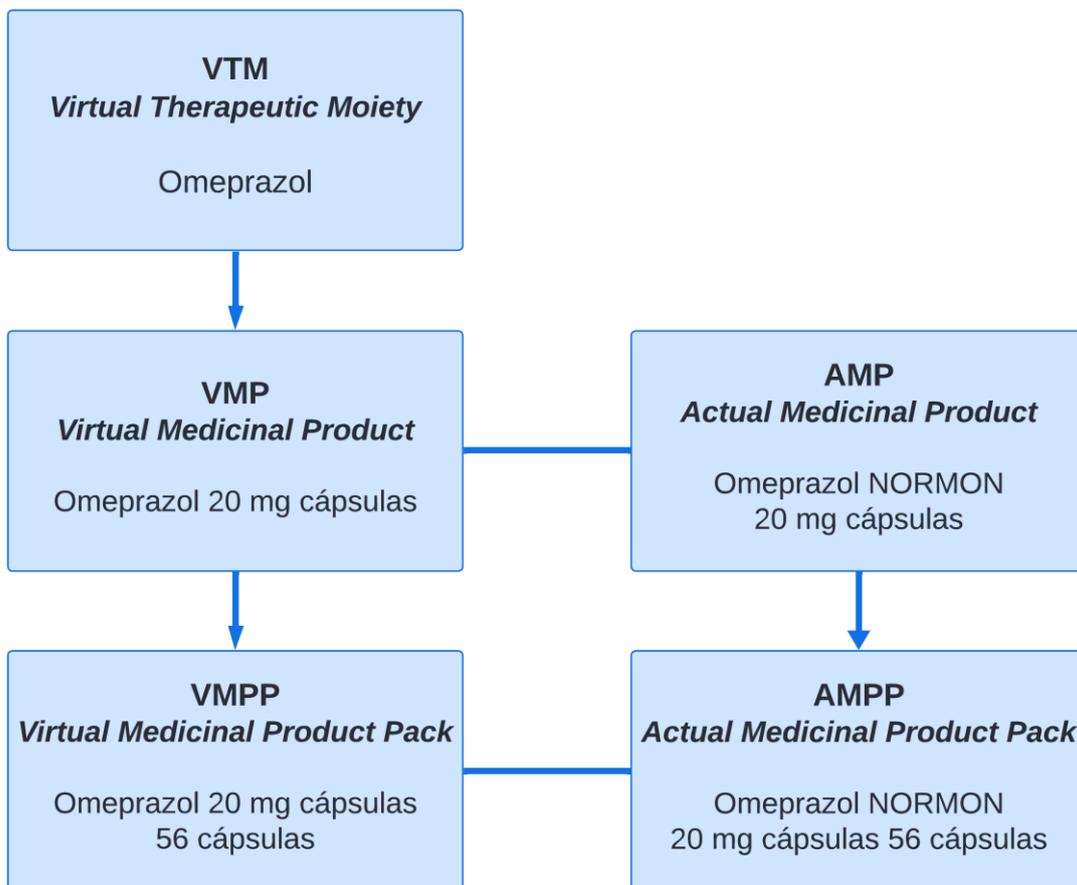
El Nomenclátor de prescripción es una base de datos de medicamentos de actualización diaria diseñada para proporcionar información básica de prescripción a los sistemas de información asistenciales (135).

Contiene información relativa a la identificación e información técnica de todos los medicamentos autorizados y comercializados, financiados y no financiados por la AEMPS.

En el Nomenclátor de prescripción se describen los medicamentos siguiendo el modelo denominado dm+d desarrollado por el Servicio Nacional de Salud del Reino Unido (136). Este modelo consta de cinco clases de conceptos distintos que permiten definir a los medicamentos con diferentes niveles de granularidad.

La figura 8 muestra la relación entre los cinco conceptos. La descripción detallada de estos conceptos se realiza posteriormente en el análisis del contenido del Nomenclátor de prescripción AEMPS.

Figura 8. Modelo dm+d del medicamento



- **Principales fortalezas del Nomenclátor de prescripción**

- Información fiable: la definición y diseño del Nomenclátor de prescripción es responsabilidad de la AEMPS con la colaboración de la Subdirección General de Información Sanitaria e Innovación del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social y de las Comunidades Autónomas. Por tanto, la AEMPS actúa como fuente primaria.
- Información actualizada: el Nomenclátor de prescripción se actualizada diariamente.

- Información accesible: el acceso al Nomenclátor de prescripción es libre, gratuito y sin necesidad de registro previo. Para facilitar la comprensión del contenido del Nomenclátor, la AEMPS publica un documento con la descripción técnica de la estructura y contenido del mismo. Además, junto con el Nomenclátor en formato XML, también se publica un archivo Excel (“Árbol de Medicamentos”) que aporta una visión jerarquizada más sencilla de los campos del Nomenclátor de prescripción. Por otro lado, cabe destacar que la AEMPS proporciona servicios web basados en tecnología REST API para la descarga de la información de los medicamentos. Mediante estos servicios públicos se puede descargar y trabajar con la información de manera personalizada.

-Información estandarizada: el Nomenclátor de prescripción facilita los procesos de implantación de estándares europeos o internacionales mediante la incorporación de criterios que eviten la dispersión terminológica. Entre los estándares incorporados se encuentran las denominaciones de vías de administración o formas farmacéuticas exigidas por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) a nivel europeo y las descripciones clínicas de SNOMED (137) y la clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC) (138).

- **Principales limitaciones del Nomenclátor de prescripción**

- Información incompleta: el Nomenclátor no proporciona información de los medicamentos en investigación ni de los medicamentos extranjeros. Los medicamentos empleados en investigación se utilizan antes de su autorización en España en pacientes que padecen una enfermedad crónica o gravemente debilitante o que se considera pone en peligro su vida y que no pueden ser tratados satisfactoriamente con un medicamento autorizado. Los medicamentos extranjeros son medicamentos autorizados en otros países, pero no autorizados en España.

La principal implicación es que en el caso de que hubiese un error de medicación con alguno de los fármacos de los cuáles no disponemos de información, el SSDC no sería capaz de detectarlo y por lo tanto no se emitiría una alerta. En este caso, es una limitación difícil de abordar. Es posible la inclusión manual de estos medicamentos en la ontología. Sin embargo, las tareas manuales conllevan dificultades en el mantenimiento y actualización de los datos e implican una mayor

posibilidad de error. Es necesario asumir que ningún SSDC puede llegar a sustituir por completo el juicio de un profesional sanitario, sino que son elementos de soporte.

- **Análisis del contenido del Nomenclátor de prescripción AEMPS**

El diseño de las ontologías está condicionado por las fuentes de información disponibles. Por este motivo, fue necesario analizar el contenido del Nomenclátor de prescripción, detallado a continuación.

El Nomenclátor de prescripción contiene los siguientes ficheros:

- Diccionario de códigos ATC

Contiene la clasificación ATC. La clasificación ATC es un sistema de codificación de sustancias farmacéuticas y medicamentos elaborado y mantenido por la OMS (138). Los medicamentos se clasifican en cinco niveles en función del sistema u órgano efector, el efecto farmacológico, las indicaciones terapéuticas y la estructura química de un fármaco (tabla 10).

Tabla 10. Estructura del sistema de clasificación ATC

Nivel	Significado	Representación	Ejemplo
1º	Grupo anatómico. Órgano o sistema en el cual actúa el fármaco	Letra del alfabeto	Tracto alimentario y metabolismo (A)
2º	Subgrupo terapéutico	Número de dos cifras	Fármacos usados en diabetes (A10)
3º	Subgrupo terapéutico o farmacológico	Letra del alfabeto	Fármacos hipoglucemiantes excluyendo insulinas (A10B)
4º	Subgrupo terapéutico, farmacológico o químico	Letra del alfabeto	Biguanidas (A10BA)
5º	Nombre del principio activo o de la asociación farmacológica	Número de dos cifras	Metformina (A10BA02)

- Diccionario de envases

Contiene la relación de los tipos de envase y sus códigos asociados.

- Diccionario de excipientes declaración obligatoria

Contiene la relación de los excipientes de declaración obligatoria y sus códigos asociados. Se consideran excipientes de declaración obligatoria aquellos cuyo conocimiento resulta necesario para una correcta administración y uso del medicamento.

- Diccionario de la forma farmacéutica EDQM

Contiene la relación de las formas farmacéuticas y sus códigos asociados. Las formas farmacéuticas están designadas utilizando los términos normalizados publicados por la Dirección Europea para la Calidad de los Medicamentos (*European Directorate for the Quality of Medicines*, EDQM) del Consejo de Europa. Este diccionario también incluye el código de forma farmacéutica simplificada con el que se asocia cada forma farmacéutica EDQM.

- Diccionario de la forma farmacéutica simplificada

Contiene la relación de las formas farmacéuticas simplificadas y sus códigos asociados.

- Diccionario de laboratorios

Contiene el nombre y datos administrativos de los laboratorios.

- Diccionario de los principios activos

Contiene la relación del nombre de las sustancias activas y sus códigos asociados. En caso de ser sustancias psicotropas o estupefacientes se indica el listado al que pertenecen.

- Diccionario de la situación de registro

Contiene la relación de las situaciones de registro y sus códigos asociados.

- Diccionario de la unidad contenido

Contiene la relación de las unidades de contenidos y sus códigos asociados.

- Diccionario vías administración

Contiene la relación de las vías de administración y sus códigos asociados. Las vías de administración están designadas utilizando los términos normalizados publicados por la EDQM.

- Diccionario de la "Descripción Clínica de la Sustancia Activa" (DCSA)

Contiene el código y descripción del "*Virtual Therapeutic Moiety*" (VTM) o de su "descripción clínica de sustancia/s activa/s" (DCSA). Define el medicamento a partir de sus principios activos. Se utiliza para definir cada medicamento a un nivel superior de máxima agrupación, sin tener en cuenta forma farmacéutica ni dosis. Los códigos empleados son códigos SNOMED.

- Diccionario de la "Descripción Clínica del Producto" (DCP)

Contiene el código y descripción del "*Virtual Medicinal Product*" (VMP) o de su "descripción clínica del producto" (DCP). Define el medicamento a partir de sus principios activos, dosis, unidad de dosis y forma farmacéutica simplificada. Se utiliza para definir cada medicamento. Los códigos empleados son códigos SNOMED.

- Diccionario de la " Descripción Clínica del Producto con Formato" (DCPF)

Contiene el código y descripción del "*Virtual Medicinal Product Package*" (VMPP) o de su "descripción clínica del producto con formato" (DCPF). Define el medicamento a partir de su VMP y el tamaño del envase. Se utiliza para definir cada presentación farmacéutica. Los códigos empleados son códigos SNOMED.

- Fichero prescripción

Contiene los datos de cada código nacional y sus datos farmacéuticos vinculados, destacando los siguientes:

- Nombre comercial del medicamento y de la presentación del medicamento.
- Código VTM, VMP y VMPP.
- Descripción según recomendaciones QRD (*Quality Review of Documents group, European Medicines Agency*) de la dosis del medicamento.
- Código de la forma farmacéutica según EDQM y de la forma farmacéutica simplificada.
- Código del envase.
- Número de unidades de contenido presentes en el envase de la presentación del medicamento.
- Unidad de contenido de la presentación farmacéutica. La unidad de contenido es la entidad donde se encuentra una unidad de dosis de medicamento.
- Indicador de si el medicamento está compuesto por alguna sustancia psicotrópica, conforme a la Convención sobre Sustancia Psicotrópicas de 1971 (Lista verde) y listado de sustancias psicotrópicas a la que pertenece el principio activo del medicamento.

- Indicador de si el medicamento está compuesto por alguna sustancia estupefaciente conforme a la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes y el Protocolo de 25 de marzo de 1972 de Modificación de la Convención Única (Lista amarilla) y listado de sustancias estupefacientes a la que pertenece el principio activo del medicamento.
- Indicador de si el medicamento afecta a la conducción (Real Decreto 1345/2007).
- Indicador de si el medicamento está sujeto a seguimiento adicional y por tanto lleva triángulo negro (Directiva 2010/84/UE y Reglamento 1235/2010 del Parlamento Europeo).
- Enlace web a la ficha técnica y al prospecto.
- Indicador de medicamento sujeto a prescripción médica para su dispensación por un farmacéutico o bajo su supervisión.
- Indicador de medicamento genérico (Real Decreto 1345/2007).
- Indicador de medicamento sustituible o no (Orden Ministerial SCO/2874/2007).
- Indicador de si la presentación (código nacional) corresponde a un envase clínico.
- Indicador de medicamento de uso hospitalario.
- Indicador de medicamento de diagnóstico hospitalario.
- Indicador de medicamento huérfano (Reglamento (CE) n° 141/2000).
- Indicador de medicamento a base de plantas (Real Decreto 1345/2007).
- Indicador de medicamento biosimilar (Real Decreto 1345/2007).
- Código del laboratorio titular de la autorización del medicamento.
- Código del laboratorio comercializador del medicamento.
- Fecha de autorización del medicamento.
- Indicador de si se ha solicitado el estado de comercialización de la presentación.
- Fecha de la solicitud de comercialización de cada presentación del medicamento.
- Código de la situación de registro del medicamento y de la presentación del medicamento.
- Fecha de último cambio de situación de registro del medicamento.
- Fecha de la situación de registro de la presentación del medicamento.
- Códigos nacionales anteriores, relacionados a este código nacional.
- Indicador de si el medicamento contiene excipientes de declaración obligatoria y sus códigos.
- Número de principios activos que contiene el medicamento y sus códigos.
- Valor numérico y unidad de medida de la dosis de principio activo
- Valor numérico y unidad de medida de la unidad que contiene la dosis de principio activo.

- Valor numérico y unidad de medida del contenido de la unidad de composición.
- Valor numérico y unidad de medida del contenido de la unidad de administración.
- Código de la(s) vía(s) de administración EDQM.
- Nota de seguridad relacionada con cada medicamento publicadas por la AEMPS: código identificativo, asunto, fecha y enlace a la página web en la que se publica.
- Código ATC del medicamento.
- Tipificación teratogénica referenciada a la *Food and Drug Administration* (FDA).
- Indicador de medicamento autorizado como Importación paralela.
- Indicador de medicamento radiofármaco.
- Código GTIN (*Global Trade Item Number*) utilizado para la codificación del identificador único necesario para los medicamentos en cuyos envases deben figurar dispositivos de seguridad (Reglamento delegado (UE) 2016/161 de la Comisión Europea).
- Enlace web a la imagen del envase, forma farmacéutica y/o acondicionamiento primario del medicamento.

4.1.4 Adquisición de conocimiento del medicamento dirigido a dar soporte a la decisión clínica

4.1.4.1 Comité editorial

El dominio del medicamento es un dominio extenso, muy variable y dinámico. Por este mismo motivo, resulta inviable pretender representar todo el conocimiento necesario para el uso seguro de los medicamentos. Con el objetivo de establecer una priorización del conocimiento a representar se constituyó un comité editorial.

El comité editorial es una estructura de participación clave para el desarrollo del proyecto OntoPharma. Está constituido por un equipo multidisciplinar de miembros permanentes o temporales, que aportan su conocimiento y experiencia con el fin de llevar a cabo las funciones detalladas a continuación:

- **Funciones de los miembros permanentes**

- Identificar y priorizar los grupos poblacionales y las áreas de conocimiento científico de mayor relevancia para garantizar la seguridad del paciente en el uso de los medicamentos.

- Para cada grupo poblacional o área de conocimiento seleccionada, identificar un grupo de profesionales sanitarios expertos en dicho ámbito (miembros temporales del comité editorial).
- Realizar un seguimiento del cumplimiento de los objetivos establecidos para los miembros temporales del comité editorial.
- Divulgación del contenido disponible en OntoPharma y sus correspondientes actualizaciones.

La composición del comité editorial permanente se muestra en la tabla 11.

Tabla 11. Miembros del comité editorial permanente

Miembros del comité editorial permanente
Roser Cadena. Dirección de Calidad y Seguridad Clínica. Hospital Clínic Barcelona.
Elena Calvo. Área del Medicamento. Hospital Clínic Barcelona.
Concepción Camacho. Área del Medicamento. Hospital Clínic Barcelona.
Carles Codina. Área del Medicamento. Hospital Clínic Barcelona.
Faust Feu. Dirección de Calidad y Seguridad Clínica. Hospital Clínic Barcelona.
Sonia Jiménez. Urgencias. Hospital Clínic Barcelona.
Ester López. Área del Medicamento. Hospital Clínic Barcelona.
Raimundo Lozano. Unidad de Informática Médica. Hospital Clínic Barcelona.
Joaquín Sáez. Área del Medicamento. Hospital Clínic Barcelona.

- **Funciones de los miembros temporales.**

- Identificar en su correspondiente área de experiencia el conocimiento científico de potencial utilidad para garantizar la seguridad del paciente en el uso de los medicamentos.
- Aportar documentación/bibliografía que respalde el conocimiento científico identificado de interés.

- Colaborar con el Servicio de Informática Clínica y el Servicio de Farmacia para que el conocimiento científico seleccionado esté correctamente representado en OntoPharma.
- Establecer un proceso de revisión y actualización periódico en base a las nuevas evidencias científicas.

4.1.4.2 Casos de uso seleccionados por el comité editorial

El HCB cuenta con una larga trayectoria en la implantación de registros electrónicos y dispone de un sistema de prescripción, validación y administración electrónica asistida. Sin embargo, en el momento del diseño del presente proyecto el HCB no contaba con ninguna herramienta electrónica dirigida a dar soporte a la decisión clínica en ninguna de las etapas del circuito del uso del medicamento.

En este contexto, el comité editorial decidió que era prioritario implementar un SSDC capaz de integrar los datos clínicos del paciente y que garantizase el uso seguro del medicamento en las situaciones más básicas. De esta manera se definieron los cuatro primeros casos de uso de carácter transversal y potencialmente aplicables a la población general. Posteriormente, y aprovechando la capacidad de las ontologías de representar casos de uso complejos se definieron tres casos de uso adicionales dirigidos a dar soporte a poblaciones específicas.

A continuación, se enumeran en mayor detalle los casos de uso establecidos.

- **Caso de uso 1. Alerta por superar dosis máxima diaria en adultos.**

La dosis máxima se define como la mayor cantidad de un principio activo que puede ser tolerada sin provocar efectos tóxicos.

- **Caso de uso 2. Alerta por interacción farmacológica.**

Las interacciones farmacológicas se definen como modificaciones o alteraciones cuantitativas o cualitativas del efecto de un fármaco provocadas por la administración simultánea o sucesiva de otro fármaco, planta medicinal, alimento, bebida o contaminante ambiental. Esta modificación se traduce en una variación de la intensidad (aumento o disminución) del efecto habitual o en la aparición de un efecto diferente (subterapéuticos, terapéutico o toxicológico) al esperado.

- **Caso de uso 3. Alerta por ajuste de dosis según función renal.**

La enfermedad renal es un término que engloba un conjunto de enfermedades heterogéneas que afectan a la estructura y función renal. La afectación de la función renal puede provocar la acumulación de los fármacos que son excretados mayoritariamente por esta vía, así como de sus metabolitos. El correcto ajuste de dosis es fundamental para garantizar la eficacia y/o evitar la toxicidad de los fármacos.

- **Caso de uso 4. Alerta por RAM previa a un principio activo.**

Una RAM es cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento. Pueden ser de dos tipos. Las reacciones tipo A (*augmented*) son resultado de un aumento en la acción farmacológica del medicamento cuando se administra a la dosis terapéutica habitual. Normalmente son reacciones dosis-dependientes. Ejemplos de reacciones de tipo A son la hipoglucemia tras la administración de insulina o la boca seca tras la administración de antidepresivos tricíclicos. Las reacciones de tipo B (*bizarre*) son reacciones diferentes de las acciones farmacológicas conocidas de un medicamento. Ejemplos de reacciones de tipo B son anafilaxia tras la administración de penicilina o la aparición de una erupción cutánea tras la administración de un antibiótico. La tabla 12 muestra las características diferenciales de las reacciones tipo A y tipo B

Tabla 12. Características diferenciales de las reacciones adversas a medicamentos tipo A y tipo B

Características	Reacciones adversas a medicamentos	
	Tipo A	Tipo B
Previsibilidad	Sí	No
Dosis-dependiente	Frecuente	Infrecuente
Morbilidad	Alta	Baja
Mortalidad	Baja	Alta
Accione a las que responde	Reducción de dosis	Retirada del fármaco

Las RAM tipo B representan uno de los objetivos principales de farmacovigilancia. Por este motivo, el comité editorial decidió que para garantizar la seguridad del paciente en el uso de los medicamentos debía emitirse una alerta cuando un paciente hubiese presentado una RAM tipo B previa a un principio activo o grupo farmacológico.

- **Caso de uso 5. Alertas en el paciente crónico mayor.**

Los avances terapéuticos han permitido incrementar la esperanza de vida (139).

El envejecimiento progresivo de la población conlleva en muchos casos la aparición de múltiples enfermedades crónicas. En consecuencia, la polifarmacia es un fenómeno común en la población de edad avanzada (140,141).

La polifarmacia incrementa el riesgo de medicación inapropiada (142,143), es decir, aquella en que los riesgos superan a los beneficios, lo que conduce a un mayor riesgo para la aparición de AAM (144).

- **Caso de uso 6. Alertas por riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB).**

La reactivación del VHB asociada a la administración de terapia inmunosupresora, quimioterapia o agentes citotóxicos es una importante causa de morbilidad y mortalidad en pacientes portadores inactivos o con infecciones pasadas de VHB. Dado que actualmente no se dispone de terapia curativa y erradicadora para el VHB, existe una gran reserva de personas con riesgo de reactivación del VHB en la población general.

En situaciones de mayor riesgo de reactivación del VHB, el empleo de tratamiento antiviral profiláctico disminuye la probabilidad de desarrollo de hepatitis, siendo ésta la estrategia de elección y la recomendación actual de las sociedades científicas. Para la adecuada estratificación del riesgo, es necesario realizar previamente un estudio serológico basal a todos los pacientes a los que se les administre agentes con capacidad inmunosupresora (145).

- **Caso de uso 7. Alertas en el paciente neonato.**

Las unidades neonatales son uno de los ámbitos más expuestos a cometer errores de medicación (146). En un estudio reciente realizado en los servicios de urgencias de ocho hospitales públicos españoles durante cuatro meses se ha identificado que los errores de medicación en población pediátrica que acuden a urgencias se producen principalmente en la fase de prescripción (66.1%). (147)

En el período neonatal, los protocolos de administración de los fármacos van a diferir de los de otras edades por la falta de especialidades farmacéuticas adecuadas a sus necesidades, por las diferencias fisiológicas y por tratarse de una población no homogénea y cambiante que requiere pautas variables en función de la patología, el peso, la edad gestacional y los días de vida (148).

Considerando la complejidad de las unidades neonatales y la relevancia clínica que pueden conllevar los errores de medicación en esta población, es clave la prevención de los mismos.

4.1.4.3 Fuentes de información empleadas

Para adquirir la información necesaria para representar el conocimiento considerado de interés por el comité editorial se emplearon diferentes fuentes de información. La tabla 13 resume los recursos empleados en cada situación.

Tabla 13. Recursos utilizados para obtener la información identificada por el comité editorial

	Bases de datos existentes	Panel de expertos
Caso de uso 1 Dosis máxima diaria en adultos	Módulo seguridad SIRE*	
Caso de uso 2 Interacción farmacológica	Módulo seguridad SIRE**	
Caso de uso 3 Ajuste de dosis según función renal	<i>ABX Dosage</i>	
Caso de uso 4 RAM previa a un principio activo	Nomenclátor prescripción AEMPS**	
Caso de uso 5 Paciente crónico mayor		X
Caso de uso 6 Riesgo de reactivación VHB		X
Caso de uso 7 Alertas en el paciente neonato		X
*SIRE: Sistema de Receta Electrónica		
**AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios		

- **Principales fortalezas de las fuentes de información empleadas**

- Información fiable: el contenido clínico del módulo de seguridad SIRE es definido por la División de Uso Racional de la Gerencia del Medicamento del CatSalut, juntamente con la División de Prestaciones Farmacéuticas y un grupo de expertos y representantes de entidades proveedoras.

El contenido clínico de la base de datos *ABX Dosage* está elaborado por un equipo multidisciplinar del HCB experto en el ámbito de infecciones.

El contenido clínico de los casos de uso población específicos es definido por un panel de expertos en cada uno de los ámbitos, responsables de seleccionar y adaptar a la práctica clínica real la evidencia disponible en la literatura.

- Información actualizada: el contenido clínico es actualizado periódicamente.

- Información útil: La utilidad de la información obtenida del panel de expertos es probablemente la fortaleza más destacable y diferencial con el resto de las fuentes de información. La evidencia científica suele estar documentada en la literatura basada en estudios con elevada validez interna pero limitada validez externa. Este hecho, conlleva que la aplicabilidad en condiciones de práctica clínica real a veces sea limitada y que los profesionales sanitarios adapten la evidencia de la literatura a las características del entorno local. Por este motivo, en el desarrollo de los SSDC se debe considerar como un elemento clave la obtención de la evidencia basada en la práctica clínica real para complementar la evidencia basada en la literatura. La obtención de la evidencia científica directamente de los expertos en lugar de emplear bases de datos garantiza que la información representada sea útil para el usuario. De esta manera, es más probable una mayor aceptación y confianza en las recomendaciones o alertas emitidas por el SSDC, lo que conlleva una menor fatiga por alertas. De los tres casos de uso mencionados, cabe destacar la relevancia de la evidencia aportada por los expertos en neonatología. La evidencia científica en población pediátrica es limitada debido a las dificultades éticas y legales que implica llevar a cabo investigación en esta población y por la falta de homogeneidad que existe entre los diferentes grupos de edad. De hecho, los datos indican que solo el 50% de los medicamentos autorizados en niños han sido estudiados en población infantil. Esta falta de evidencia es especialmente relevante en pacientes neonatos,

pues debido sus características fisiológicas, anatómicas y bioquímicas, y la inmadurez de su desarrollo, se trata de un grupo de alta vulnerabilidad.

- **Principales limitaciones de las fuentes de información empleadas**

-Información difícilmente accesible: El acceso al módulo de seguridad de SIRE no es libre, sino que requiere la autorización previa del Departamento de Salud del CatSalut. Entre la documentación disponible, se incluye una descripción técnica de la estructura y contenido del módulo de seguridad.

El contenido clínico de *ABX Dosage* está disponible a través de una aplicación con el mismo nombre. Debido a la dificultad de analizar y exportar la información procedente de la aplicación, los profesionales que han elaborado el contenido proporcionaron acceso a un archivo en formato Excel con el contenido clínico. En este caso, no se incluye documentación con la descripción técnica de la estructura y contenido.

El conocimiento clínico procedente del panel de expertos se ha obtenido a partir de reuniones de trabajo multidisciplinares.

El contenido clínico de estas tres fuentes de información se publica en formato Excel o directamente se debe de extraer de la bibliografía recomendada (pdf). Consideramos que ninguno de los formatos es el más apropiado para recopilar, organizar y relacionar datos.

-Información no estandarizada: el contenido clínico no se expresa de forma estandarizada. Solamente el módulo de seguridad SIRE contiene algunos códigos identificativos de fármacos que emplean la terminología SNOMED.

-Información incompleta: El módulo de seguridad de SIRE no contiene información de todos los medicamentos autorizados y comercializados en España. Se ha priorizado la información de los principios activos comercializados con elevado riesgo de producir efectos adversos.

La base de datos *ABX Dosage* no contiene información de todos los medicamentos autorizados y comercializados en España. Solamente contiene información para realizar ajustes de dosis de antimicrobianos según la función renal de los pacientes.

La información aportada por el panel de expertos no cubre todos los aspectos que pueden influir en el uso seguro del medicamento en cada uno de los ámbitos. Se han priorizado las situaciones que conllevan un mayor riesgo.

- **Análisis del contenido del módulo de seguridad del Sistema de Receta Electrónica (SIRE)**

El SIRE es un sistema electrónico que integra los procesos de prescripción y dispensación de la prestación farmacéutica y establece mecanismos de control que favorecen el uso racional del medicamento. Para incrementar la seguridad del paciente mediante la prevención de eventos adversos asociados al uso de medicamentos, el Servicio Catalán de Salud (CatSalut) diseñó la herramienta del módulo de seguridad clínica. Inicialmente, el contenido clínico del módulo de seguridad fue realizado por la Agencia de Calidad y Evaluación Sanitarias de Cataluña, junto con la colaboración de un grupo de expertos y representantes de entidades proveedoras (149). Posteriormente, a partir de la versión cinco, la División de Uso Racional de la Gerencia del Medicamento del CatSalut, juntamente con la División de Prestaciones Farmacéuticas y el mismo grupo de expertos, ha continuado con la tarea de actualización y ampliación de los contenidos clínicos. El contenido es actualizado trimestralmente en base a una metodología predefinida con el objetivo de incorporar información referente a nuevos productos y principios activos comercializados, así como nueva evidencia científica relevante.

El Módulo de seguridad del SIRE se ha utilizado como fuente para obtener la información de los siguientes casos de uso:

- Caso de uso 1: Dosis máxima diaria en adultos

El módulo de seguridad SIRE solamente incluye las dosis máximas para adultos. Incluye fármacos dispensados en oficina de farmacia y fármacos MHDA, entendiendo por MHDA la medicación ambulatoria dispensada por los servicios de farmacia de los hospitales, la medicación administrada en los hospitales de día y la nutrición enteral domiciliaria.

Dado el gran número de principios activos comercializados, el CatSalut ha priorizado aquellos con elevado riesgo de producir efectos adversos, descritos a continuación según el Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC):

1. Sistema digestivo y metabolismo (ATC A)
2. Sangre y órganos hematopoyéticos (ATC B)
3. Sistema cardiovascular (ATC C)
4. Medicamentos dermatológicos (ATC D)
5. Aparato genitourinario y hormonas sexuales (ATC G)
6. Fármacos anticonvulsionantes (ATC N03)
7. Antineoplásicos (ATC L01)
8. Inmunosupresores (ATC LO4A)
9. AINE (M01)
10. Agentes que afectan la estructura ósea (M05B)
11. Analgésicos (ATC N02)
12. Antipsicóticos (ATC N05A)
13. Hipnóticos y ansiolíticos (ATC N05B y N05C)
14. Antidepresivos (ATC N06A)
15. Antiinfecciosos (ATC J, excepto vacunas J07 e inmunoglobulinas ATC J06)
16. Agentes inhalatorios para la EPOC (ATC R03A y R03B)

No se han considerado las plantas medicinales, fitoterapia, suplementos nutricionales y alimentos, o fármacos destinados a su aplicación tópica o no absorbible, a menos que se haya generado una alarma específica por un organismo regulador o que la comisión técnica así lo considere.

A continuación, se describen los atributos descritos en la tabla de dosis máximas del módulo de seguridad SIRE.

- Identificación del fármaco: los códigos posibles para la identificación del fármaco son código ATC, código nacional, código SNOMED o agrupador interno definido por la comisión técnica.
- Descripción del principio activo o grupo de principios activos.
- Código de vía de administración: código que define la vía de administración del fármaco que interviene en la alerta.

- Dosis máxima: cantidad máxima diaria de principio activo. Se incluye la dosis máxima con dos decimales y en las unidades siguientes: µg, mg, g, UI.
- Rango de edad mínima: edad mínima del paciente para que aplique la alerta.
- Rango de edad máxima: edad máxima del paciente para que aplique la alerta.
- Codificación diagnóstica: dosis máxima específica para una indicación terapéutica concreta.
- Tipo de alerta: indicativo de si la alerta es o no bloqueante.
- Mensaje: descripción del error asociado a la alerta generada que se devuelve al profesional prescriptor.
- Descripción: descripción de las recomendaciones y orientaciones terapéuticas para evitar la alerta.
- Gravedad: grado de gravedad de la interacción. Los posibles valores son alta o moderada.
- Bibliografía en la que está basada la información
- Caso de uso 2: Interacción farmacológica.

Se incluye fármacos dispensados en oficina de farmacia y fármacos MHDA, entendiendo por MHDA la medicación ambulatoria dispensada por los servicios de farmacia de los hospitales, la medicación administrada en los hospitales de día y la nutrición enteral domiciliaria.

No se han considerado las plantas medicinales, fitoterapia, suplementos nutricionales y alimentos, o fármacos destinados a su aplicación tópica o no absorbibles, a menos que se haya generado una alarma específica por un organismo regulador o que la comisión técnica así lo considere.

A continuación, se describen los atributos descritos en la tabla de interacciones del módulo de seguridad SIRE.

- Identificación del fármaco A y B: los códigos posibles para la identificación de los fármacos A y B son código ATC, código nacional, código SNOMED o agrupador interno definido por la comisión técnica.
- Descripción del principio activo o grupo de principios activos.
- Código de vía de administración: código que define la vía de administración del fármaco que interviene en la alerta.
- Tipo de alerta: indicativo de si la alerta es o no bloqueante.

- Mensaje: descripción del error asociado a la alerta generada que se devuelve al profesional prescriptor
- Descripción: descripción del riesgo y de los efectos adversos de la alerta.
- Comentarios: indicador de si la asociación es desaconsejada o contraindicada.
- Gravedad: grado de gravedad de la interacción. Los posibles valores son alta o moderada.
- Bibliografía en la que está basada la información

- **Análisis del contenido de *ABX Dosage***

La base de datos "*ABX Dosage*" se ha utilizado como fuente para obtener la información del siguiente caso de uso:

- Caso de uso 3: Ajuste de dosis según función renal

El recurso empleado para la obtención de las dosis ajustadas según función renal fue la base de datos denominada *ABX Dosage*. Esta base de datos fue elaborada por un equipo multidisciplinar del Hospital Clínic de Barcelona experto en el ámbito de infecciones con el objetivo de servir de referencia para realizar ajustes de dosis de antimicrobianos según la función renal de los pacientes.

A continuación, se describen los atributos descritos en la tabla de ajuste de dosis según función renal de la base de datos *ABX Dosage*.

- Descripción del principio activo o grupo de principios activos.
- Vía de administración: vía de administración del fármaco que interviene en la alerta.
- Dosificación en fracaso renal agudo o enfermedad renal crónica sin tratamiento renal sustitutivo: se indica la dosis o rango de dosis adecuada según filtrado glomerular. En algunos casos el ajuste de dosis se especifica según la indicación terapéutica.
- Dosificación en situaciones especiales: se indica la dosis o rango de dosis adecuada en pacientes en hemodiálisis, con técnica continua de reemplazo renal o en diálisis peritoneal.
- Notas: campo libre que incluye otras recomendaciones, mayoritariamente relacionadas con los requerimientos de administración del fármaco con/sin comida
- Bibliografía en la que está basada la información.

- **Análisis del contenido del Nomenclátor de prescripción AEMPS**

Como ya se mencionó anteriormente el Nomenclátor de prescripción AEMPS es una base de datos de medicamentos de actualización diaria diseñada para proporcionar información básica de prescripción a los sistemas de información asistenciales. El Nomenclátor de prescripción se ha utilizado como fuente para obtener la información del siguiente caso de uso:

- Caso de uso 4: RAM previa a un principio activo

De los diccionarios y ficheros que contiene el Nomenclátor de prescripción solamente se ha considerado para este caso de uso el diccionario de los principios activos que contiene la relación del nombre de las sustancias activas y sus códigos asociados.

- **Análisis de la información aportada por el panel de expertos**

Para obtener la información en los tres casos de uso (caso de uso 5, 6, 7) dirigidos a garantizar el uso seguro del medicamento en perfiles poblacionales concretos, los miembros permanentes del comité editorial identificaron a un panel de expertos en cada ámbito. Este grupo de profesionales constituyeron los miembros temporales del comité editorial.

- Caso de uso 5: Paciente crónico mayor

Se constituyó un comité de expertos multidisciplinar formado por especialistas en Geriátría y especialistas en Farmacia Hospitalaria, todos ellos miembros del grupo C3RG (Grupo de investigación en cronicidad de Cataluña Central) y con amplia experiencia en las prácticas para garantizar la adecuación en pacientes con multimorbilidad. La composición del comité de expertos en el paciente crónico mayor se muestra en la tabla 14.

Tabla 14. Comité de expertos en el paciente crónico mayor

Comité de expertos en el paciente crónico mayor
Elena Calvo. Área del Medicamento. Hospital Clínic Barcelona.
Joan Espauella. Geriatria. Hospital Universitari de La Santa Creu de Vic.
Javier González. Farmacia. Hospital Dos de Maig. Barcelona.
Núria Molist. Geriatria. Parc Sanitari Pere Virgili . Barcelona.
Daniel Sevilla. Farmacia. Parc Sanitari Pere Virgili . Barcelona

Este comité fue responsable de identificar el conocimiento científico de potencial utilidad para garantizar el uso seguro del medicamento en el paciente crónico mayor. Mediante grupos focales se llegó al consenso de la importancia de los siguientes aspectos relacionados con la adecuación: complejidad farmacoterapéutica; carga anticolinérgica y/o sedante y; presencia de señales alertantes.

○ Complejidad farmacoterapéutica

La polifarmacia, frecuente en el paciente crónico mayor, se ha relacionado de forma directa con una mayor complejidad de la farmacoterapia (150,151).

La complejidad farmacoterapéutica considera no solamente la prescripción simultánea de múltiples medicamentos, sino también el empleo de diferentes formas farmacéuticas y su administración según pautas posológicas diversas e instrucciones de administración específicas. Todos estos factores pueden contribuir de un modo significativo al aumento de la complejidad del tratamiento o carga terapéutica y en última instancia a peores resultados en salud.

La complejidad farmacoterapéutica puede ser medida de un modo estandarizado a través del índice *Medication Regimen Complexity Index* (MRCI) (152).

Adaptado transculturalmente al español (153), el MRCI consta de tres secciones independientes que permiten evaluar la complejidad del tratamiento valorando la forma farmacéutica, frecuencia de administración e instrucciones adicionales de administración de cada medicamento que recibe el paciente. Un elevado valor del MRCI

se ha relacionado con una menor adherencia, un mayor número y duración de ingresos hospitalarios y una mayor mortalidad.

A continuación, se analizan las tres secciones de las que consta el MRCI.

La sección A (figura 9) contempla la complejidad aportada por las formas farmacéuticas prescritas, las cuáles se agrupan según su vía de administración. Se considera que las cápsulas y comprimidos son las formas de dosificación más convenientes, asignándoles una ponderación de 1. Al resto de formas de dosificación se les asigna un valor basado en la dificultad relativa para administrarlas respecto a la referencia. Hay que tener en cuenta que los pacientes deben familiarizarse con cada posible forma de dosificación. Se considera que administrar la misma forma de dosificación más de una vez es más fácil que administrar diferentes formas de dosificación. Por este motivo, cada forma de dosificación diferente presente en un tratamiento farmacológico se puntúa una sola vez en esta sección.

Figura 9. Sección A del Índice de Complejidad Farmacoterapéutica

Sección A: Formas farmacéuticas. Marque UNA UNICA VEZ el peso correspondiente a cada forma de dosificación presente en el tratamiento.

Formas farmacéuticas		Pesos
ORAL	Capsula/ Comprimido/Gragea	1
	Gargarismo/Enjuague	2
	Chicle/ Comprimido para chupar/Bucodispersable/Masticable	2
	Líquido	2
	Polvo/granulado/Comprimido efervescente	2
	Comprimido sublingual/ Espray sublingual	2
TOPICA	Crema/ Gel/ Pomada/ungüento	2
	Apósito	3
	Tintura/ Solución tópica	2
	Pasta	3
	Parche	2
	Espray tópico	1
OFTÁLMICA, ÓTICA Y NASAL	Gotas óticas/Crema ótica/Pomada ótica	3
	Gotas oftálmicas o colirio	3
	Gel oftálmica/pomada oftálmica	3
	Gotas nasales/Crema nasal /Pomada nasal	3
	Espray nasal	2
INHALADA	Accuhaler®	3
	Aerolizer® (Capsula inhalación)	3
	Inhalador en cartucho presurizado	4
	Nebulizado	5
	Oxígeno	3
	Turbuhaler®	3
	Otros Dispositivos inhalados de polvo seco	3
OTRAS	Soluciones de diálisis	5
	Enema	2
	Dispositivos inyectables precargados	3
	Ampolla inyectable/ vial inyectable	4
	Dispositivo intrauterino/óvulos vaginales/ comprimido vaginal	3
	Bomba de analgesia controlada por paciente	2
	Supositorio	2
	Crema vaginal	2
Total sección A:		

Imagen cortesía de Sáez de la Fuente et al. 2016 (153)

La sección B (figura 10) contempla la complejidad aportada por la frecuencia de administración. En esta sección, la frecuencia “una vez al día” es la pauta de referencia (ponderación de 1). En relación con esta frecuencia, se pondera el resto. En aquellos casos en que la pauta sea condicional y se administre solamente “si precisa” se asigna la mitad de la ponderación de su respectivo régimen fijo.

Figura 10. Sección B del Índice de Complejidad Farmacoterapéutica

Sección B: Por cada medicamento prescrito marque la casilla [✓] correspondiente al régimen posológico. Después, sume el número de casillas marcadas [✓] en cada categoría y multiplique por el peso asignado. En aquellos casos en los que no haya una opción exacta, elija la más aproximada

Frecuencia de administración	Medicamentos	Total	Peso	Peso x nº medicamentos
Una vez al día			1	
Una vez al día si precisa			0.5	
Dos veces al día			2	
Dos veces al día si precisa			1	
Tres veces al día			3	
Tres veces al día si precisa			1.5	
Cuatro veces al día			4	
Cuatro veces al día si precisa			2	
Cada 12 horas			2.5	
Cada 12 horas si precisa			1.5	
Cada 8 horas			3.5	
Cada 8 horas si precisa			2	
Cada 6 horas			4.5	
Cada 6 horas si precisa			2.5	
Cada 4 horas			6.5	
Cada 4 horas si precisa			3.5	
Cada 2 horas			12.5	
Cada 2 horas si precisa			6.5	
A demanda o si precisa (prn)			0.5	
En días alternos o con frecuencia menor (p. ej. Una vez a la semana)			2	
Oxígeno si precisa			1	
Oxígeno < 15 hrs			2	
Oxígeno > 15 hrs			3	
Total sección B:				

Imagen cortesía de Sáez de la Fuente et al. 2016 (153)

La Sección C (figura 11) contempla la complejidad aportada por las instrucciones adicionales relevantes para la administración del medicamento, tales como necesidad de fraccionar, tomar o no con alimentos o pautas complejas. Cada instrucción adicional tiene asignado una ponderación según su complejidad.

Figura 11. Sección C del Índice de Complejidad Farmacoterapéutica

Sección C: Marque la casilla [✓] correspondiente en caso de que aparezcan instrucciones adicionales en el tratamiento. Después, sume el número de casillas marcadas [✓] en cada categoría y multiplíquelo por el peso asignado

Instrucciones adicionales	Medicamentos										Total	Peso	Peso x nº de medicamentos
Partir los comprimidos												1	
Disolver el comprimido (excluyendo comprimidos efervescentes)												1	
Varias dosis en la misma administración (p. ej. 2 comprimidos, 2 inhalaciones, 20 gotas, etc.)												1	
Dosis variable (p. ej. 1 o 2 capsulas, 1 o 2 inhalaciones)												1	
Administrar a una hora/momento específico (p. ej. Por la mañana, en la cena, en la comida, a las 8 a.m., etc.)												1	
Instrucciones específicas referidas a la toma de alimentos (p. ej. Con la comida, antes/después de las comidas, en ayunas, etc)												1	
Tomar con una bebida específica												1	
Administrar conforme indicación médica												2	
Pautas de escalado o desescalado de dosis.												2	
Dosis alternas diferentes (p. ej. Uno por la mañana y dos por la noche, uno/dos a días alternos, etc)												2	
Escala móvil de insulina												2	
Total sección C:													

Índice de Complejidad del Tratamiento Farmacológico= Total A+B+C=

Imagen cortesía de Sáez de la Fuente et al. 2016 (153)

El resultado final del MRCI viene dado por la suma de la complejidad de los tres apartados anteriores.

○ Carga anticolinérgica y/o sedante

Aproximadamente la mitad de la población de edad avanzada toma al menos un medicamento con propiedades anticolinérgicas y/o sedantes. Los medicamentos con efectos anticolinérgicos y/o sedantes conllevan riesgos significativos de eventos adversos en personas mayores.

Una elevada carga anticolinérgica, definida como el efecto acumulativo de tomar uno o más medicamentos con capacidad para desarrollar efectos adversos anticolinérgicos, se ha relacionado con resultados clínicos negativos, incluyendo una mayor incidencia de caídas y delirium así como una progresión del deterioro funcional y cognitivo (154,155).

Existen varias herramientas para evaluar la exposición a medicamentos anticolinérgicos y/o sedantes (156).

La herramienta *Drug Burden Index* (DBI) es la única capaz de discriminar la carga anticolinérgica y/o sedante en función de la dosis diaria acumulada de cada fármaco (157,158).

A continuación, se describen los datos disponibles para el cálculo del DBI.

- Descripción del principio activo con propiedades anticolinérgicas y/o sedantes
- Dosis mínima recomendada para una indicación terapéutica: se indica para cada posible vía de administración la dosis mínima efectiva del principio activo expresada en la unidad de mg.

El cálculo de la carga anticolinérgica y/o sedante según el índice DBI es de acuerdo a la fórmula $DBI = \sum (D / \delta + D)$ siendo D la dosis total diaria del fármaco tomada por el paciente y δ la dosis mínima recomendada para una indicación terapéutica concreta. Así, para cada fármaco contemplado resulta un valor comprendido entre 0 y 1, y el DBI total del paciente corresponde a la suma del DBI estimado para cada fármaco.

○ Señales alertantes/ Triggers

Los pacientes de edad avanzada con multimorbilidad son especialmente vulnerables a los efectos adversos de los medicamentos. La identificación precoz de situaciones que pueden derivar en un efecto adverso es clave para poder establecer intervenciones a tiempo.

Una de las herramientas que ha demostrado mayor utilidad en la prevención de eventos adversos es la identificación de señales alertantes (*triggers*). Los *triggers* son marcadores bien establecidos, normalmente valores anormales de laboratorio, que indican la necesidad de revisar en profundidad el tratamiento de un paciente (159).

En el 2021, se publicó un listado de *triggers* específicamente orientadas al paciente crónico con multimorbilidad y seleccionadas previamente mediante una metodología Delphi modificada. El conjunto final incluye un total de 51 *triggers* (tabla 15) (160).

Tabla 15. Listado de señales alertantes en el paciente crónico con multimorbilidad

Clase terapéutica o principio activo considerado de riesgo en el paciente crónico	<i>Trigger</i> para detectar potenciales acontecimientos adversos
Amiodarona/dronedarona	TSH <0.34 µUI/L
	T4 >12 µg/dL
Analgésicos opioides	Administración de naloxona
	Exceso de sedación/letargia
	Caídas
	Estreñimiento
Antiagregantes	Transfusión de plaquetas
	Plaquetas <50000
	Descenso de hemoglobina o hematocrito de >25%
Anticoagulantes orales	INR >5
	Administración de vitamina K
	Transfusión
	Descenso de hemoglobina o hematocrito de >25%

Clase terapéutica o principio activo considerado de riesgo en el paciente crónico	<i>Trigger</i> para detectar potenciales acontecimientos adversos
Antiepilépticos de estrecho margen terapéutico	Carbamazepina >13 µg/mL
	Fenitoína >20 µg/mL
	Ácido Valproico >120 µg/mL
Antiinflamatorios no esteroideos	Transfusión
	Descenso de hemoglobina o hematocrito de >25%
	Filtrado glomerular <35 mL/min/1.73m ²
Antipsicóticos	Exceso de sedación/letargia
Benzodiazepinas y análogos	Administración de flumazenilo
	Exceso de sedación/letargia
	Caídas
Bloqueantes beta-adrenérgicos	Hipotensión/caídas
Corticoesteroides (duración ≥3 meses)	HA1C >6%
	Glucosa >110mg/dL
Citostáticos orales	ALT >80 U/L
	AST >84 U/L
	ALP >350 U/L
	CPK >269 U/L
	TSH <0.34 µUI/L
	T4 >12 µg/dL

Clase terapéutica o principio activo considerado de riesgo en el paciente crónico	<i>Trigger</i> para detectar potenciales acontecimientos adversos
	WBC <3000
	Plaquetas <50000
	Descenso de hemoglobina o hematocrito de >25%
Digoxina oral	Digoxinemia >2 ng/mL
Diuréticos del asa	Glucosa >110 mg/dL
	Hipotensión
	Potasio <2.9 mEq/L
Espironolactona/eplerenona	Potasio >6.0 mEq/L
Hipoglucemiantes orales	Glucosa <50 mg/dL
Inmunosupresores	Ciclosporina >400 ng/L
	Tacrolimus >20 ng/mL
	Filtrado glomerular <35 mL/min/1.73m ²
	Potasio >6.0 mEq/L
	WBC <3000
	Plaquetas <50000
Insulinas	Glucosa <50 mg/dL
Metotrexato oral	WBC <3000
ALP, fosfatasa alcalina; ALT, alanino aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; CPK, creatina-fosfocinasa; HA1C, hemoglobina glicosilada; T4, tiroxina; TSH, hormonas estimulantes de la tiroides; WBC, recuento de glóbulos blancos.	

A continuación, se describen los datos disponibles relacionados con los *triggers*.

- Descripción de la clase terapéutica o principio activo con algún *trigger* establecido
- *Trigger*: se definen diferentes tipos de marcadores
 - Concentraciones plasmáticas de fármacos. Se indica el fármaco, concentración y unidades de medida.
 - Parámetros de laboratorio. Se indica el parámetro de laboratorio, valores y unidades de medida
 - Requerimiento de administración de antídotos/componentes del banco de sangre.
 - Signos y/o síntomas
- Caso de uso 6. Alertas por riesgo de reactivación VHB.

Se constituyó un comité de expertos multidisciplinar formado por especialistas en Hepatología y especialistas en Farmacia Hospitalaria. La composición del comité de expertos en el paciente con VHB se muestra en la tabla 16.

Tabla 16. Comité de expertos en el paciente con riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B

Comité de expertos en el paciente con riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B
Elena Calvo. Área del Medicamento. Hospital Clínic Barcelona.
Xavier Forns. Hepatología. Hospital Clínic Barcelona.
Sabela Lens. Hepatología. Hospital Clínic Barcelona.
Zoe Mariño. Hepatología. Hospital Clínic Barcelona.
Sergio Rodríguez. Hepatología. Hospital Clínic Barcelona.

Este comité fue responsable de identificar el conocimiento científico de potencial utilidad para garantizar el uso seguro del medicamento en pacientes con riesgo de reactivación VHB.

El primer paso para prevenir la reactivación por VHB es identificar a los pacientes en riesgo. Se debe evaluar el estado serológico del VHB en todos los pacientes candidatos a tratamiento inmunosupresor o quimioterapia mediante la determinación del antígeno de superficie (HBsAg) y el anticuerpo frente a la proteína core (anti-HBc). En función del resultado de la serología el abordaje terapéutico es diferente (tabla 17).

Tabla 17. Abordaje terapéutico de la infección por virus de la hepatitis B en función de los resultados serológicos

Resultado del marcador serológico		Abordaje terapéutico
HBsAg	Anti-HBc	
Sin información	Sin información	Solicitar perfil VHB: HBsAg*, AntiHBc**
Negativo	Sin información	Solicitar perfil VHB: AntiHBc**
Sin información	Negativo	Solicitar perfil VHB: HBsAg*
Sin información	Positivo	Riesgo de reactivación VHB. Solicitar perfil VHB: HBsAg*
Negativo	Negativo	Considerar vacunación para VHB
Positivo	Positivo/Negativo/ Sin información	Infección activa VHB. Se recomienda derivar a Hepatología.
Negativo	Positivo	Riesgo de reactivación VHB. Se recomienda derivar a Hepatología.

* HBsAg: Antígeno de superficie
 ** Anti-HBc: Anticuerpo frente a la proteína core

- Caso de uso 7. Alertas en el paciente neonato.

Se constituyó un comité de expertos multidisciplinar formado por especialistas en Neonatología y especialistas en Farmacia Hospitalaria. La composición del comité de expertos en el paciente neonato se muestra en la tabla 18.

Tabla 18. Comité de expertos en el paciente neonato

Comité de expertos en el paciente neonato
Elena Calvo. Área del Medicamento. Hospital Clínic Barcelona.
Ana Herranz. Neonatología. Hospital Clínic Barcelona.
José Manuel Rodríguez. Neonatología. Hospital Clínic Barcelona.
Montserrat Rodríguez. Área del Medicamento. Hospital Clínic Barcelona.
Erika Sánchez. Neonatología. Hospital Clínic Barcelona.

Este comité fue responsable de identificar el conocimiento científico de potencial utilidad para garantizar el uso seguro del medicamento en pacientes neonatos. Se identificaron dos aspectos prioritarios en esta población: ajuste de dosis y frecuencia de administración. A continuación, se describen los datos disponibles para cada uno de los aspectos identificados.

- Ajuste de dosis
- Identificación del fármaco: el código para la identificación del fármaco es un agrupador interno no estandarizado.
- Descripción del principio activo o grupo de principios activos.
- Código de vía de administración: código que define la vía de administración del fármaco que interviene en la alerta.
- Dosis máxima: cantidad máxima de principio activo por unidad de peso y toma de administración. Se definen dos valores de dosis máxima, nivel suave (no recomendado) y nivel fuerte (contraindicado). Para cada dosis se define su unidad de dosis.
- Dosis mínima: cantidad infraterapéutica de principio activo por unidad de peso y toma de administración. Para cada dosis se define su unidad de dosis.
- Rango de edad mínima: edad mínima del paciente para que aplique la alerta. Por defecto, 0 años.
- Rango de edad máxima: edad máxima del paciente para que aplique la alerta. Por defecto, 1 año.
- Bibliografía en la que está basada la información

- Frecuencia de administración
- Identificación del fármaco: el código para la identificación del fármaco es un agrupador interno no estandarizado.
- Descripción del principio activo o grupo de principios activos.
- Código de vía de administración: código que define la vía de administración del fármaco que interviene en la alerta.
- Edad postmenstrual: semanas de vida del neonato sumadas a las semanas de gestación.
- Días de vida del neonato: días transcurridos del neonato hasta el nacimiento.
- Frecuencia de administración: número de veces que se debe administrar el medicamento en un período de tiempo.
- Rango de edad mínima: edad mínima del paciente para que aplique la alerta. Por defecto, 0 años.
- Rango de edad máxima: edad máxima del paciente para que aplique la alerta. Por defecto, 1 año.
- Bibliografía en la que está basada la información

4.1.5 Representación del conocimiento mediante ontologías

4.1.5.1 Consideraciones en la construcción de ontologías

- No existe una metodología estándar para construir una ontología (161,162).
- No existe una única forma correcta de modelar un dominio; siempre hay alternativas viables.
- La toma de decisiones durante el desarrollo de una ontología va a depender de la aplicación prevista para la ontología y las extensiones que se anticipen. Ante varias alternativas viables, es necesario determinar cuál funcionaría mejor para la tarea proyectada, sería más intuitiva, más extensible y fácil de mantener.
- Una ontología es un modelo de realidad del mundo y los conceptos en la ontología deben reflejar esta realidad. En la mayoría de los casos, la realidad es cambiante. Por este motivo, el desarrollo de una ontología es necesariamente un proceso

iterativo. El proceso de diseño iterativo es probable que continúe durante todo el ciclo de vida de la ontología.

- La construcción de modelos de conocimiento basados en ontologías requiere de un equipo multidisciplinar. Por una parte, el ingeniero del conocimiento es quien posee las habilidades y formación necesarias para la creación de ontologías; por otra, el conocimiento que ha de ser modelado está en posesión del experto del dominio cuyo conocimiento se pretende modelar.
- La representación del conocimiento es guiada por el tipo de conocimiento disponible y viceversa.

4.1.5.2 Elementos empleados en el desarrollo de ontologías

El diseño, desarrollo y mantenimiento de las ontologías ha sido coordinado por especialistas en Informática Médica con la colaboración en el modelado del conocimiento de especialistas en Farmacia Hospitalaria.

Para editar la ontología se ha empleado el *software* Protégé 3.5[®] creado por la Universidad de Stanford (163).

Como lenguaje para describir formalmente el significado de los conceptos de la ontología se ha usado el sistema OWL1 (*Ontology Web Language*) creado por el Consorcio *World Wide Web* (164).

Los elementos empleados en el desarrollo de las ontologías han sido los siguientes:

- **Clases**

Son los conceptos del dominio que se quiere representar. Se organizan jerárquicamente en clases y subclases según su grado de especificidad. Esta jerarquía conceptual permite describir situaciones con distinto nivel de detalle. En una jerarquía conceptual los conceptos de la parte superior se van especializando a medida que descendemos por la jerarquía, hasta alcanzar los conceptos que representan tipos concretos de entidades. Las clases cuyas instancias son clases, se denominan metaclasses. Disponer de todo este poder expresivo permite describir la información y razonar sobre ella a distintos niveles de abstracción.

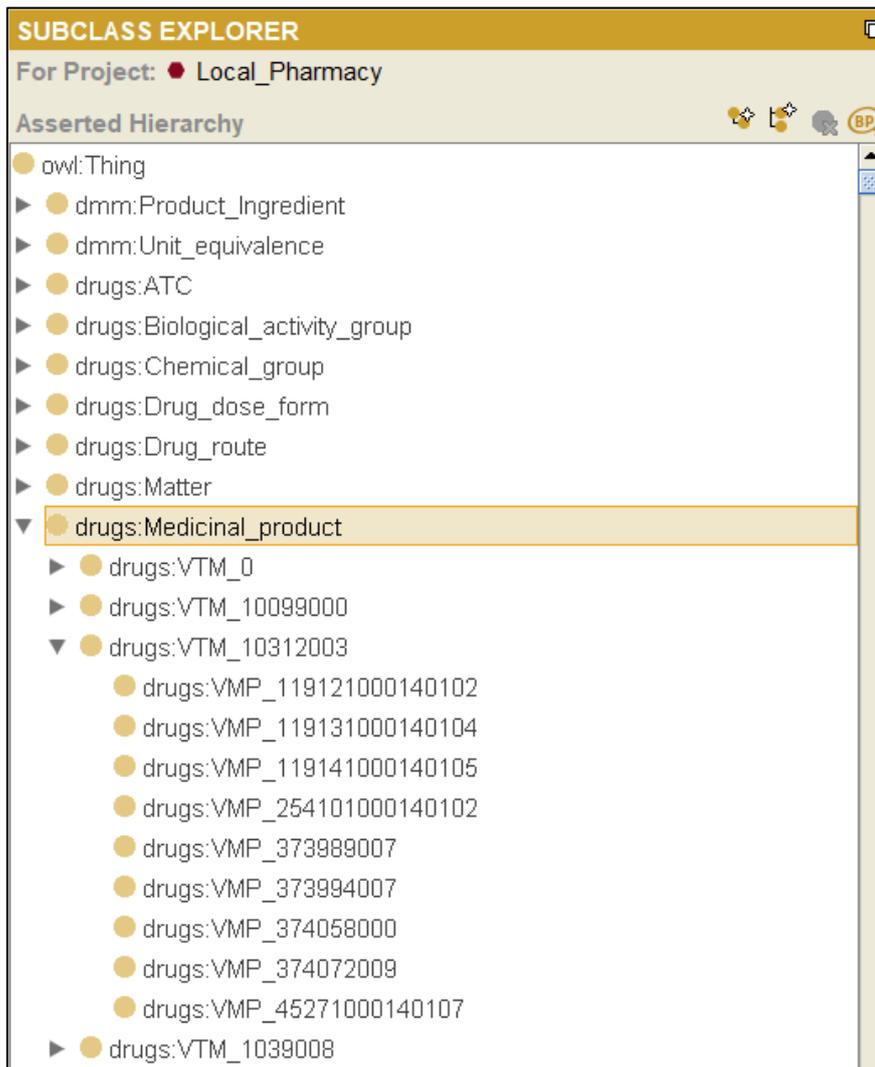
Existen diferentes aproximaciones para desarrollar la jerarquía de clases. En nuestro caso, se ha seguido la aproximación denominada *top-down* que comienza con la definición de los conceptos más generales del dominio y la subsiguiente especialización de los conceptos.

Existen una serie de consideraciones a tener en cuenta al establecer la jerarquía de clases.

- Relación “is-a”: Una subclase de una clase representa un concepto que es un “tipo de” concepto que la superclase representa. De este modo, una clase B es una subclase de A si cada instancia de B es al mismo tiempo una instancia de A.
- Transitividad: La relación de subclases es transitiva. Si B es una subclase de A, y C es una subclase de B, entonces C es una subclase de A.
- Nomenclatura: Los sinónimos para el mismo concepto no representan clases diferentes. Las clases representan conceptos en el dominio y no las palabras que denotan esos conceptos. El nombre de una clase puede cambiar si elegimos una terminología diferente, pero no el concepto. Como norma general, las clases se han denominado de la siguiente manera: nombre de la clase + número consecutivo o código SNOMED en caso de disponer del mismo.
-

La figura 12 muestra un ejemplo de representación de clases en el editor Protégé 3.5®.

Figura 12. Ejemplo de la representación de clases en el editor Protégé 3.5®



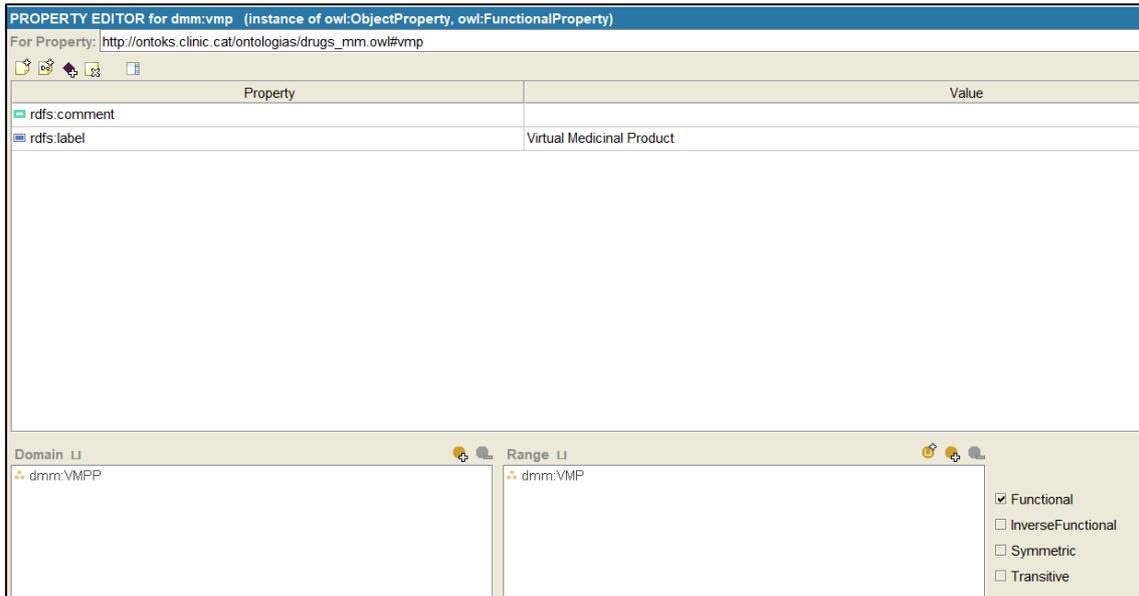
- **Propiedades**

Son las características, atributos o relaciones que se pueden usar para describir las clases. Todas las subclases de una clase heredan sus propiedades.

Las propiedades pueden ser de dos tipos:

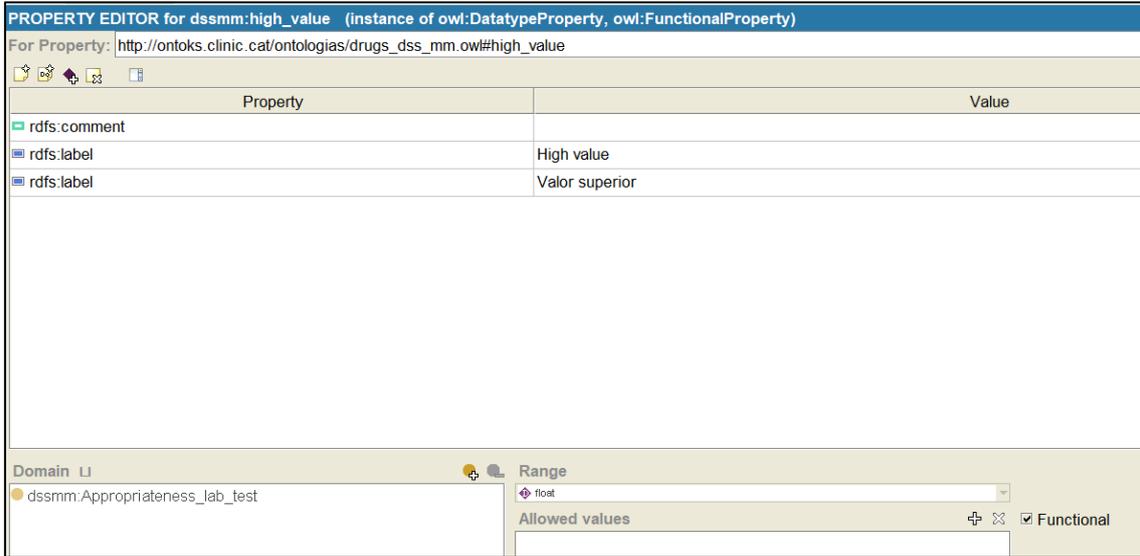
- Object Properties (propiedades tipo objeto) (figura 13): Se definen para caracterizar relaciones entre clases. El dominio y rango de estas propiedades es una clase. Los valores siempre serán instancias.

Figura 13. Ejemplo de la representación de propiedades tipo objeto en el editor Protégé 3.5®



- *Datatype Properties (propiedades tipo dato)* (figura 14): Son atributos que se definen para caracterizar clases. Estas propiedades tienen como dominio una clase cualquiera y como rango un tipo predefinido de datos. Los más comunes son:
 - *String*: el valor es una cadena de caracteres.
 - *Number*: el valor es un número.
 - *Boolean*: el valor es si/no.
 - *Enumerated*: especifican una lista específica de valores admitidos para la propiedad.

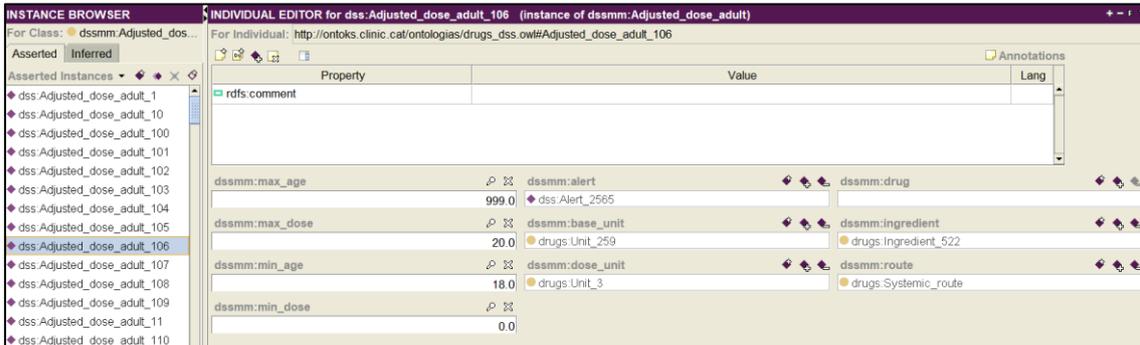
Figura 14. Ejemplo de la representación de propiedades tipo dato en el editor Protégé 3.5®



- **Instancias:**

Son los elementos concretos de una clase. La definición de una instancia individual de una clase requiere (1) elegir una clase, (2) crear una instancia individual de la clase y (3) rellenar los valores de las propiedades. Ver figura 15.

Figura 15. Ejemplo de la representación de instancias en el editor Protégé 3.5®



4.1.5.3 Etapas en la creación de una ontología

A continuación, se describen de forma resumida las principales etapas en la creación de una ontología.

- **Paso 1. Determinar el dominio y alcance de la ontología.**

Implica definir el área de conocimiento que se quiere modelar, decidir la aplicación final de la ontología y finalmente recopilar la información necesaria para llevar a cabo nuestro objetivo.

- **Paso 2. Considerar la reutilización de ontologías existentes.**

Una de las propiedades de las ontologías es su capacidad de ser compartidas y reutilizadas por otras ontologías. En este sentido, siempre es conveniente verificar si existen ontologías que podamos reutilizar parcial o totalmente porque representen conceptos comunes al modelo de conocimiento que se pretende modelar.

- **Paso 3. Enumerar términos importantes para la ontología.**

Consiste en definir una lista de conceptos (también denominados clases) que debe contener la ontología para representar adecuadamente la realidad que pretendemos modelar.

- **Paso 4. Definir las clases y la jerarquía de clases**

Estas clases estarán organizadas jerárquicamente en función de las relaciones que existen entre ellas. Las clases superiores representan los conceptos más generales y las subclasses son conceptos más concretos y detallados.

- **Paso 5. Definir las propiedades de las clases**

Las clases por sí mismas no contienen suficiente información para dar respuesta a la aplicación prevista de una ontología. Para cada clase es necesario definir las propiedades que la caracterizan teniendo en cuenta que las propiedades se heredan en la jerarquía establecida. De esta forma, cada clase tiene todas las propiedades atribuidas a esa clase, pero también posee las propiedades de sus clases superiores

- **Paso 6. Crear instancias**

Consiste en definir los objetos o valores concretos de una determinada clase.

4.1.5.4 Análisis y diseño de la estructura general de las ontologías

Previo a la representación del conocimiento, fue necesario un trabajo de análisis para definir la estructura general de las ontologías. No existe una única forma correcta de modelar un dominio. La toma de decisiones durante el desarrollo de una ontología dependió de la aplicación prevista del SSDC y las extensiones que se podían anticipar. Ante varias alternativas viables, se escogió la más intuitiva, extensible y fácil de mantener.

En esta fase se tomaron las siguientes decisiones respecto a la estructura general.

- Separar la información técnica e identificativa de los medicamentos (ontología *Drugs*) respecto a la información para garantizar la adecuación farmacológica y la seguridad del paciente en el uso de los medicamentos (ontología *DSS (Decision Support System)*). Esta separación pretende facilitar el análisis formal del conocimiento de cada uno de los dominios, así como el proceso de actualización y mantenimiento.
- Importar la ontología *Drugs* en la ontología *DSS* para poder hacer uso de los conceptos y relaciones definidas en *Drugs*. De esta manera se promueve la consistencia en el uso de conceptos y relaciones.
- En ambas ontologías (*Drugs* y *DSS*) separar la representación de los conceptos o clases (*T-box*) de las instancias (*A-box*). Esta separación se decide por motivos de seguridad y de mantenimiento. De esta manera, cuando se actualiza el contenido de *Drugs- A box* o *DSS A-box*, se evita cometer errores inadvertidos en *T-box*.
- En la ontología *Drugs* se decide representar como clases todos los conceptos básicos que caracterizan el formato (ej. forma farmacéutica), clasificación (ej. ATC) y composición de un medicamento (ej. cantidad de principio activo por unidad de forma farmacéutica).
- En la ontología *DSS* se decide separar el conocimiento que describe explícitamente las condiciones para un uso seguro del medicamento (ej. dosis máxima de un fármaco) de la información contenida en la alerta que se emite cuando los criterios para el uso seguro de los medicamentos no se cumplen. Esta separación pretende favorecer que en un futuro la ontología *DSS* pueda ser empleada como base de conocimiento de consulta sin la necesidad de estar integrada en un SSDC.
- Tanto en la ontología *Drugs* como *DSS* se decide establecer jerarquías conceptuales representando los conceptos más generales en niveles superiores y los específicos en niveles inferiores.

- En aquellos casos en que las fuentes de información empleadas no disponen de la información suficiente para dar respuesta a la aplicación prevista de las ontologías se decide crear nuevos conceptos.
- Priorizar la representación del conocimiento atendiendo a los datos estructurados disponibles en el HIS del HCB.
- Simplificar la representación de cierto tipo de conocimiento cuando la realidad que se pretende modelar es excesivamente compleja, siempre previo consenso con los profesionales sanitarios.

4.1.5.5 Proceso de instanciación

El proceso de instanciación hace referencia al proceso de crear las instancias individuales de los conceptos previamente definidos en la ontología *Drugs* y *DSS*.

En términos prácticos consiste en transferir la información procedente de las fuentes de información identificadas al modelo definido en las ontologías *Drugs* y *DSS*. De esta manera, se asigna a los conceptos abstractos una entidad específica del mundo real. Para ello se han utilizado bases de datos relacionales como estación intermedia entre las fuentes de información y las ontologías.

Para llevar a cabo esta transferencia se han realizado las siguientes acciones:

- Importación de los datos desde las fuentes a una base de datos Access
- Tratamiento de los datos
- Exportación de los datos a una ontología

A continuación, se describen en detalle las tres etapas.

- **Importación de los datos a una base de datos Access**

Las fuentes de información identificadas para los distintos casos de uso se presentan en distintos formatos (tabla 19).

Tabla 19. Formatos de las fuentes de información identificadas

Fuente de información	Formato de la fuente de información
Nomenclátor prescripción AEMPS**	.xml
Módulo seguridad SIRE*	.xlsx
<i>ABX Dosage</i>	.xlsx
Panel de expertos	pdf
*SIRE: Sistema de Receta Electrónica	
**AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios	

Los archivos con información relativa a la identificación e información técnica de los medicamentos autorizados y comercializados por la AEMPS se importaron de forma semi-automática a una base de datos Access denominada *Drugs*. Del total de diccionarios del Nomenclátor se importaron los 11 siguientes: códigos ATC, envases, excipientes de declaración obligatoria, forma farmacéutica, principios activos, situación de registro, unidad de contenido, vías de administración, DCSA, DCP y DCPF, además del fichero de prescripción.

Los archivos con información dirigida a dar soporte a la decisión clínica en el conjunto de casos de uso identificados por el Comité Editorial se importaron de forma manual o semiautomática a una base de datos Access denominada *DSS (Decision Support System)*.

- **Tratamiento de los datos**

El tratamiento de datos se ha realizado en las bases de datos Access *Drugs* y *DSS* de forma semiautomática empleando las diferentes posibilidades de consultas que ofrece Access. El tratamiento de los datos ha servido para limpiar los datos, detectar

redundancias y establecer las relaciones entre diferentes conceptos. El tratamiento de los datos ha estado condicionado por el diseño de las ontologías *Drugs* y *DSS*, y ha variado en función del contenido, formato y estructura de los datos de origen.

La tabla 20 muestra el contenido final de la base de datos *Access Drugs*. Los conceptos se muestran en orden alfabético.

Tabla 20. Contenido final de las tablas de la base de datos *Access Drugs*

Contenido final de la base de datos <i>Access Drugs</i>	
Tabla	Contenido
<i>Drugs AI</i>	Sustancias activas (ingredientes) de los medicamentos.
<i>Drugs AMP</i>	Medicamento definido a partir de su AMPP, pero sin el tamaño del envase
<i>Drugs AMP excipient</i>	Relación de los códigos AMP con sus excipientes de declaración obligatoria
<i>Drugs AMP VMP</i>	Relación de los códigos AMP con sus códigos VMP
<i>Drugs AMPP</i>	Medicamento definido a partir del producto envasado producido comercialmente incluyendo información sobre precios y reembolsos, información administrativa relacionada y su situación de registro
<i>Drugs AMPP AMP</i>	Relación de los códigos AMPP con sus códigos AMP
<i>Drugs ATC</i>	Medicamentos codificados según clasificación ATC
<i>Drugs ChG</i>	Clases farmacológicas de los medicamentos
<i>Drugs ChG AI</i>	Relación de las clases farmacológicas con las sustancias activas
<i>Drug Excipient</i>	Excipientes de los medicamentos
<i>Drugs Form</i>	Formas farmacéuticas de los medicamentos
<i>Drugs Pack</i>	Envases de los medicamentos
<i>Drugs Route</i>	Vías de administración de los medicamentos
<i>Drugs Situaciones registro</i>	Estado de autorización y comercialización de un medicamento
<i>Drugs Unit</i>	Unidades de contenido

Contenido final de la base de datos Access <i>Drugs</i>	
Tabla	Contenido
<i>Drug Unit Equivalence</i>	Equivalencia entre unidades
<i>Drugs VMP</i>	Medicamento definido en un nivel superior de máxima agrupación a partir de sus principios activos, dosis, unidad de dosis y forma farmacéutica simplificada
<i>Drugs VMP ATC</i>	Relación de los códigos VMP con su clasificación ATC
<i>Drugs VMP form</i>	Relación de los códigos VMP con su forma farmacéutica
<i>Drugs VMP route</i>	Relación de los códigos VMP con su vía de administración principal y secundarias
<i>Drugs VMPP</i>	Medicamento definido a partir de su VMP y el tamaño del envase
<i>Drugs VPI</i>	Composición de los VMP (ingrediente, dosis y unidad de dosis)
<i>Drugs VTM</i>	Medicamento definido en un nivel superior de máxima agrupación a partir de sus principios activos, sin tener en cuenta la forma farmacéutica ni dosis
<i>Drugs VTM ATC</i>	Relación de los códigos VTM con su clasificación ATC

La tabla 21 muestra el contenido final de la base de datos Access *DSS*.

Tabla 21. Contenido final de las tablas de la base de datos Access *DSS*

Contenido final de la base de datos <i>DSS</i>		
Caso de uso	Tabla	Contenido
Dosis máxima diaria en adultos	<i>DSS Adjusted dose adult</i>	Dosis máximas diarias recomendadas de un medicamento en el paciente adulto
Interacciones farmacológicas	<i>DSS Drug Drug Interaction</i>	Interacciones farmacológicas entre dos fármacos
Ajuste de dosis según función renal	<i>DSS Renal adjustment</i>	Dosis de medicamentos ajustadas según función renal

Contenido final de la base de datos DSS		
Caso de uso	Tabla	Contenido
Paciente crónico mayor	<i>DSS MRCI A</i>	Complejidad farmacoterapéutica asociada a la forma farmacéutica, frecuencia e instrucciones de administración
	<i>DSS MRCI A Form</i>	
	<i>DSS MRCI C</i>	
	<i>DSS DBI ingredient</i>	Carga anticolinérgica y/o sedante de un medicamento
	<i>DSS Trigger tool</i>	Señales alertantes (<i>trigger</i>) indicativas de potencial efecto adverso de un medicamento
Riesgo de reactivación de VHB	<i>DSS VHB reactivation</i>	Riesgo de reactivación del VHB en función de la serología y tratamiento del paciente
Paciente neonato	<i>DSS Adjusted dose neonates</i>	Dosis de medicamentos ajustadas en el paciente neonato
	<i>DSS Adjusted frequency neonates</i>	Frecuencias de medicamentos ajustadas en el paciente neonato
Todos	<i>DSS Alert</i>	Información asociada a la alerta
	<i>DSS Alert description</i>	Descripción del motivo de la alerta
	<i>DSS Alert recommendation</i>	Descripción de las recomendaciones y orientaciones terapéuticas para evitar la alerta
	<i>DSS Lab test</i>	Tabla auxiliar con parámetros de laboratorio

- **Exportación de los datos a una ontología**

En las bases de datos *Access Drugs* y *DSS* se definieron un conjunto de consultas que permiten extraer los datos tratados indicando cuál debe ser su destino dentro de las ontologías definidas.

Estos datos se exportan en un archivo con formato xml, obteniendo así los denominados ficheros de carga. Finalmente, los ficheros de carga son exportados a las ontologías mediante el uso de la aplicación *OntoDDB_DataLoader*, desarrollada por el Servicio de Informática Clínica.

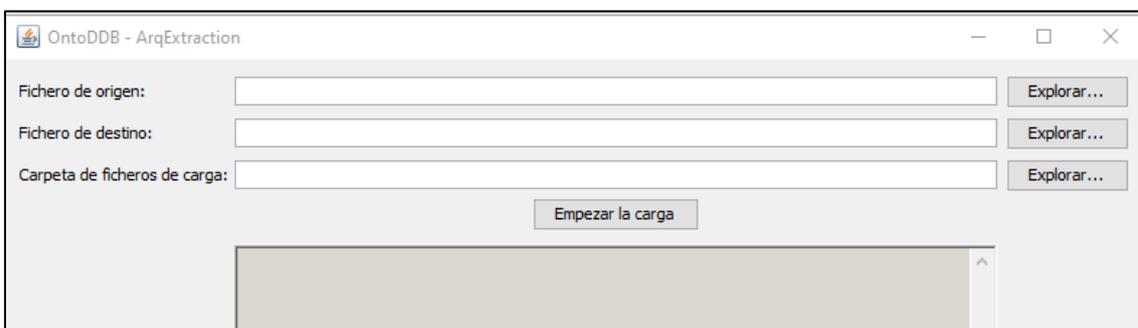
OntoDDB DataLoader es un programa para la carga automática de datos en una ontología OWL 1, a partir de ficheros en formato XML.

El programa, a partir de un fichero OWL de origen, genera un nuevo fichero OWL de destino al que ha añadido la información contenida en un conjunto de ficheros XML.

Básicamente, con los datos de los ficheros XML el programa construye un conjunto de statements, los añade al final del fichero de origen y genera un nuevo fichero.

La figura 16 muestra la interfaz del programa *OntoDDB DataLoader*.

Figura 16. Interfaz del programa *OntoDDB DataLoader*



4.2 ESPECIFICACIÓN DE UN SSDC BASADO EN ONTOLOGÍAS

4.2.1 Visión general

En esta sección se da respuesta al segundo objetivo específico de este trabajo, especificar un SSDC, denominado OntoPharma, que emplee como base de conocimiento las ontologías creadas.

Los SSDC cuentan con tres elementos comunes: los datos de entrada, el procesamiento de los datos y los datos de salida.

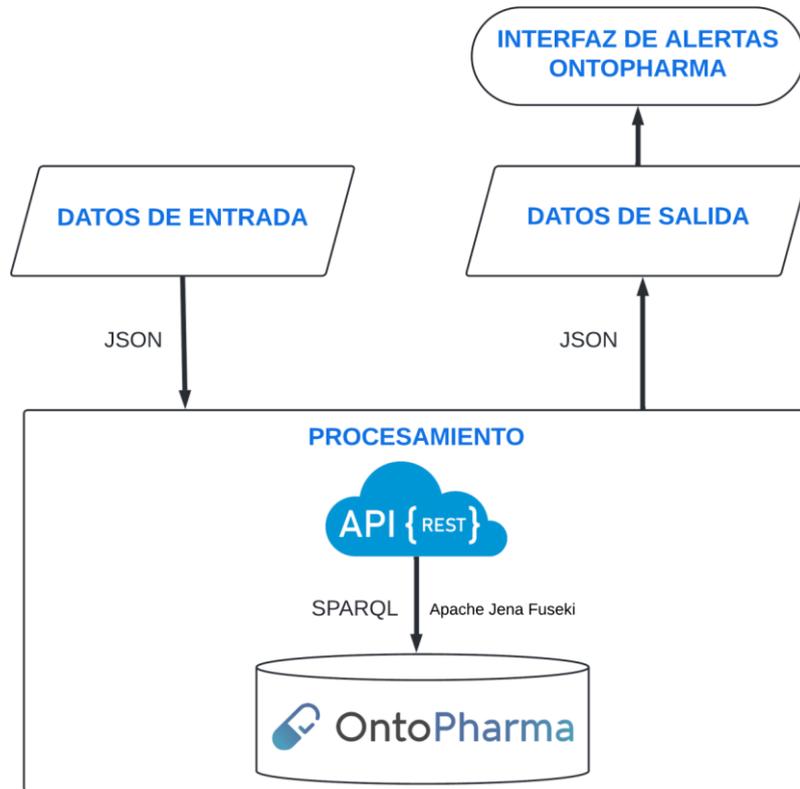
Los datos de entrada hacen referencia a la información clínicamente relevante del paciente que proviene del sistema de información local. En el sistema de información del Hospital Clínic de Barcelona, la mayor parte de los datos de los pacientes están codificados con códigos propios que no siguen estándares de interoperabilidad. Por lo tanto, el primer reto fue desarrollar un mecanismo que garantizase la interoperabilidad entre la información del sistema de información local y las ontologías. Para ello, se creó una nueva ontología denominada *Local Pharmacy*, que permite establecer la relación entre los códigos locales de cualquier sistema de información y su concepto equivalente representado en OntoPharma.

En relación al procesamiento de la información, la comunicación entre el sistema de información del Hospital Clínic de Barcelona y OntoPharma se realizó a través de una API REST desarrollada por la compañía tecnológica Costaisa. Los datos clínicos de los pacientes se envían a la API REST (datos en formato JSON) cada vez que realiza una acción sobre el tratamiento farmacológico de un paciente o cuando solicita la activación del SSDC de forma voluntaria. Se adoptó SPARQL como lenguaje de consulta para las ontologías. Se ha seleccionado Apache Jena Fuseki como SPARQL Server. Una vez aplicadas las consultas con el lenguaje SPARQL, se publica una API REST de retorno.

Por último, en relación a los datos de salida, se diseñó una interfaz de usuario conjuntamente con el comité editorial multidisciplinar. Las alertas identificadas por OntoPharma se muestran agrupadas por colores según su relevancia clínica. Cada alerta contiene, entre otra información, los medicamentos implicados en la misma, el motivo de la alerta y las opciones de decisión del usuario.

La figura 17 muestra un resumen del funcionamiento del SSDC OntoPharma.

Figura 17. Funcionamiento del sistema de soporte a la decisión clínica OntoPharma



4.2.2 Tareas realizadas por el doctorando

- Participar en el diseño, desarrollo y mantenimiento de una ontología que permitiese garantizar la interoperabilidad de OntoPharma con otros sistemas de información.
- Realizar el tratamiento de los datos procedentes del Sistema de Información del Hospital (SAP®) para poder incorporarlos a una ontología.
- Participar en la definición de las especificaciones que debía tener el SSDC OntoPharma.
- Participar en la definición de las especificaciones que debía tener la interfaz del usuario final.

4.2.3 Desarrollo de un modelo de integración basado en ontologías

Para que las ontologías *Drugs* y *DSS* pudiesen servir de base de conocimiento en un SSDC fue necesario desarrollar un modelo de integración que garantizase la interoperabilidad con otros sistemas de información.

Este modelo de integración se basó en el desarrollo de un conjunto de ontologías que representasen la relación entre los conceptos empleados en las ontologías *Drugs* y *DSS* y los códigos empleados en otros sistemas de información.

4.2.3.1 Análisis de un sistema de prescripción informatizada

Se analizaron los registros clínicos del Sistema de Información Hospitalario (HIS) del HCB empleados por el sistema de prescripción informatizada. Se identificaron los siguientes catálogos como necesarios para evaluar la seguridad del tratamiento farmacológico de un paciente en los casos de uso seleccionados.

- **Catálogo de alérgenos:** Contiene el código y descripción de las sustancias que pueden producir una RAM en un paciente. En la práctica, todos los principios activos son susceptibles de ser alérgenos.
- **Catálogo de medicamentos:** Contiene el código y descripción de los medicamentos incluidos en la guía farmacoterapéutica del hospital. La descripción del medicamento incluye principio activo, dosis, unidad de dosis y forma farmacéutica.
- **Catálogo de formas farmacéuticas:** Contiene el código y descripción de las formas farmacéuticas empleadas en el hospital.
- **Catálogo de frecuencias de administración:** Contiene el código y descripción de las frecuencias de administración empleadas en el hospital.
- **Catálogo de parámetros de laboratorio:** Contiene el código y descripción de los parámetros de laboratorio empleados en el hospital.
- **Catálogo de vías de administración:** Contiene el código y descripción de las vías de administración empleadas en el hospital.
- **Catálogo de unidades:** Contiene el código y descripción de las unidades empleadas en el hospital.

Ninguno de los datos anteriores está codificado mediante una terminología estandarizada, sino que tienen una codificación interna propia.

4.2.3.2 Elementos empleados en el desarrollo de ontologías

Se han empleado los mismos elementos que en el desarrollo de las ontologías *Drugs* y *DSS* (ver apartado 4.1.5.2).

4.2.3.3 Proceso de instanciación

Para poder incorporar los datos procedentes del HIS en el diseño de las ontologías *Local Pharmacy* ha sido necesario llevar a cabo las siguientes acciones:

- Importar los datos a una base de datos Access
- Realizar tratamiento de los datos
- Exportar los datos a las ontologías

A continuación, se describen en detalle las tres etapas.

- **Importación de los datos a una base de datos Access**

Los datos procedentes del HIS se presentan en formato xlsx. Los archivos xlsx se han importado a una base de datos Access denominada *Local Pharmacy*.

- **Tratamiento de los datos**

El tratamiento de datos se ha realizado en la base de datos *Local Pharmacy* de forma semiautomática empleando las diferentes posibilidades de consultas que ofrece Access. El tratamiento de los datos ha servido para limpiar los datos, detectar redundancias y establecer las relaciones entre diferentes conceptos. El tratamiento de los datos ha estado condicionado por el diseño de la ontología *Local Pharmacy* y ha variado en función del contenido, formato y estructura de los datos de origen.

La tabla 22 muestra el contenido final de las tablas de la base de datos Access *Local Pharmacy*.

Tabla 22. Contenido final de las tablas de la base de datos Access *Local Pharmacy*.

Contenido final de la base de datos <i>Local Pharmacy</i>	
Tabla	Contenido
<i>SAP Allergen</i>	Establece la relación entre los códigos de alérgenos empleados en el HIS y los ingredientes definidos en OntoPharma
<i>SAP Frequency</i>	Establece la relación entre los códigos de las frecuencias de administración empleados en el HIS y las frecuencias de administración definidas en OntoPharma. De forma adicional, para cada frecuencia de administración se indica su valor de complejidad farmacoterapéutica calculada según el MRCI apartado B.
<i>SAP Form</i>	Establece la relación entre los códigos de las formas farmacéuticas empleadas en el HIS y las formas farmacéuticas definidas en OntoPharma
<i>SAP G</i>	Establece la relación entre los códigos de los medicamentos empleados en el HIS y los VMP definidos en OntoPharma
<i>SAP Lab</i>	Establece la relación entre los códigos de pruebas de laboratorio empleados en el HIS y las pruebas de laboratorio definidas en OntoPharma
<i>SAP Route</i>	Establece la relación entre los códigos de vías de administración empleados en el HIS y las vías de administración definidas en OntoPharma
<i>SAP Unit</i>	Establece la relación entre los códigos de unidades de medida empleados en el HIS y las unidades de medida definidas en OntoPharma

- **Exportación de los datos a una ontología**

En la base de datos *Access Local Pharmacy* se definieron un conjunto de consultas que permiten extraer los datos tratados indicando cuál debe ser su destino dentro de las ontologías definidas.

Estos datos se exportan en un archivo con formato xml, obteniendo así los denominados ficheros de carga. Finalmente, los ficheros de carga son exportados a la ontología *Local Pharmacy* mediante el uso de la aplicación *OntoDDB_DataLoader*.

4.2.4 Especificación de una interfaz de programación de aplicaciones

La comunicación entre el HIS y OntoPharma se realizó a través de una API REST. La empresa responsable del desarrollo de la API fue Costaisa. Costaisa es una compañía especializada en salud que ofrece servicios de consultoría y soluciones de negocio basadas en tecnologías de la información.

Se adoptó SPARQL como lenguaje de consulta para las ontologías. SPARQL es un lenguaje para recuperar información de documentos semánticos. Permite extraer valores de datos estructurados y semiestructurados utilizando un conjunto de relaciones semánticas (165).

Se ha seleccionado, por su facilidad de instalación y configuración, Apache Jena Fuseki como SPARQL Server que permite hacer consultas y modificaciones remotas mediante el protocolo SPARQL 1.1 (166). Este servidor persiste las ontologías en una base de datos que forma parte también de Apache Jena, TDB (167).

Una vez aplicadas las consultas con el lenguaje SPARQL, se publica una API REST de retorno.

Todos los datos de entrada y salida quedan registrados en un sistema de gestión de bases de datos relacionales (MariaDB) permitiendo la trazabilidad de cualquier movimiento.

4.3 IMPLEMENTACIÓN DE ONTOPHARMA

4.3.1 Visión general

En esta sección se da respuesta al tercer objetivo específico de este trabajo, contribuir a la implementación de OntoPharma en un hospital de tercer nivel.

Para ello se han llevado a cabo las acciones que se describen a continuación.

- Validar el funcionamiento de OntoPharma.
- Implementar OntoPharma en un hospital de tercer nivel.
- Analizar las alertas generadas por OntoPharma durante la fase piloto en términos de número y tipo de alertas generadas, grado de aceptación y potencial relevancia clínica de las mismas.

4.3.2 Tareas realizadas por el doctorando

- Validar el funcionamiento del SSDC en términos de adecuación del contenido.
- Elaborar el material formativo acerca del funcionamiento del SSDC OntoPharma.
- Realizar las sesiones formativas acerca del funcionamiento del SSDC OntoPharma.
- Participar en el diseño de implementación del SSDC OntoPharma.
- Dar soporte a los usuarios finales resolviendo dudas de funcionalidad, contenido clínico de las alertas y actuando de intermediaria en las incidencias de carácter técnico.
- Redactar el protocolo de investigación para su evaluación por el Comité de Ética de Investigación con medicamentos (CEIm) del HCB.
- Extraer, analizar e interpretar los datos para caracterizar las alertas emitidas por OntoPharma.

4.3.3 Validación de OntoPharma

Previamente a la implementación, se validó que el SSDC OntoPharma funcionase de acuerdo con las especificaciones establecidas.

La empresa Costaisa fue la responsable de realizar las pruebas técnicas formales para verificar que la herramienta OntoPharma cumplía con los requerimientos funcionales.

Desde un punto de vista de validación del contenido, el SSDC fue validado por especialistas en farmacia hospitalaria.

La validación se realizó en el entorno de pruebas (SAP-QAS®) el cuál es idéntico al entorno de producción (SAP-SFI®) excepto porque los pacientes son ficticios.

Los responsables de la validación de la herramienta interactuaron con todas las alertas de prescripción representadas en OntoPharma. El proceso de validación consistió en crear prescripciones inadecuadas considerando las características de los pacientes y comprobar que se emitían las alertas correspondientes y que su contenido era el adecuado.

Durante todo el proceso, se fueron generando informes de pruebas en los que se registraban las incidencias identificadas y que fueron resueltas previa implementación.

4.3.4 Implementación de OntoPharma en un hospital de tercer nivel

De los siete casos de uso representados en las ontologías se han implementan seis.

En el momento de definir la implementación se optó por hacer una implementación secuencial para garantizar que el rendimiento de la herramienta en productivo fuera adecuado y disminuir la repercusión en caso de que hubiese incidencias técnicas.

En julio 2020 se definió la primera fase piloto en la que se implementaron los cuatro primeros casos de uso en una única sala del servicio de Medicina Interna. Un año más tarde, julio 2021, estos cuatro casos de uso se extendieron a un total de siete salas adicionales de diferentes servicios médicos (tabla 23). La fase piloto del caso de uso dirigido al paciente crónico, caso de uso 5, se implementó en julio 2022 en una sala del servicio de Medicina Interna.

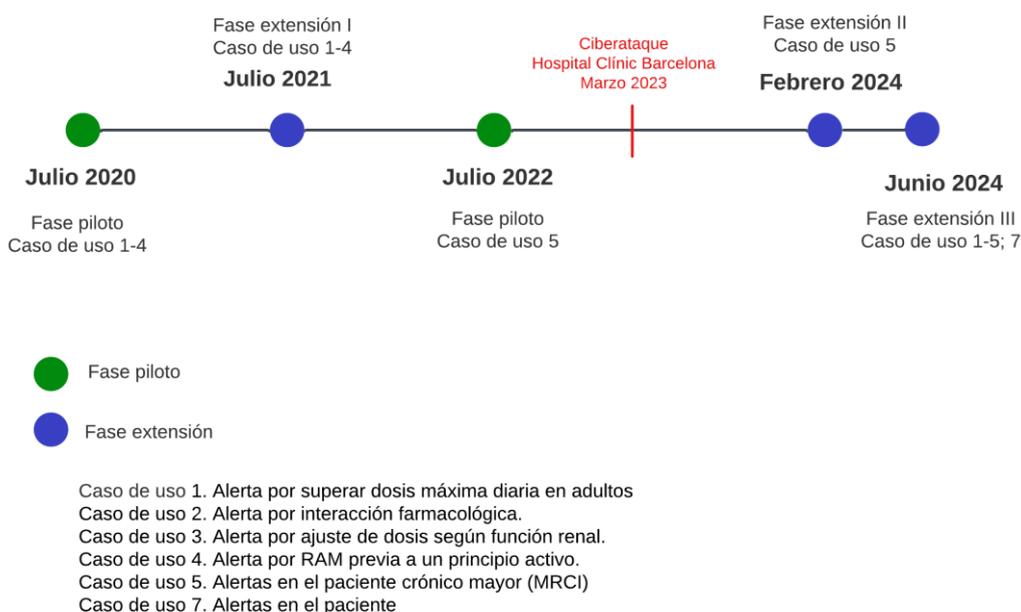
En fecha 5 de marzo del 2023 el HCB fue víctima de un ciberataque tipo Ransomware. Entre los servidores afectados estaba el servidor que en el que se localizaba OntoPharma y que no se pudo recuperar hasta diciembre 2024.

En febrero 2024 el caso de uso dirigido al paciente crónico, caso de uso 5, se extendió a las mismas salas donde ya estaban implementados los cuatro primeros casos de uso.

Finalmente, en junio 2024, OntoPharma se extendió a todas las salas de hospitalización, incluyendo salas convencionales, pacientes semi-críticos y pacientes críticos. Asimismo, OntoPharma se implementó en el ámbito de Urgencias del hospital. En la misma fecha, se implementó el caso de uso dirigido al paciente neonato, caso 7, en el Hospital de la Maternitat.

La figura 18 muestra el cronograma de la implementación de OntoPharma en un entorno de producción (SAP-SFI®).

Figura 18. Cronograma de la implementación de OntoPharma en un hospital de tercer nivel



La tabla 23 muestra las salas y servicios en los que se realizó la implementación de OntoPharma en cada una de las fases.

Tabla 23. Fases de implementación de OntoPharma en el entorno de producción

Fase	Fecha	Instituto	Sala	Servicio
Piloto Caso de uso 1-4*	Julio 2020	Especialidades médicas y Dermatología	G111	Medicina Interna
Extensión I Caso de uso 1-4*	Julio 2021	Enfermedades respiratorias	G022	Neumología
		Enfermedades digestivas	G054	Cirugía digestiva
			G072	Hepatología
		Nefro-urología	G122	Urología
		Especialidades médicas y Dermatología	G044	Enfermedades Infecciosas
		Aparato locomotor y especialidades	G123 G124	Traumatología
Piloto Caso de uso 5*	Julio 2022	Especialidades médicas y Dermatología	GPT4	Medicina Interna
Extensión II Caso de uso 5*	Febrero 2024	Enfermedades respiratorias	G022	Neumología
		Enfermedades digestivas	G054	Cirugía digestiva
			G072	Hepatología
		Nefro-urología	G122	Urología
		Especialidades médicas y Dermatología	G044	Enfermedades Infecciosas
		Aparato locomotor y especialidades	G123 G124	Traumatología
Extensión III Caso de uso 1-5; 7	Junio 2024	OntoPharma se extiende a todas las salas de hospitalización restantes (sede Villaroel y sede Maternitat) y al ámbito de Urgencias.		
1. Alerta por superar dosis máxima diaria en adultos 2. Alerta por interacción farmacológica 3. Alerta por ajuste de dosis según función renal 4. Alerta por RAM previa a un principio activo 5. Alertas en el paciente crónico mayor (MRCI) 7. Alertas en el paciente neonato				

Antes de la implementación se realizaron sesiones de formación. El material formativo utilizado incluye:

- Manual de instrucciones. Versión escrita extendida (apartado 5.4).
- Tutorial. Presentación (pptx) con audio incorporado.
- Vídeo con una demo del funcionamiento de OntoPharma.

El personal de informática y los especialistas en farmacia hospitalaria fueron los responsables de brindar soporte ante las posibles incidencias. El material formativo se distribuyó a todos los usuarios implicados a través de su correo electrónico corporativo, garantizando de esta manera que los usuarios tuvieran la oportunidad de consultar el material en el momento que mejor les conviniese. Adicionalmente, en aquellos servicios médicos que lo solicitaron se impartió una sesión formativa telemática o presencial.

Además del material formativo distribuido, se ofreció soporte ante las posibles incidencias 24/7 a través del servicio de atención al usuario del HCB y a través de un correo electrónico específico del proyecto (ontopharma@clinic.cat).

Por otro lado, las sesiones formativas también sirvieron para modular las expectativas y creencias de los usuarios finales. Está descrito que el éxito de una tecnología sanitaria no solamente depende de su seguridad, eficacia clínica y rentabilidad, sino que también deben tenerse en cuenta los valores que tienen las diferentes partes interesadas en la tecnología. En este sentido, se ha remarcado que OntoPharma es un elemento de ayuda que en ningún caso sustituye la labor del clínico.

4.3.5 Análisis de las alertas generadas por OntoPharma durante la fase piloto

4.3.5.1 Ética, aspectos legales y confidencialidad de los datos

El protocolo del estudio fue aprobado por el CEIm del Hospital Clínic de Barcelona el 01.08.2019 con código HCB/2019/0735. El estudio se ha realizado en cumplimiento de la Declaración de Helsinki (versión Fortaleza, Brasil, octubre 2013) y de acuerdo con la Ley 14/2007 de 3 de julio, de Investigación biomédica

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los participantes se ha ajustado al cumplimiento del Reglamento UE 2016/679 del

Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en cuanto al tratamiento de datos personales y la libre circulación de datos, y a la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales

4.3.5.2 Metodología

- **Objetivo:**

El objetivo del análisis fue identificar el tipo de alertas emitidas y el grado de aceptación por parte del prescriptor.

- **Diseño:**

Se llevó a cabo un análisis retrospectivo en dos períodos diferentes.

Para analizar las alertas generadas por los cuatro primeros casos de uso se incluyeron a todos los pacientes con al menos un registro de prescripción electrónica que fueron ingresados en la sala piloto (G111) entre julio 2020 y noviembre 2021.

Para analizar las alertas generadas en el caso de uso del paciente crónico mayor se incluyeron a todos los pacientes con al menos un registro de prescripción electrónica mayores de 65 años que fueron ingresados en la sala piloto (GPT4) entre Julio y septiembre del 2022.

- **Variables:**

En ambos casos se recogieron las siguientes variables de manera retrospectiva y semi-automática a partir de SAP®

- **Variables relacionadas con el paciente**

- Episodio de hospitalización.
- Edad.
- Sexo.
- Número de medicamentos: El número de medicamentos varía a lo largo del episodio de hospitalización. Se contabiliza el número de medicamentos a las 48h post-ingreso por considerarse el momento en que el paciente se encuentra estabilizado.
- Duración de la estancia hospitalaria.

- **Variables relacionadas con el uso seguro del medicamento**
- Caso de uso motivo de la alerta.
 - Caso de uso 1. Alerta por superar dosis máxima diaria en adultos.
 - Caso de uso 2. Alerta por interacción farmacológica.
 - Caso de uso 3. Alerta por ajuste de dosis según función renal.
 - Caso de uso 4. Alerta por RAM previa a un principio activo.
 - Caso de uso 5. Alerta en el paciente crónico mayor (Complejidad farmacoterapéutica; Carga anticolinérgica y/o sedantes; Señales alertantes).
- Relevancia clínica pre-definida de la alerta.
 - Nivel 1. Prescripción no recomendada.
 - Nivel 2. Prescripción contraindicada.
 - Nivel 3. Prescripción no permitida.
 - Nivel 4. Minimización de riesgos
- Número de alertas aceptadas por el prescriptor.
- Número de alertas ignoradas por el prescriptor.

- **Análisis estadístico**

Las variables cuantitativas se expresan como media y desviación estándar o como mediana y percentil P25 y P75 en caso de distribución asimétrica. Las variables cualitativas se expresan como porcentajes (%). El análisis de los datos se realizó con el paquete estadístico SPSS 20.0 para Windows (SPSS Inc., Chicago, IL).

RESULTADOS

5. RESULTADOS

De manera análogo al apartado de metodología se establecen tres capítulos, cada uno de ellos relacionado con uno de los tres objetivos específicos establecidos en el presente trabajo.

- **1º Capítulo.** Creación de un modelo de conocimiento del dominio del medicamento basado en ontologías
- **2º Capítulo.** Especificación de un SSDC basado en ontologías.
- **3º Capítulo.** Implementación de OntoPharma.

5.1. CREACIÓN DE UN MODELO DE CONOCIMIENTO DEL DOMINIO DEL MEDICAMENTO BASADO EN ONTOLOGÍAS

5.1.1 Conocimiento representado en las ontologías

En la ontología *Drugs* se representan todos los conceptos básicos que permiten la identificación técnica y caracterización de un fármaco.

Se han establecido diferentes agrupaciones.

La primera agrupación (materia) hace referencia a las sustancias que pueden ser utilizadas en un producto farmacéutico. Se diferencian dos tipos de sustancias, los ingredientes (ej. morfina) que son las sustancias activas y los excipientes (ej. lactosa) que son las sustancias inactivas que normalmente sirven de vehículo del ingrediente. A su vez, los ingredientes se han diferenciado en bases (ej. morfina) y derivados (ej. morfina sulfato).

El siguiente nivel de agrupación comprende los medicamentos entendidos como sustancias que tienen un efecto fisiológico cuando se administran. Se diferencian tres categorías. El principio activo (ej. Omeprazol), el principio activo considerando su dosis y forma farmacéutica (ej. Omeprazol 20mg cápsulas) y el principio activo considerando su dosis, forma farmacéutica y marca comercial (ej. Omeprazol 20mg cápsulas Normon).

Otro nivel de agrupación son los medicamentos empaquetados, es decir, considerando el tamaño del envase. En esta agrupación se distinguen dos categorías. El principio

activo considerando su dosis, forma farmacéutica y tamaño del envase (ej. Omeprazol 20mg 28 cápsulas) y el principio activo considerando su dosis, forma farmacéutica, tamaño del envase y marca comercial (ej. Omeprazol 20mg 28 cápsulas Normon).

Además de las anteriores agrupaciones, también se han representado los medicamentos según la clasificación ATC, según su estructura química y según su actividad biológica. Cada una de estas clasificaciones sirve para dar respuesta a alguno de los casos de uso propuestos. La clasificación ATC sirve para identificar interacciones entre fármacos, la estructura química permite identificar alérgenos y la actividad biológica permite, por ejemplo, agrupar a todos los fármacos con actividad inmunosupresora y que pueden reactivar la infección por el VHB.

Aparte de las agrupaciones anteriormente descritas, en la ontología *Drugs* también se han representado conceptos que caracterizan el formato del fármaco, destacando los conceptos de forma farmacéutica y tipo de envase.

Por último, otros conceptos representados han sido las vías de administración y las unidades de composición. Dependiendo del tipo de fármaco, su composición se puede expresar de muchas maneras, especialmente aquellos fármacos que son soluciones. Por ejemplo, enoxaparina 150mg/ml en una jeringa precargada, puede expresarse en masa (mg), volumen (ml) o por unidad de presentación (jeringa precargada). En la ontología se han representado para todos los medicamentos su composición expresada en todas las unidades posibles. Además, se ha representado una clase que recoge la equivalencia entre unidades (ej. 1g equivale a 1000mg).

En la ontología *DSS* se representa el conocimiento para garantizar la adecuación farmacológica y la seguridad del paciente en el uso de los medicamentos en los casos de uso propuestos en el presente trabajo.

Se analizaron los casos de uso y se identificaron que aspectos comunes había entre los mismos con el objetivo de establecer agrupaciones que permitiesen un uso eficiente y flexible de la ontología.

En primer lugar, se identificó que tanto el ajuste de dosis según función renal como la presencia de *triggers* o señales alertantes de evento adverso dependen de parámetros de laboratorio. Por tanto, se decidió agrupar ambos casos de uso bajo una misma categoría.

Por otro lado, se decidió crear una categoría que englobase a los casos de uso que dependían de la posología del medicamento, ya fuese relacionada con la frecuencia de administración (ajuste de frecuencia en el paciente neonato) o con la dosis administrada (dosis máxima en adultos, ajuste de dosis en el paciente neonato y carga anticolinérgica de un tratamiento farmacológico).

El riesgo de reactivación del VHB depende de la puntuación que resulta de la interpretación del estado serológico del paciente de acuerdo a unos criterios predefinidos. Por este motivo, se representó de manera independiente al resto de los casos de usos bajo una categoría que engloba a los casos de uso en los que se emplea una escala.

Otro caso de uso diferencial es el de interacción fármaco-fármaco. Este caso de uso se representa independiente de los otros porque las interacciones entre fármacos se evalúan considerando la clasificación ATC (ej. ATC C01AA (digoxina) interacciona con el ATC C01BD01 (amiodarona)). En el resto de los casos de uso descritos anteriormente, se ha utilizado el ingrediente para definir el criterio de adecuación (ej. la dosis máxima diaria del ingrediente paracetamol es 4 g).

El caso de uso de complejidad farmacoterapéutica es un caso de uso peculiar debido a que depende de diferentes aspectos del fármaco (forma farmacéutica, frecuencia de administración e instrucciones de administración). En la ontología *DSS* solamente se representa el concepto que define la complejidad farmacoterapéutica asociada a la forma farmacéutica. La complejidad asociada a la frecuencia de administración e instrucciones de administración están representados en las ontologías *Drugs* y *Local Pharmacy* respectivamente.

Otros conceptos representados en la ontología *DSS* son los parámetros de laboratorio. Este concepto es clave para poder llevar a cabo los casos de uso de ajuste de dosis según función renal y el caso de uso basado en la presencia de *triggers* o señales alertantes de evento adverso.

Por último, en la ontología *DSS* también se ha representado las alertas que deben emitirse cuando no se cumplen los criterios de adecuación definidos para cada caso de uso. Las alertas se clasifican en función de si la acción a realizar va dirigida a un fármaco específico del tratamiento (ej. disminuir la dosis del fármaco), al tratamiento completo (ej. disminuir la complejidad farmacoterapéutica) o la acción es al paciente (ej.

recomendar vacunación). Las alertas contienen, entre otras propiedades, una descripción y una recomendación que también están definidas como clases.

5.1.2 Conocimiento no representado en las ontologías

A continuación se detalla para cada caso de uso, la información procedente de las fuentes de origen que no se ha representado en las ontologías.

- **Caso de uso 1. Alerta por superar dosis máxima diaria en adultos**

La dosis máxima diaria en adultos se ha definido a nivel de ingrediente y considerando la vía de administración. No se ha representado la dosis máxima de un ingrediente para una determinada vía de administración en las siguientes situaciones:

- La dosis difiere según la indicación terapéutica del fármaco. Por ejemplo, la dosis máxima diaria del ácido acetilsalicílico es 300 mg si se usa como antiagregante o 4000 mg si es con intención analgésica.
- La dosis difiere cuando el ingrediente se administra solo o combinado con otro ingrediente. Por ejemplo, la dosis máxima diaria de amoxicilina oral cuando se administra sola es 6000 mg. Cuando se administra la combinación amoxicilina/ácido clavulánico la dosis máxima diaria es 2625 mg.
- La dosis difiere según la forma farmacéutica, aunque tengan la misma vía de administración. Por ejemplo, la dosis máxima diaria de hidroxycarbamida comprimidos es 4200mg y la dosis máxima diaria de hidroxycarbamida cápsulas es 9600 mg.

En todos los casos anteriores, se ha representado la dosis máxima inferior para asegurar identificar todas las situaciones de riesgo y se ha indicado en el texto descriptivo de la alerta un aviso indicando con detalle las posibles variaciones de dosis en función de la indicación, combinación con otros principios activos o forma farmacéutica.

- **Caso de uso 3. Alerta por ajuste de dosis según función renal**

El rango de dosis ajustado según función renal se ha definido a nivel de ingrediente y considerando la vía de administración. No se han representado las siguientes situaciones:

- Ajuste de dosis cuando difiere según la indicación terapéutica del fármaco. Por ejemplo, para un filtrado glomerular entre 0-10 mL/min/1.73 m², la dosis recomendada de pentamidina es 4mg/kg/24h en caso de infección por *Pneumocystis Carinii* severo o 4mg/kg/48h si infección moderada.

En todos los casos anteriores, se ha representado el ajuste de dosis inferior para asegurar identificar todas las situaciones de riesgo y se ha indicado en el texto descriptivo de la alerta un aviso indicando con detalle las posibles variaciones de dosis en función de la indicación.

- Ajuste de dosis en las siguientes situaciones especiales: paciente en hemodiálisis, paciente con técnica continua de reemplazo renal y pacientes en diálisis peritoneal.
- Las notas asociadas a la recomendación de ajuste de dosis. Las notas pueden ir referidas a la forma de administración, recomendaciones para su monitorización farmacocinética o en su mayoría, recomendaciones de la administración del fármaco con o sin comidas. Por ejemplo, la cefpodoxima debe administrarse con comidas.

Además, previo consenso con los facultativos expertos en el ámbito, se han realizado modificaciones sobre la información original en los siguientes supuestos:

- Los ajustes con varias posibilidades de dosificación se han simplificado usando los valores extremos de los rangos propuestos. Por ejemplo, para un filtrado glomerular entre 50-130 mL/min/1.73 m², la dosis recomendada de ceftazidima intravenosa es 500-2000 mg/8-12h. Se ha representado que la dosis ajustada es 1000-6000 mg/24h.

- **Caso de uso 5. Alertas en el paciente crónico mayor**

- Complejidad farmacoterapéutica (MRCI)

La complejidad farmacoterapéutica se calcula a partir de la complejidad asociada a la forma farmacéutica (MRCI_A), frecuencia de administración (MRCI_B) e instrucciones específicas de administración (MRCI_C). Las instrucciones de administración consideran diferentes aspectos, entre los que destacamos los siguientes: necesidad de

manipular la medicación (partir, disolver), variabilidad de dosis (dosis alternas diferentes, pautas escalado...) o instrucciones relacionadas con alimentación (administrar en ayunas, con una bebida específica...). De los aspectos asociados al MRCI_C, solamente se han tenido en cuenta instrucciones relacionadas con la alimentación.

○ Trigger tool

Los *trigger* o señales alertantes de un posible evento adverso en el paciente crónico mayor pueden ser de diferente naturaleza, destacando los siguientes:

- Parámetros de laboratorio.
- Registro de administración de determinados productos (ej. antídotos/componentes del banco de sangre).
- Signos y/o síntomas.

Solamente se han representado los *trigger* que dependen de parámetros de laboratorio. Cada *trigger* se ha definido a nivel de ingrediente y considerando la vía de administración.

● **Caso de uso 6. Alertas por riesgo de reactivación VHB**

El protocolo de vigilancia de reactivación del VHB empleado en el HCB se basa en la combinación de dos factores:

- Riesgo de reactivación del VHB asociado al tratamiento inmunosupresor. Se establecen tres niveles: alto, moderado, bajo.
- Resultado serológico del paciente. Se comprueban secuencialmente hasta un máximo de cuatro parámetros de laboratorio: Antígeno de superficie para hepatitis B (HBsAg); Anticuerpo frente al antígeno core del VHB (AntiHBc); Anticuerpo frente al antígeno de superficie del VHB (AntiHBs) y; DNA del VHB (DNA VHB).

Previo consenso con los facultativos expertos en el ámbito se ha simplificado el algoritmo de forma que no se han establecido diferentes niveles de riesgo de reactivación del VHB dependiendo del inmunosupresor y solamente se han representado dos parámetros de laboratorio: Antígeno de superficie para hepatitis B (HBsAg) y Anticuerpo frente al antígeno core del VHB (AntiHBc). Esta simplificación del algoritmo no tiene repercusiones en el resultado, sino que es resultado de la optimización del protocolo.

5.1.3 Definición de la ontología *Drugs*

Con el objetivo de modelar el conocimiento relacionado con la identificación e información técnica de los medicamentos procedente del Nomenclátor de prescripción de la AEMPS se ha desarrollado la ontología *Drugs* que consta de dos partes interconectadas entre sí.

- *Drugs (T-box)*: constituye el esquema y metamodelo. Proporciona los conceptos/clases.
- *Drugs (A-box)*: contiene las instancias de los conceptos representados en *Drugs (T-box)*.

El esquema de importación de las ontologías se muestra en la figura 19 y figura 20.

Figura 19. Esquema de importación de la ontología *Drugs*

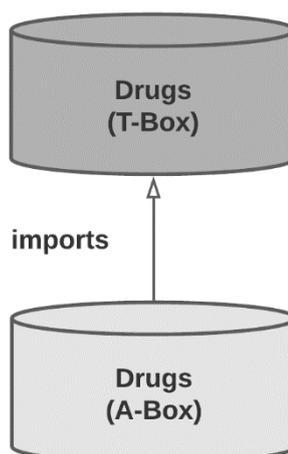
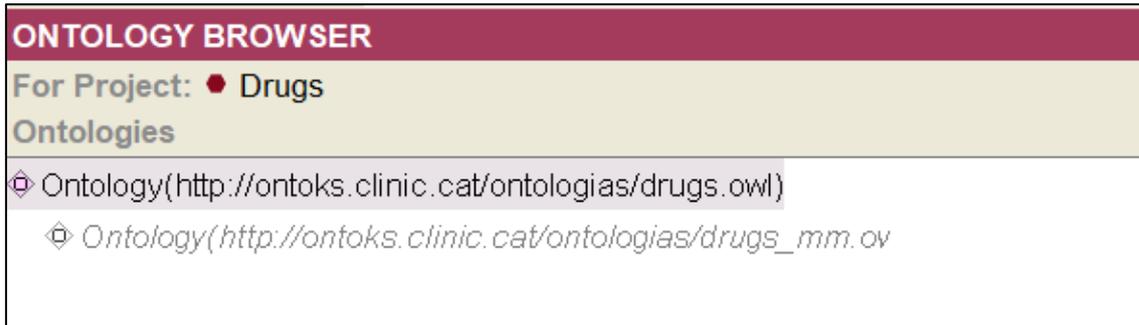


Figura 20. Esquema de importación de la ontología *Drugs* en el editor Protégé 3.5®

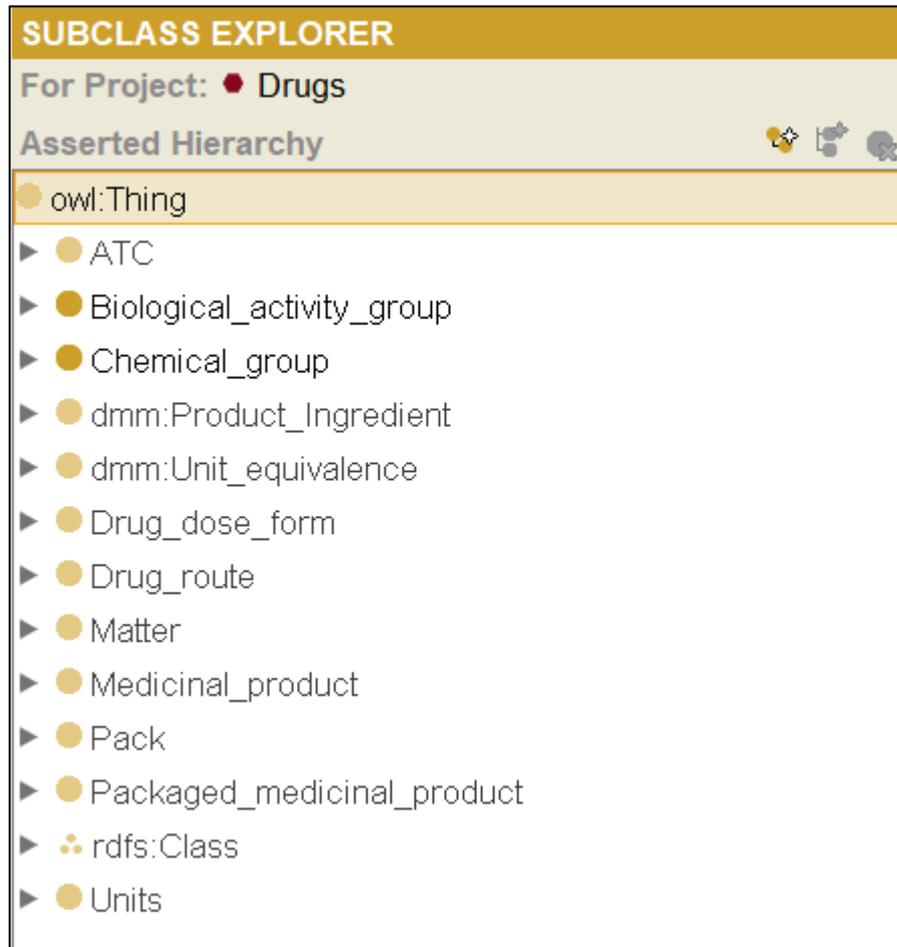


Las figuras 21 y 22 proporcionan el modelo de datos representados en la ontología *Drugs*. Los conceptos están ordenados alfabéticamente.

Figura 21. Modelo de datos representados en la ontología *Drugs*

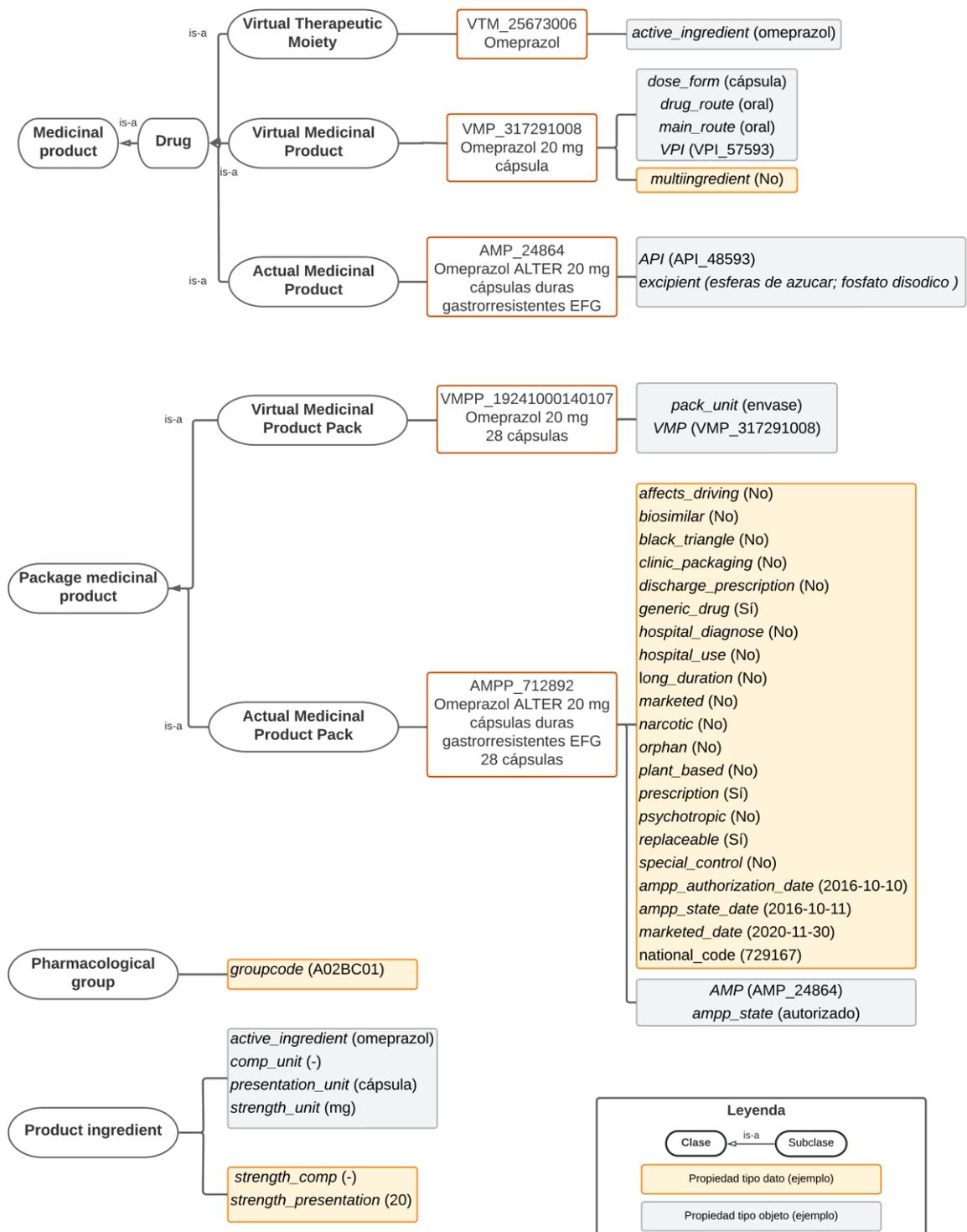


Figura 22. Modelo de datos representados en la ontología *Drugs* (editor Protégé 3.5®)



La figura 23 proporciona la relación entre las clases y sus propiedades indicando para cada caso un ejemplo.

Figura 23. Relación entre las clases y sus propiedades en la ontología *Drugs*



Del conjunto de conceptos representados destacan las siguientes cuatro clases (*Medicinal product*; *Package medicinal product*; *Pharmacological group*; *Product ingredient*) que se detallan a continuación:

- ***Medicinal product*** (producto medicinal)

Los productos medicinales son medicamentos u otras sustancias que tiene un efecto fisiológico cuando se administran. En función del detalle en la definición del producto medicinal se distinguen tres clases diferentes, el *Virtual Therapeutic Moiety* (VTM), el *Virtual Medicinal Product* (VMP) y el *Actual Medicinal Product* (AMP).

Cada una de las clases anteriores (VTM, VMP, AMP) está caracterizada por unas propiedades que permiten la definición de las mismas y que son heredadas por las correspondientes subclases.

- El VTM corresponde con la descripción clínica de la sustancia/s activa/s. Define el medicamento en un nivel superior de máxima agrupación a partir de sus principios activos, sin tener en cuenta la forma farmacéutica ni dosis. (ej. Omeprazol). Se utilizan los códigos SNOMED disponibles en la documentación de la AEMPS para construir el nombre del VTM con el objetivo de favorecer la interoperabilidad. La nomenclatura empleada para definir los VTM es VTM_código SNOMED. La clase VTM tiene una única propiedad de tipo objeto (*object property*), que es el ingrediente activo (*active_ingredient*). De este modo se puede definir los ingredientes activos que componen cada VTM.
- El VMP corresponde con la descripción clínica del producto. Define el medicamento a partir de sus principios activos, dosis, unidad de dosis y forma farmacéutica simplificada. (Ej. Omeprazol 20 mg cápsula). Se utilizan los códigos SNOMED disponibles en la documentación de la AEMPS para construir el nombre del VMP con el objetivo de favorecer la interoperabilidad. La nomenclatura empleada para definir los VMP es VMP_código SNOMED. La clase VMP tiene cinco propiedades. Cuatro de las propiedades son de tipo objeto, permitiendo definir para cada VMP su forma farmacéutica (*dose_form*), vía de administración (*drug_route*), principal vía de administración (*main_route*), y el ingrediente (*vp*). La quinta propiedad es de tipo

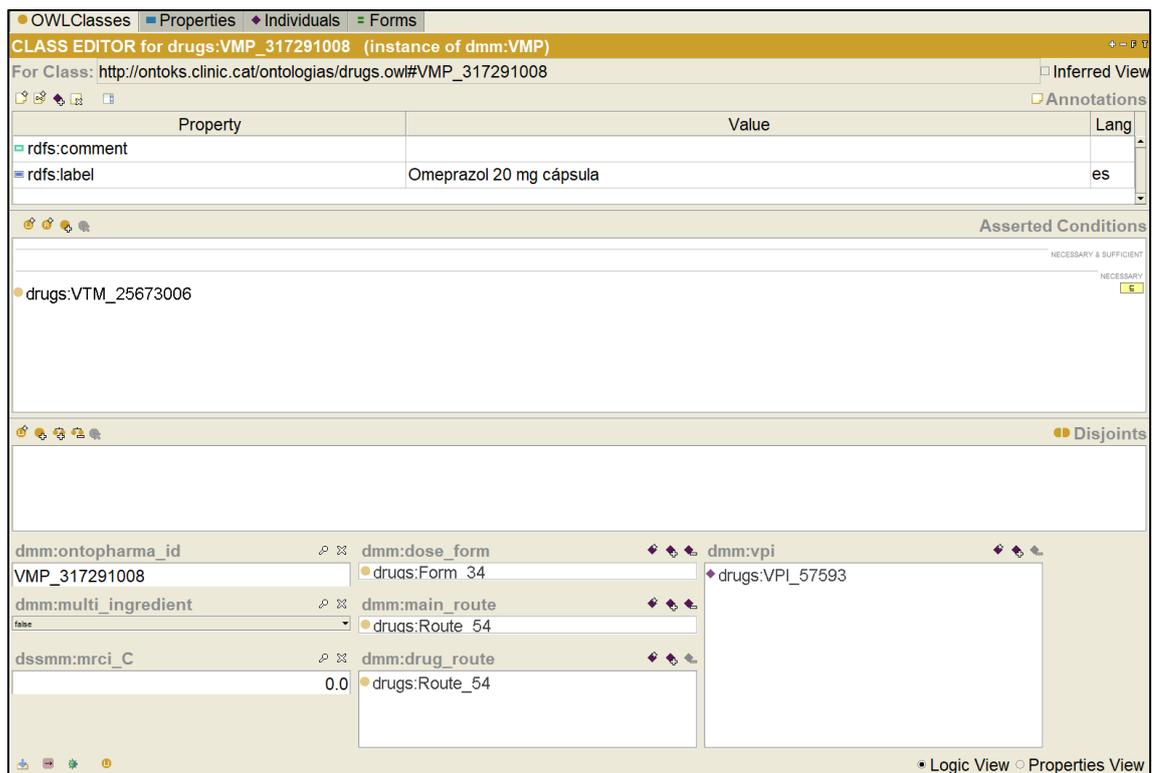
dato (*data property*), concretamente de tipo booleano (si/no) e indica si un VMP es multi-ingrediente.

La clase VMP tiene además una sexta propiedad de tipo dato, pero definida en la ontología *DSS en lugar de en Drugs*. Esta propiedad asigna a cada VMP el valor de complejidad establecido en el apartado C del índice de complejidad farmacoterapéutica *Medication Regimen Complexity Index (MRCI) (mrci C)* que hace referencia a la complejidad de las instrucciones de administración.

La complejidad de las instrucciones de administración debe sumarse a la complejidad de la forma farmacéutica (MRCI A, representada en la ontología *DSS*) y a la complejidad de la frecuencia de administración (MRCI B, representada en la ontología *Local Pharmacy*) para obtener el valor de complejidad farmacoterapéutica total.

La figura 24 muestra un ejemplo de representación del concepto VMP en el editor Protégé 3.5®.

Figura 24. Ejemplo de representación del concepto VMP en el editor Protégé 3.5®



El ejemplo representado es el VMP_317291008 (Omeprazol 20 mg cápsula), subclase del VTM_2567006 (omeprazol). El VMP tiene definidas las siguientes propiedades: No es multi-ingrediente; Forma farmacéutica: cápsula (*Form_34*); Vía de administración principal: oral (*Route_54*); Ingrediente: omeprazol (VPI_57593); Complejidad de instrucciones de administración (MRCI_C):0.

- El **AMP** define el medicamento a partir del producto envasado producido comercialmente. Incluye información administrativa, información sobre precios y reembolsos y situación de registro, pero sin tener en cuenta el tamaño del envase. (Ej. Omeprazol ALTER 20 mg cápsulas duras gastroresistentes EFG). La nomenclatura empleada para definir los AMP es AMP_código consecutivo. La clase AMP tiene dos propiedades, ambas de tipo objeto, que permiten definir el ingrediente (API) y excipiente (*excipient*) de cada AMP.

- **Package medicinal product** (producto medicinal empaquetado)

Los productos medicinales empaquetados son medicamentos envasados. En función del detalle en la definición del producto medicinal se distinguen dos clases diferentes, el *Virtual Medicinal Product Package* (VMPP) y el *Actual Medicinal Product Package* (AMPP).

Cada una de las clases anteriores (VMPP y AMPP) tiene asociadas unas propiedades que permiten la definición de las mismas y que son heredadas por las correspondientes subclases.

- El **VMPP** define el medicamento a partir de su VMP y del tamaño de su envase (ej. Omeprazol 20 mg 28 cápsulas). Se utilizan los códigos SNOMED disponibles en la documentación de la AEMPS para construir el nombre del VMPP con el objetivo de favorecer la interoperabilidad. La nomenclatura empleada para definir los VMPP es VMPP_código SNOMED. La clase VMPP tiene dos propiedades de tipo objeto que relacionan cada VMPP con el tipo de envase (*pack_unit*) y con su correspondiente VMP (*vmp*).

- El **AMPP** define el medicamento a partir de su AMP y del tamaño *de su envase* (ej. Omeprazol ALTER 20 mg capsulas duras gastrorresistentes EFG, 28 cápsulas). La nomenclatura empleada para definir los AMPP es AMPP_código consecutivo

La clase AMPP tiene un total de 23 propiedades.

21 propiedades son de tipo dato. La mayoría (17) son de tipo booleano (si/no) y definen los siguientes atributos para cada AMPP: afecta a la conducción (*affects_driving*), biosimilar (*biosimilar*), triángulo negro (*black_triangle*), envase clínico (*clinic_packaging*), prescripción al alta permitida (*discharge_prescription*), fármaco genérico (*generic_drug*), requiere diagnóstico hospitalario (*hospital_diagnose*), uso hospitalario (*hospital_use*), tratamiento de larga duración (*long_duration*), comercializado (*marketed*), narcótico (*narcotic*), medicamento huérfano (*orphan*), basado en plantas (*plant_based*), requiere receta (*prescription*), psicótropo (*psychotropic*), reemplazable (*replaceable*) y medicamento de especial control (*special_control*).

El resto de las propiedades de tipo dato son la fecha de autorización (*ampp_authorization_date*), la fecha de situación de registro (*ampp_state_date*), la fecha de comercialización (*marketed_date*) o el código nacional (*national_code*).

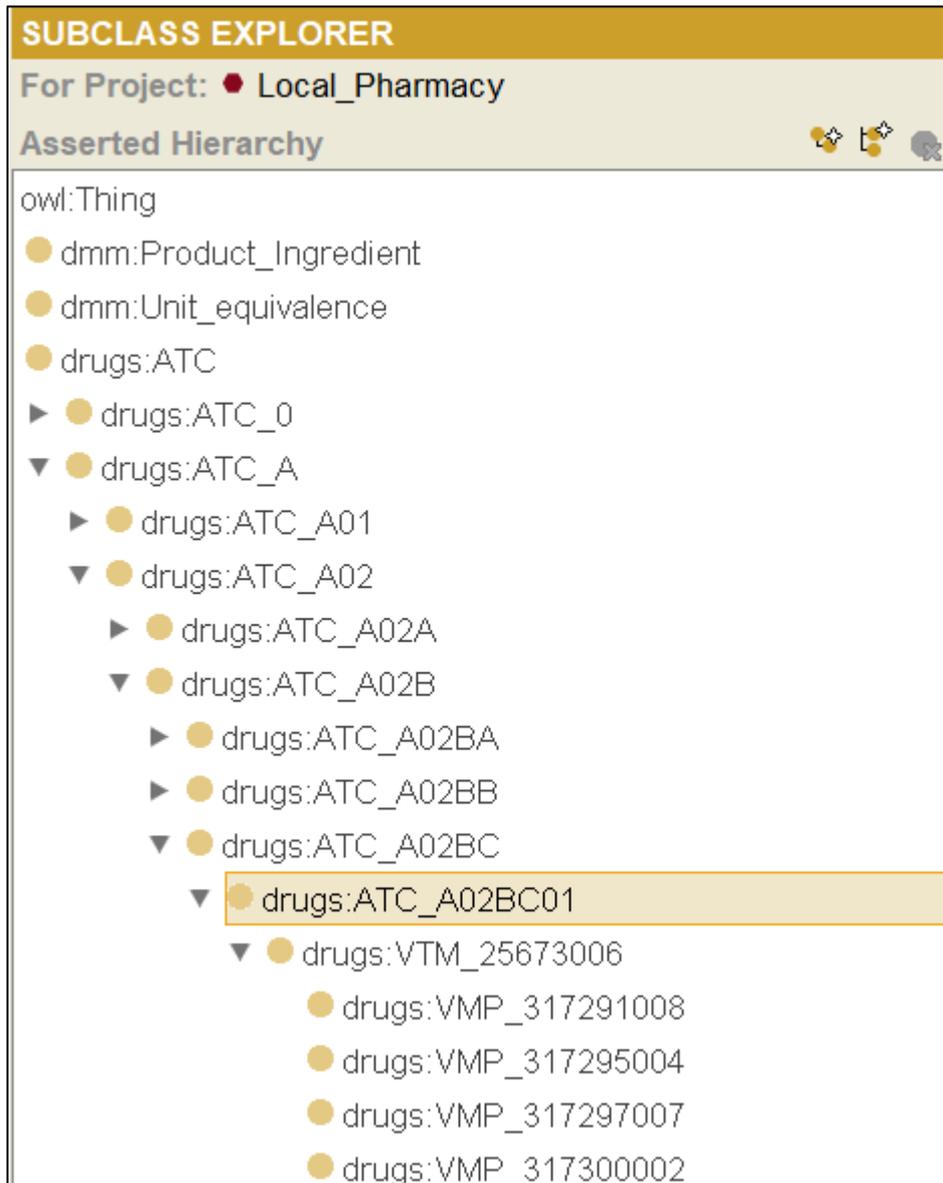
Las dos propiedades de tipo objeto relacionan el AMPP con su correspondiente AMP (*amp*) y con su situación de registro (*ampp_state*).

- **Pharmacological group** (Grupo farmacológico según clasificación ATC)

La clasificación ATC es un sistema de codificación de sustancias farmacéuticas y medicamentos elaborado y mantenido por la OMS. Los medicamentos se clasifican en cinco niveles en función del sistema u órgano efector, al efecto farmacológico, las indicaciones terapéuticas y la estructura química de un fármaco.

La clase *pharmacological group* tiene una propiedad de tipo dato que permite definir la clasificación ATC de cada medicamento (figura 25). La clasificación ATC está representada mediante subclases. La nomenclatura empleada para definir los ATC es ATC_código ATC.

Figura 25. Ejemplo de representación del concepto grupo farmacológico según clasificación ATC en el editor Protégé 3.5®



- **Product ingredient** (ingrediente del producto)

Los ingredientes de un producto son cualquier sustancia o combinación de sustancias utilizadas en un producto farmacéutico, destinada a proporcionar actividad farmacológica o tener un efecto directo en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de enfermedades, o destinada a tener un efecto en la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas. Los ingredientes de un producto

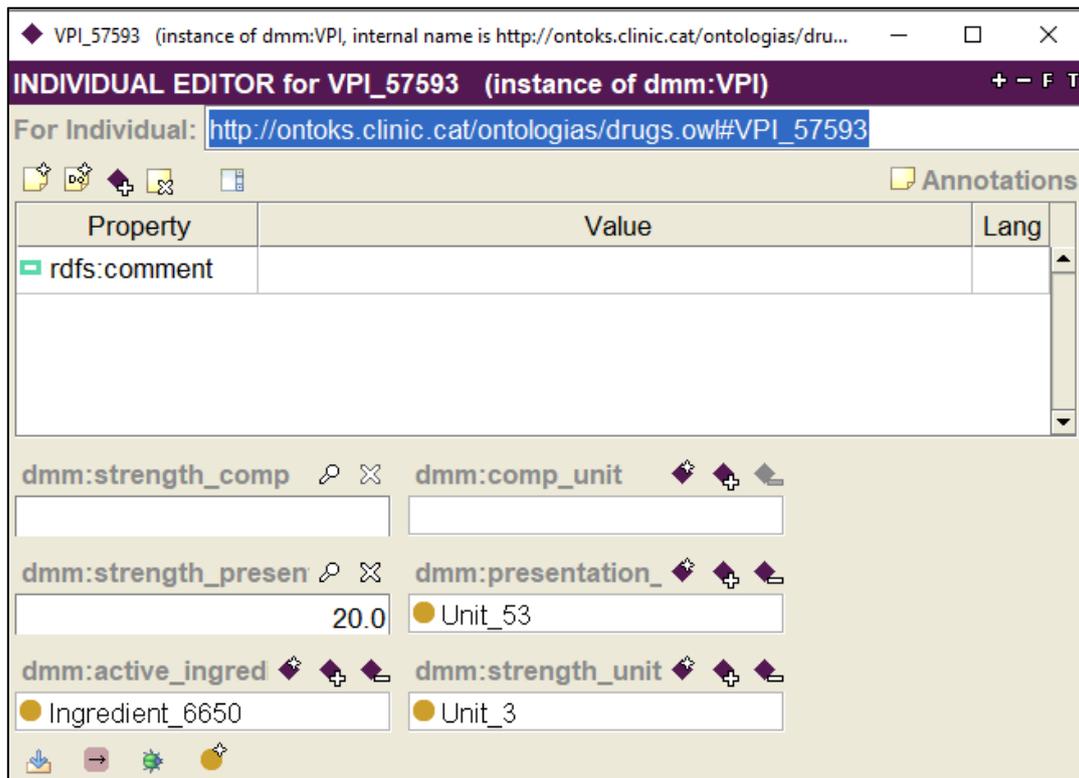
están agrupados en dos clases diferentes, el *Virtual Product Ingredient* (VPI) y el *Actual Product Ingredient* (API).

- Los VPI son los ingredientes utilizados en los VMP. La nomenclatura empleada para definir los VPI es VPI_código consecutivo.
- Los API son los ingredientes utilizados en los AMP. La nomenclatura empleada para definir los API es API_código consecutivo.

La clase *product ingredient* (*Product_Ingredient*) tiene seis propiedades (cuatro de tipo objeto y dos de tipo dato) que tienen el objetivo de definir la composición del medicamento a través de la siguiente información: ingrediente (*active_ingredient*), potencia por unidad de composición (*strength_comp*), potencia por unidad de presentación (*strength_presentation*) y, las correspondientes unidades, unidad de composición (*comp_unit*), unidad de presentación (*presentation_unit*) y unidad de potencia (*strength_unit*).

La figura 26 muestra un ejemplo de representación del concepto VPI en el editor Protégé 3.5[®].

Figura 26. Ejemplo de representación del concepto VPI en el editor Protégé 3.5®



El ejemplo representado es el VPI_57593. El VPI tiene definidas las siguientes propiedades:
 Ingrediente: omeprazol (*Ingredient_6650*); Composición: 20 (strength: presentation) mg
 (Unit_3) en una cápsula (Unit_53).

A continuación se detallan el resto de las clases representadas en la ontología *Drugs*. Tal y como se ha explicado anteriormente, la mayoría de estas clases se relacionan a través de las propiedades de tipo objeto con las principales clases previamente descritas (VTM, VMP, AMP, VMPP, AMPP, *Product Ingredient*) para completar su definición. Existe una relación de subclasificación entre las clases grupo farmacológico, VTM y VMP.

- **Biological activity group** (Grupo según actividad biológica)

Es una clasificación que agrupa a los medicamentos según su actividad biológica. La nomenclatura empleada para definir los grupos según su actividad biológica es BAG_código consecutivo.

La clasificación según la actividad biológica de los medicamentos no procede del Nomenclátor de prescripción, sino que es una clasificación de elaboración propia realizada por los miembros del Comité Editorial. El motivo de crear el concepto grupo según actividad biológica está relacionado con el desarrollo del caso de uso 6 (Alertas por riesgo de reactivación VHB). No todos los medicamentos suponen un riesgo para la reactivación del VHB. Solamente los medicamentos con actividad inmunosupresora independientemente de su estructura química pueden suponer un factor de riesgo para la reactivación del VHB en pacientes con una determinada serología. Esta clasificación permite agrupar a los principios activos según la actividad biológica de los medicamentos.

- **Chemical group** (Grupo químico)

La clase *Chemical group* es una clasificación que agrupa a los medicamentos según su estructura química. La nomenclatura empleada para definir los grupos químicos es ChG_código consecutivo.

La clasificación *Chemical group* no procede del Nomenclátor de prescripción de la AEMPS, sino que es una clasificación de elaboración propia realizada por expertos en alergología que formaban parte del Comité Editorial. El motivo de crear el concepto grupo químico está relacionado con el desarrollo del caso de uso 4 (Alerta por RAM previa a un principio activo). En ocasiones, los pacientes no tienen una RAM a un único principio activo (ej. Amoxicilina) sino que tienen una RAM a un conjunto de principios activos que normalmente tienen una misma estructura química de base (ej. Betalactámicos). La clasificación según grupo químico permite agrupar a los principios activos según su estructura química.

- **Drug dose form** (Forma farmacéutica del fármaco)

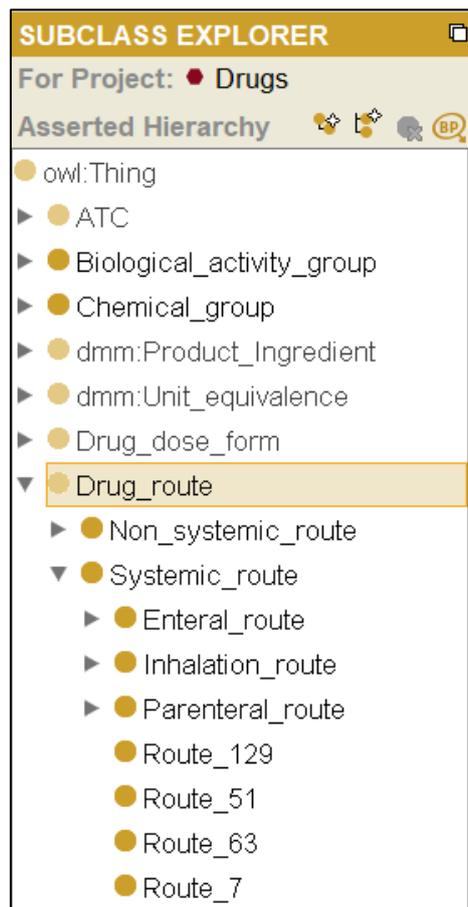
La forma farmacéutica de un fármaco es la estructura a la que se adaptan los principios activos y excipientes para formular un medicamento. El nomenclátor de prescripción dispone de dos clasificaciones, simplificada (ej. comprimido) y detallada (ej. comprimido; comprimido sublingual; comprimido de liberación prolongada, etc.). En la ontología se representan las formas farmacéuticas detalladas. La nomenclatura empleada para definir las formas farmacéuticas es Form_código consecutivo.

- **Drug route** (Vía de administración)

La vía de administración de un fármaco es la forma en que el fármaco se incorpora al organismo. La nomenclatura empleada para definir las vías de administración es `route_código` consecutivo.

Las vías de administración definidas en el Nomenclátor de prescripción se han creado en la clase *Drug_route* (figura 27). A su vez, las vías de administración se han clasificado en no-sistémicas (*Non_systemic_route*) y sistémicas (*Systemic_route*). Esta clasificación tiene interés por ejemplo en la definición de interacciones, permitiendo excluir a los fármacos de administración no sistémica (ej. cremas). En la clase vía sistémica también se han realizado agrupaciones de vías de administración parenteral (*Parenteral_route*), vías de administración oral (*Enteral_route*) y vías de administración inhalada (*Inhalation_route*).

Figura 27. Ejemplo de representación del concepto vía de administración en el editor Protégé 3.5®



- **Matter** (Sustancia)

Una sustancia es un material con unas características físicas particulares. Dependiendo del objetivo final de la sustancia se distinguen dos tipos, *excipient* (excipiente) y *active ingredient* (ingrediente activo).

Los excipientes son sustancias inactivas que sirven como vehículo de un fármaco. La nomenclatura empleada para definir los excipientes es *excipient_código* consecutivo.

Los ingredientes activos son las sustancias que presentan algún tipo de actividad de los fármacos. A su vez, los ingredientes activos se dividen en base (*AI base*) y en derivados (*AI derivative*). Las bases son el ingrediente núcleo de la molécula y los derivados son las diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de ingrediente base. La nomenclatura empleada para definir los ingredientes activos es *ingredient_código* consecutivo.

- **Pack** (Envase)

Es el envase es el embalaje en el que viene almacenado un medicamento para garantizar su estabilidad y conservación. La nomenclatura empleada para definir los envases es *pack_código* consecutivo.

- **State** (Estado).

El estado hace referencia al estado de autorización y comercialización de un medicamento. La nomenclatura empleada para definir los estados es *situation_código* consecutivo.

- **Units** (Unidades)

Las unidades de medida permiten definir la composición de un ingrediente. La nomenclatura empleada para definir las unidades es *unit_código* consecutivo.

Se han clasificado las unidades descritas en el denominado “diccionario unidad contenido” en tres nuevas clases: *composition unit* (unidad de composición), *strength unit* (unida de potencia) y *presentation unit* (unidad de presentación).

- *Composition unit* es la unidad mínima en la que se administra la dosis.
- *Strength unit* es la unidad de medida de la cantidad de ingrediente activo.
- *Presentation unit* es la unidad de medida que contiene la dosis de ingrediente activo.

Esta clasificación permite describir el contenido de un fármaco desde distintos puntos de vista. Por ejemplo, en la ontología *Drugs* el contenido del fármaco enoxaparina sodio 150 mg inyectable 1 ml jeringa precargada se describe de dos maneras, por unidad de composición (150mg/ml) o por unidad de presentación (150mg/jeringa precargada). El Nomenclátor de prescripción solamente contiene una de las dos descripciones que varía en función del tipo de fármaco. Esta clasificación permite al SSDC “entender” la cantidad prescrita a un paciente independientemente de la forma en que se haya prescrito (mg, ml o jeringa precargada).

La tabla 24 muestra diferentes ejemplos de cómo se expresan la composición de diferentes medicamentos.

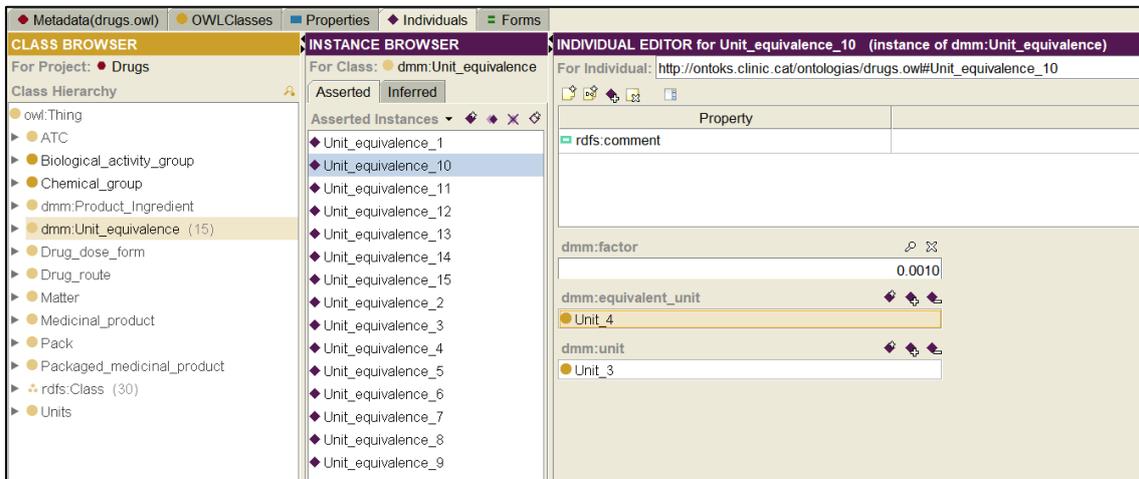
Tabla 24. Ejemplos de formas de expresar la composición de medicamentos

<i>active ingredient</i>	<i>strength comp</i>	<i>strength unit</i>	<i>comp unit*</i>	<i>strength presentation</i>	<i>strength unit</i>	<i>presentation unit*</i>
Enoxaparina sodio 150 mg (15.000 UI) inyectable 1 ml jeringa precargada						
Enoxaparina	150	mg	(1) ml	150	mg	(1) jeringa precargada
Omeprazol 20 mg cápsula						
Omeprazol	-	-	-	20	mg	(1) cápsula
Donepezilo 2 mg/ml solución/suspensión oral						
Donepezilo	2	mg	(1) ml	-	-	-
Somatropina 10 mg/ml inyectable 1,5 ml pluma precargada						
Somatropina	10	mg	(1) ml	150	mg	(1) pluma precargada
*Por defecto la composición se expresa por (1) unidad de medida						

- **Unit equivalence** (Equivalencia entre unidades)

Representa la equivalencia entre las diferentes unidades descritas (ej. 1g equivale a 1000 mg) (figura 28). El objetivo de crear esta clase es permitir al SSDC “entender” la cantidad prescrita a un paciente independientemente de la unidad de prescripción (ej. mcg, mg o g) o jeringa precargada).

Figura 28. Ejemplo de representación del concepto equivalencia entre unidades en el editor Protégé 3.5®



El ejemplo representado es la instancia `unit_equivalence_10` que representa la conversión entre gramos (`unit_4`) y mg (`Unit_3`), siendo el factor de conversión 0.0010.

Para conocer en más detalle la información representada se pueden consultar las tablas 25 y 26.

La tabla 25 incluye por orden alfabético la lista completa de conceptos representados, su definición y el número de instancias que contienen.

Table 25. Lista completa de conceptos representados en la ontología *Drugs*

Concepto	Definición	Instancias* (Nº)
Active ingredient	Sustancias activas (ingredientes) de los medicamentos	3406
AI base	Ingrediente activo núcleo o base de la molécula	2045

Concepto	Definición	Instancias* (Nº)
<i>AI derivative</i>	Las diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de un principio activo	1361
<i>AMP</i>	Medicamento definido a partir de su AMPP, pero sin el tamaño del envase	19111
<i>AMPP</i>	Medicamento definido a partir del producto envasado producido comercialmente incluyendo información administrativa relacionada, sobre precios y reembolsos y situación de registro	28041
<i>API</i>	Ingrediente utilizado en un AMP	17744
<i>Biological activity group</i>	Clases de medicamentos según su actividad biológica	1
<i>Chemical group</i>	Clases de medicamentos según su estructura química	78
<i>Composition unit</i>	Unidad mínima en la que se administra la dosis	7
<i>Drug</i>	Medicamento u otra sustancia que tiene un efecto fisiológico cuando se administra	NA
<i>Drug dose form</i>	Formas farmacéuticas de los medicamentos	259
<i>Drug route</i>	Vías de administración de los medicamentos	79
<i>Excipient</i>	Sustancia inactiva que sirve como vehículo de un fármaco	604
<i>Matter</i>	Material con características físicas particulares	NA
<i>Medicinal product</i>	Medicamento u otra sustancia que tiene un efecto fisiológico cuando se administra	NA
<i>Pack</i>	Envases de los medicamentos	64
<i>Packaged medicinal product</i>	Concepto abstracto que representa envases de medicamentos equivalentes	NA
<i>Presentation unit</i>	Unidad de medida que contiene la dosis de ingrediente activo	72

Concepto	Definición	Instancias* (Nº)
Product ingredient	Cualquier sustancia o combinación utilizadas en un producto farmacéutico, destinada a proporcionar actividad farmacológica o tener un efecto directo en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de enfermedades, o para tener un efecto en la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas	NA
State	Estado de autorización y comercialización de un medicamento	4
Strength unit	Unidad de medida de la cantidad de ingrediente activo	58
Unit equivalence	Equivalencia entre unidades	6663
VMP	Medicamento definido a partir de sus principios activos, dosis, unidad de dosis y forma farmacéutica simplificada	6613
VMPP	Medicamento definido a partir de su VMP y el tamaño del envase	9031
VPI	Ingrediente utilizado en un VMP	8057
VTM	Medicamento definido en un nivel superior de máxima agrupación a partir de sus principios activos, sin tener en cuenta la forma farmacéutica ni dosis	2342
Unit	Unidades de medida	181
<p>*Instancias actualizadas a fecha 25 de abril del 2024</p> <p>NA: No aplica indicar el número de instancias porque son superclases que permiten agrupar conceptos y no tienen instancias.</p>		

La tabla 26 incluye la lista completa de propiedades indicando para cada uno, su dominio, definición, rango y tipo de propiedad.

Tabla 26. Lista completa de propiedades representadas en la ontología *Drugs*

Dominio	Propiedad	Rango	Objeto(O)/ Dato (D)
	Definición		
AMP	API	<i>Product_Ingredient</i>	O
	Ingrediente		
	excipient	<i>Excipient</i>	O
	Excipiente		
AMPP	affects_driving	<i>Boolean</i>	D
	Afecta a la conducción		
	amp	<i>AMP</i>	O
	Código del AMP		
	ampp_authorization_date	<i>Date</i>	D
	Fecha de autorización		
	ampp_state	<i>State</i>	O
	Situación del registro		
	ampp_state_date	<i>Date</i>	D
	Fecha situación del registro		
	biosimilar	<i>Boolean</i>	D
	Biosimilar		
	black_triangle	<i>Boolean</i>	D
	Triángulo negro		
	clinic_packaging	<i>Boolean</i>	D
	Envase clínico		
	discharge_prescription	<i>Boolean</i>	D
	Prescripción al alta permitida		
	generic_drug	<i>Boolean</i>	D
	Fármaco genérico		
	hospital_diagnose	<i>Boolean</i>	D
	Diagnóstico hospitalario		
	hospital_use	<i>Boolean</i>	D

Dominio	Propiedad	Rango	Objeto(O)/ Dato (D)
	Definición		
	Uso hospitalario		
	long_duration	Boolean	D
	Tratamiento de larga duración		
	marketed	Boolean	D
	Comercializado		
	marketed_date	Date	D
	Fecha de comercialización		
	narcotic	Boolean	D
	Narcótico		
	national_code	int	D
	Código Nacional		
	orphan	Boolean	D
	Medicamento huérfano		
	plant_based	Boolean	D
	Medicamento a base de plantas		
	prescription	Boolean	D
	Requiere receta		
	psychotropic	Boolean	D
	Psicotropo		
	replaceable	Boolean	D
Reemplazable			
special_control	Boolean	D	
Medicamento de especial control			
Pharmacological group	group_code	String	D
	Código ATC		
Product Ingredient	active_ingredient	Active_ingredient	O
	Ingrediente		

Dominio	Propiedad	Rango	Objeto(O)/ Dato (D)
	Definición		
	comp_unit	Unit	O
	Unidad de composición		
	presentation_unit	Unit	O
	Unidad de presentación		
	strength_unit	Unit	O
	Unidad de potencia		
	strength_comp	Float	D
	Potencia por unidad de composición		
	strength_presentation	Float	D
	Potencia por unidad de presentación		
VMP	dose_form	Drug_dose_form_type	O
	Forma farmacéutica		
	drug_route	Drug_route_type	O
	Vía de administración		
	main_route	Drug_route_type	O
	Principal vía de administración		
	multi-ingredient	Boolean	D
	Multi-ingrediente		
vpi	Product_Ingredient	O	
Ingrediente			
VMPP	pack_unit	Pack_type	O
	Unidad de empaquetado		
	vmp	VMP	O
Código VMP			
VTM	has_active_ingredient	Active_ingredient	O
	Ingrediente		

5.1.4 Definición de la ontología *DSS*

Con el objetivo de modelar el conocimiento necesario para un garantizar la seguridad del paciente en el uso de los medicamentos se ha desarrollado la ontología *DSS* que consta de dos partes interconectadas entre sí.

- *DSS (T-box)*: constituye el esquema y metamodelo. Proporciona los conceptos/clases.
- *DSS (A-box)*: contiene las instancias de los conceptos representados en *DSS (T-box)*.

El esquema de importación de las ontologías se muestra en las figuras 29 y 30. Tal y como se observa en las figuras, la ontología *DSS* también importa la ontología *Drugs*. De esta manera, en la ontología *DSS* se puede emplear conceptos/clases definidos en la ontología *Drugs* sin tener que replicarlos de nuevo.

Figura 29. Esquema de importación de la ontología *DSS*

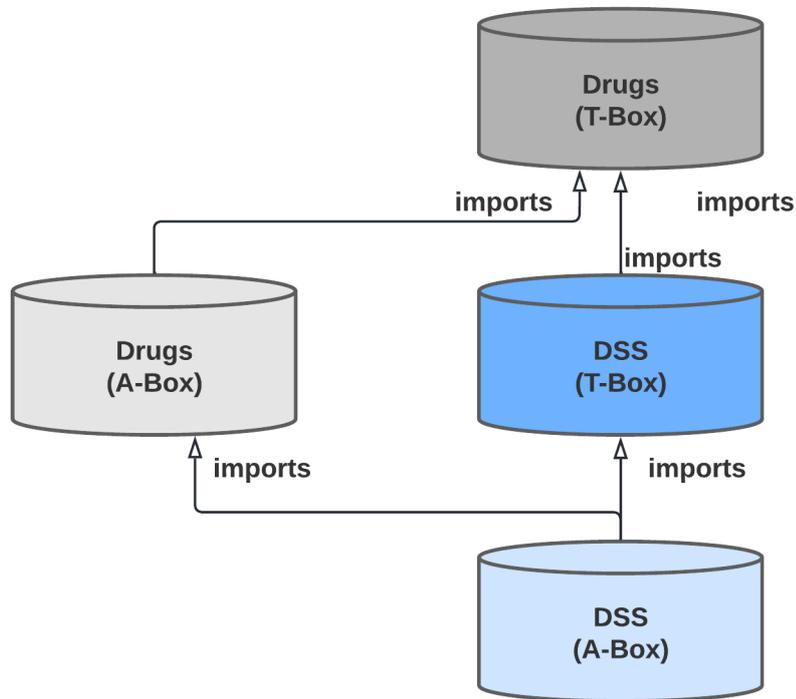
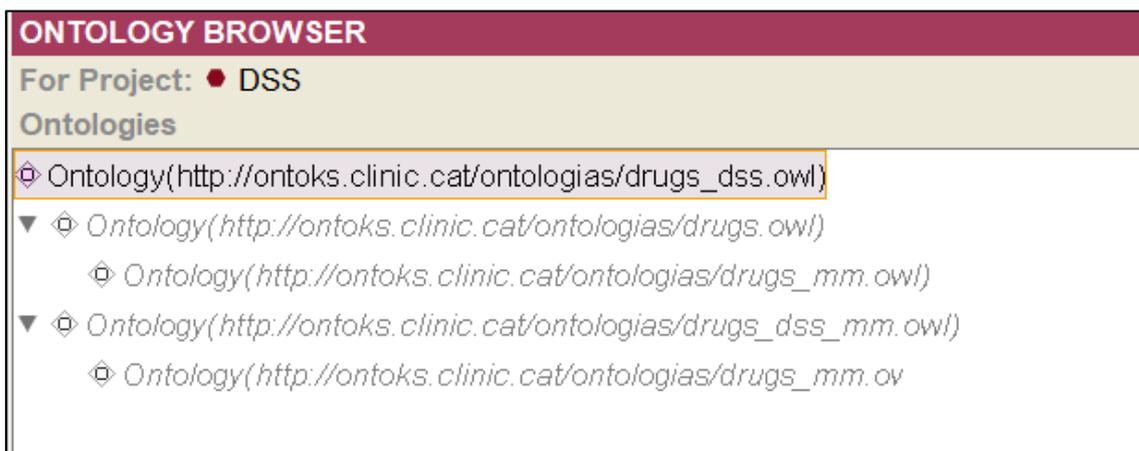


Figura 30. Esquema de importación de la ontología *DSS* en el editor Protégé 3.5®



Las figuras 31 y 32 proporcionan el modelo de datos representados en la ontología *DSS*. Los conceptos están ordenados alfabéticamente.

Figura 31. Modelo de datos representados en la ontología DSS

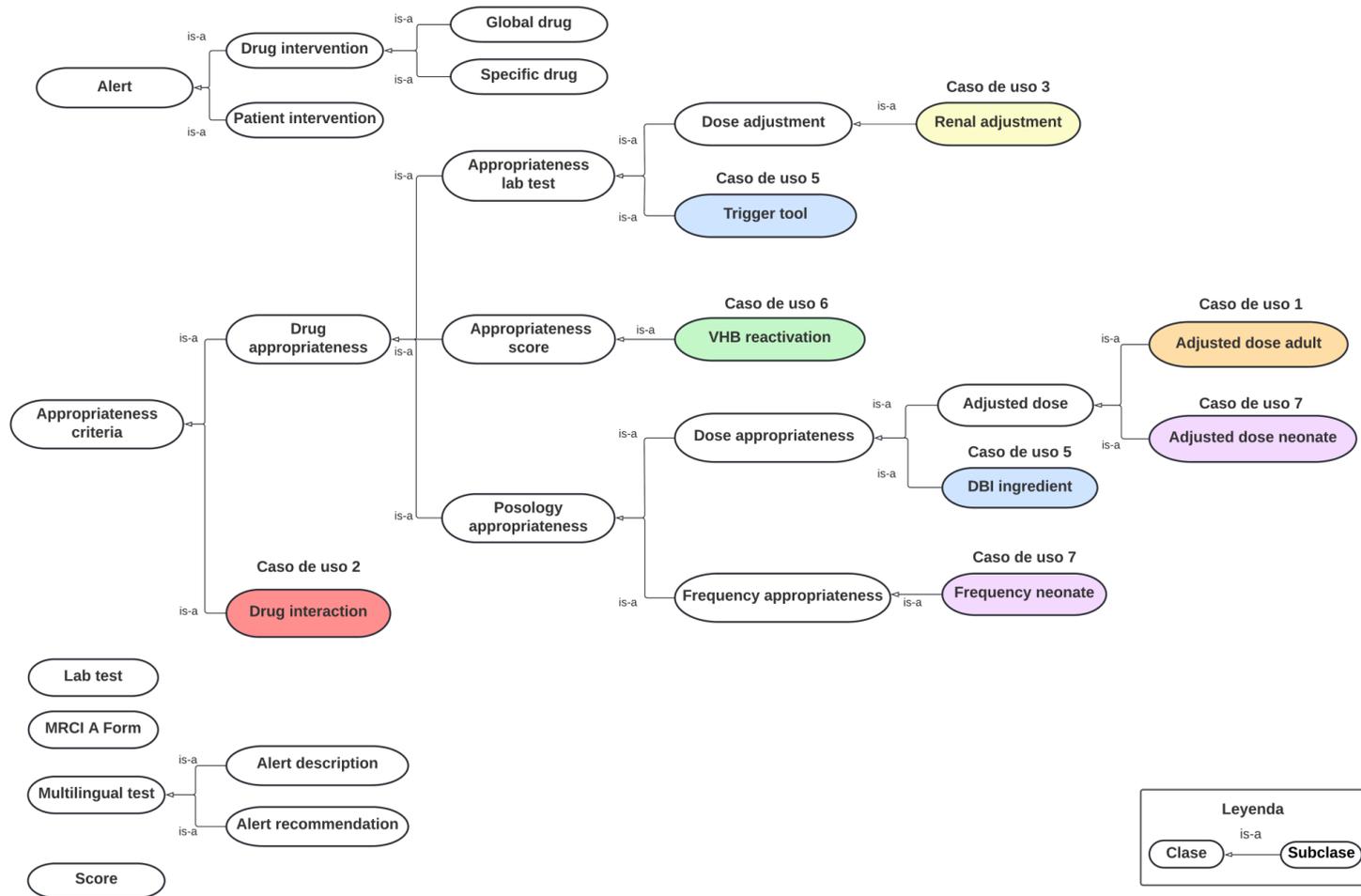
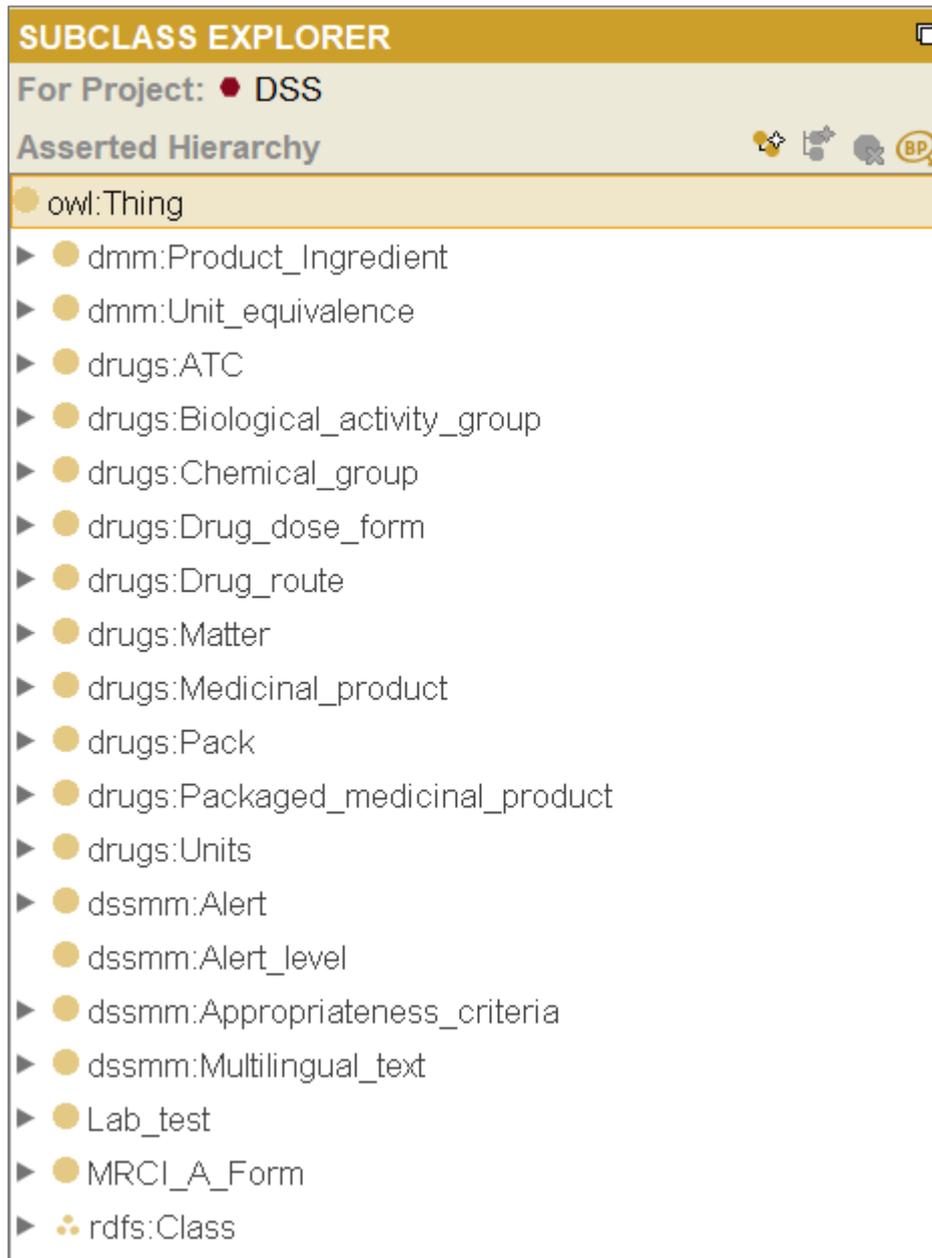


Figura 32. Modelo de datos representados en la ontología *DSS* (editor Protégé 3.5®)



Las figuras 33-41 proporcionan para cada caso de uso la relación entre las clases y sus propiedades.

Figura 33. Relación entre las clases y las propiedades del caso de uso de ajuste de dosis en adultos en la ontología DSS (editor Protégé 3.5®)

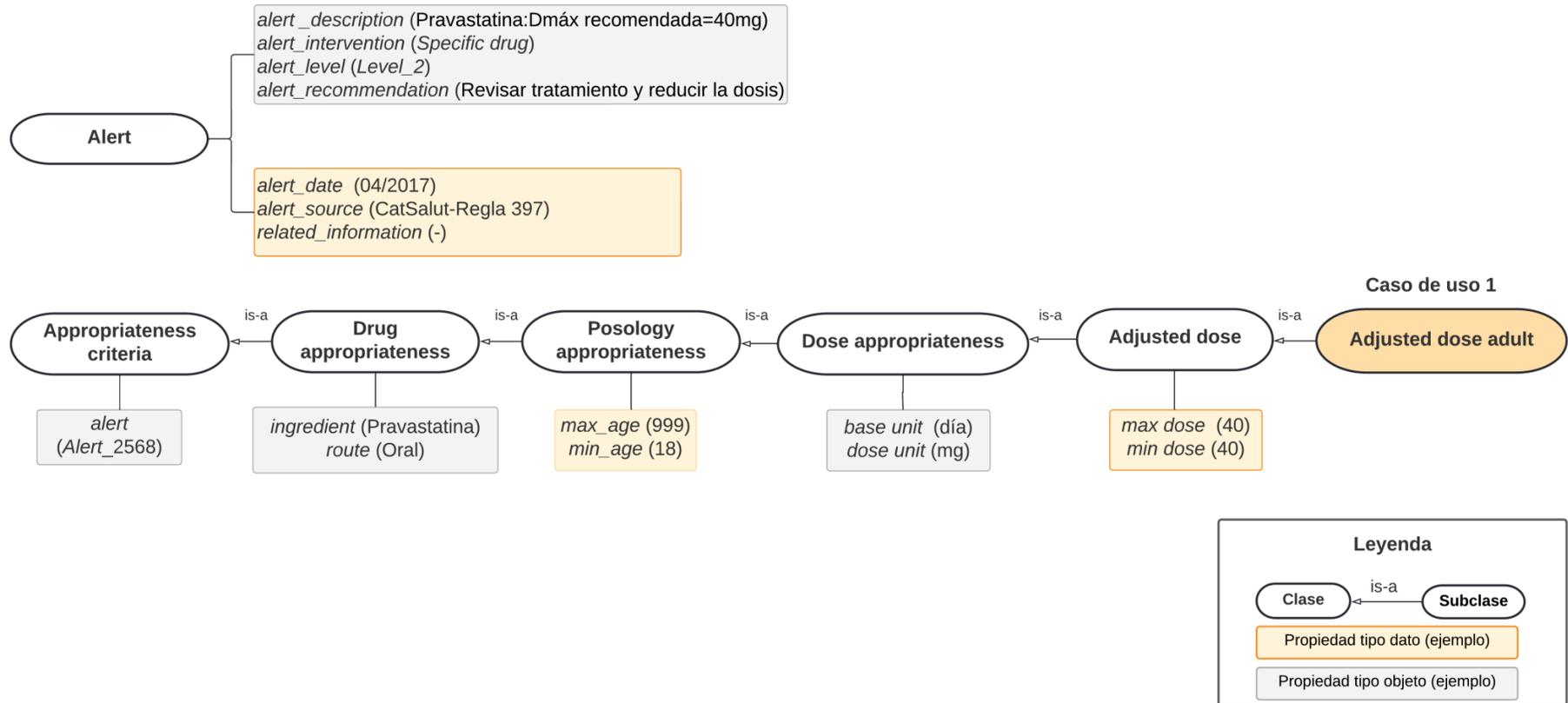


Figura 34. Relación entre las clases y las propiedades del caso de uso de interacciones en la ontología DSS (editor Protégé 3.5®)

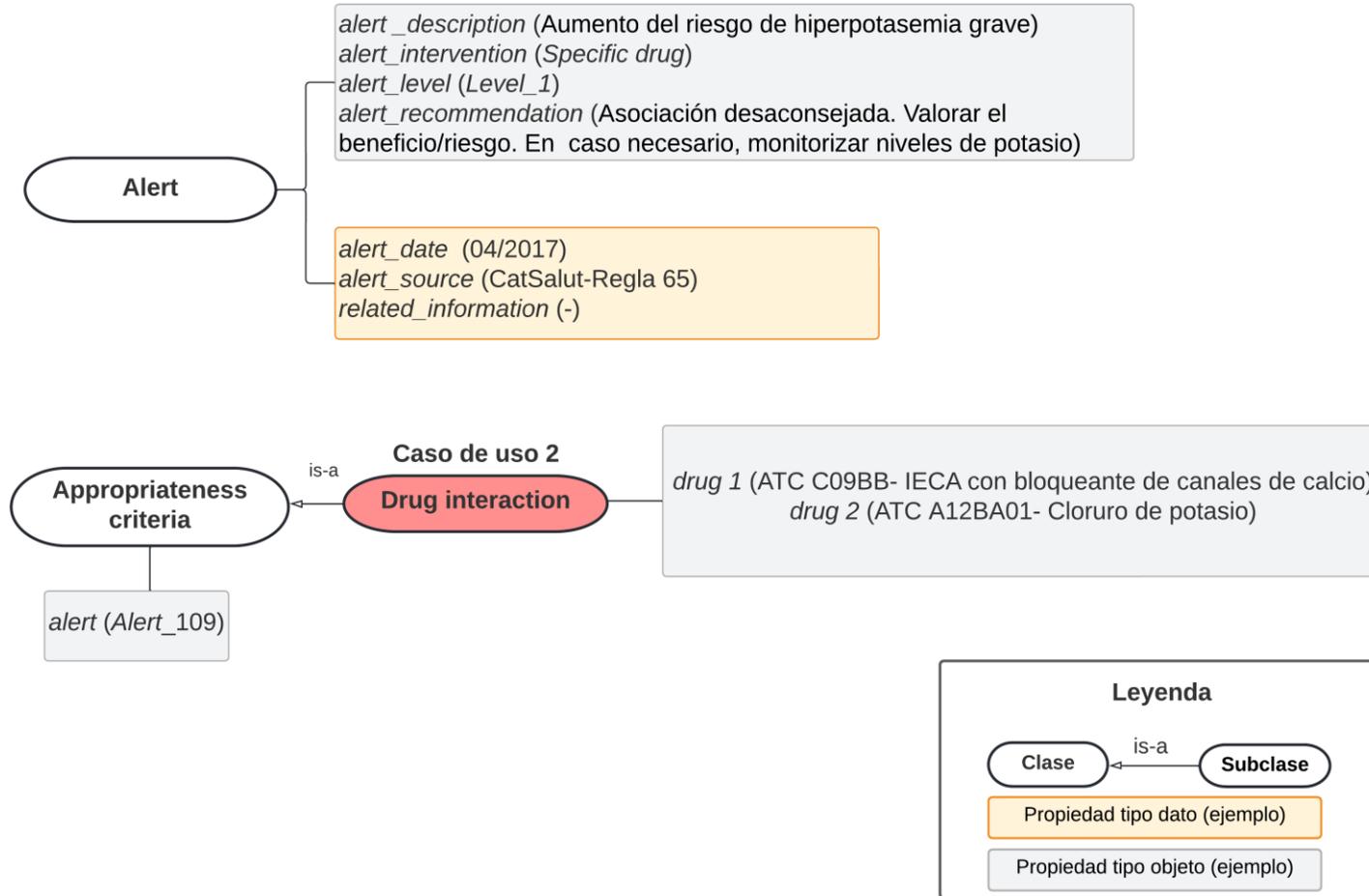


Figura 35. Relación entre las clases y las propiedades del caso de uso de ajuste de dosis según función renal en la ontología DSS (editor Protégé 3.5®)

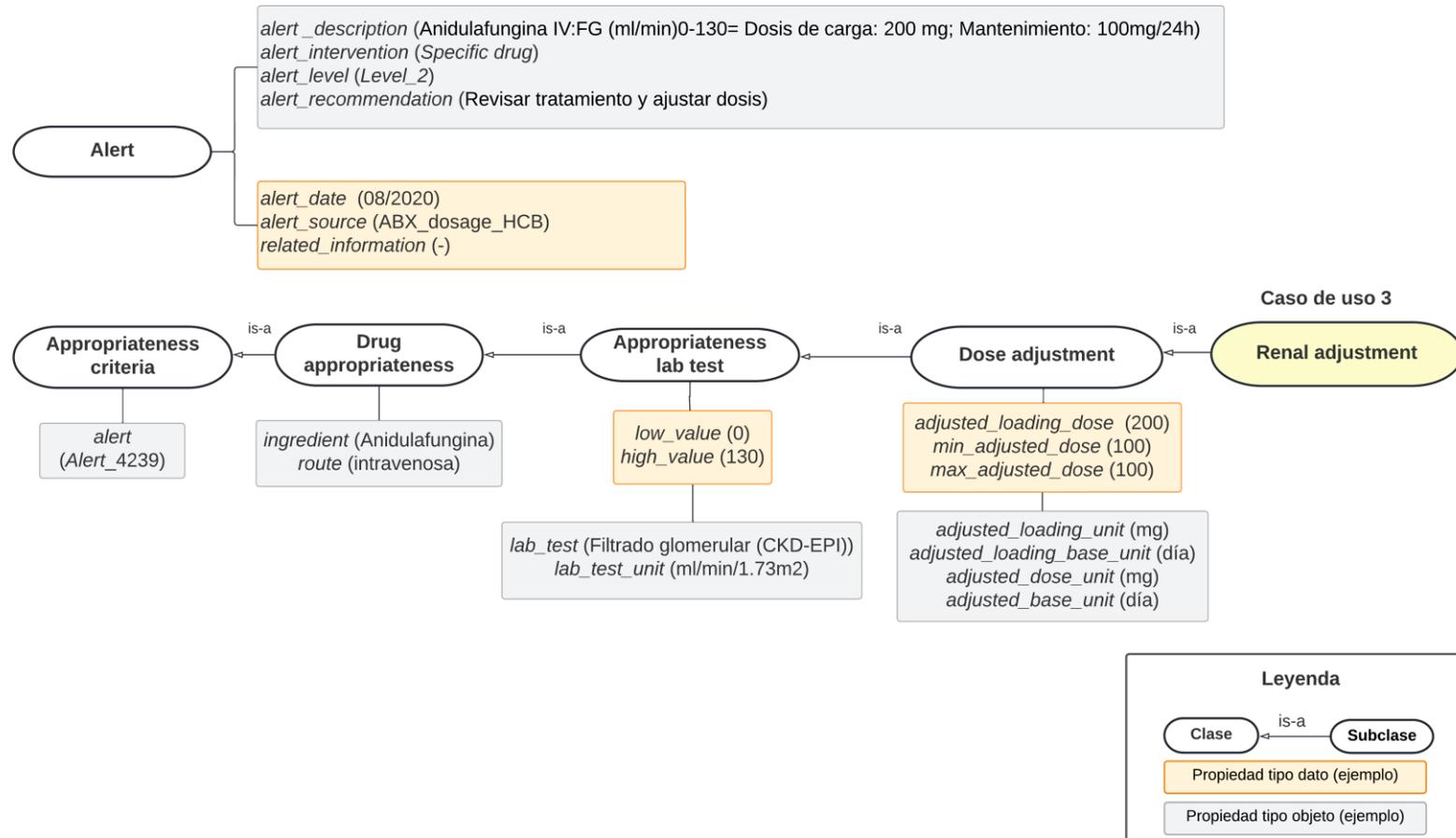


Figura 36. Relación entre las clases y las propiedades del caso de uso de complejidad farmacoterapéutica en la ontología DSS (editor Protégé 3.5®)

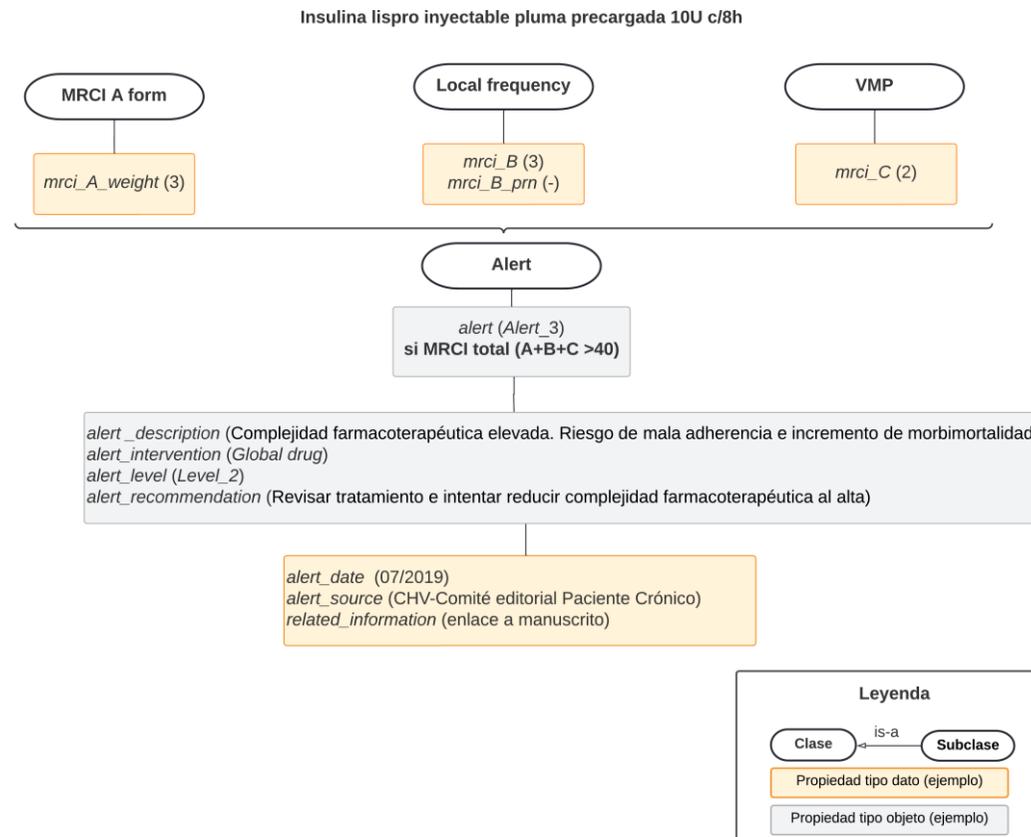


Figura 37. Relación entre las clases y las propiedades del caso de uso de carga anticolinérgica y/o sedante en la ontología DSS (editor Protégé 3.5®)

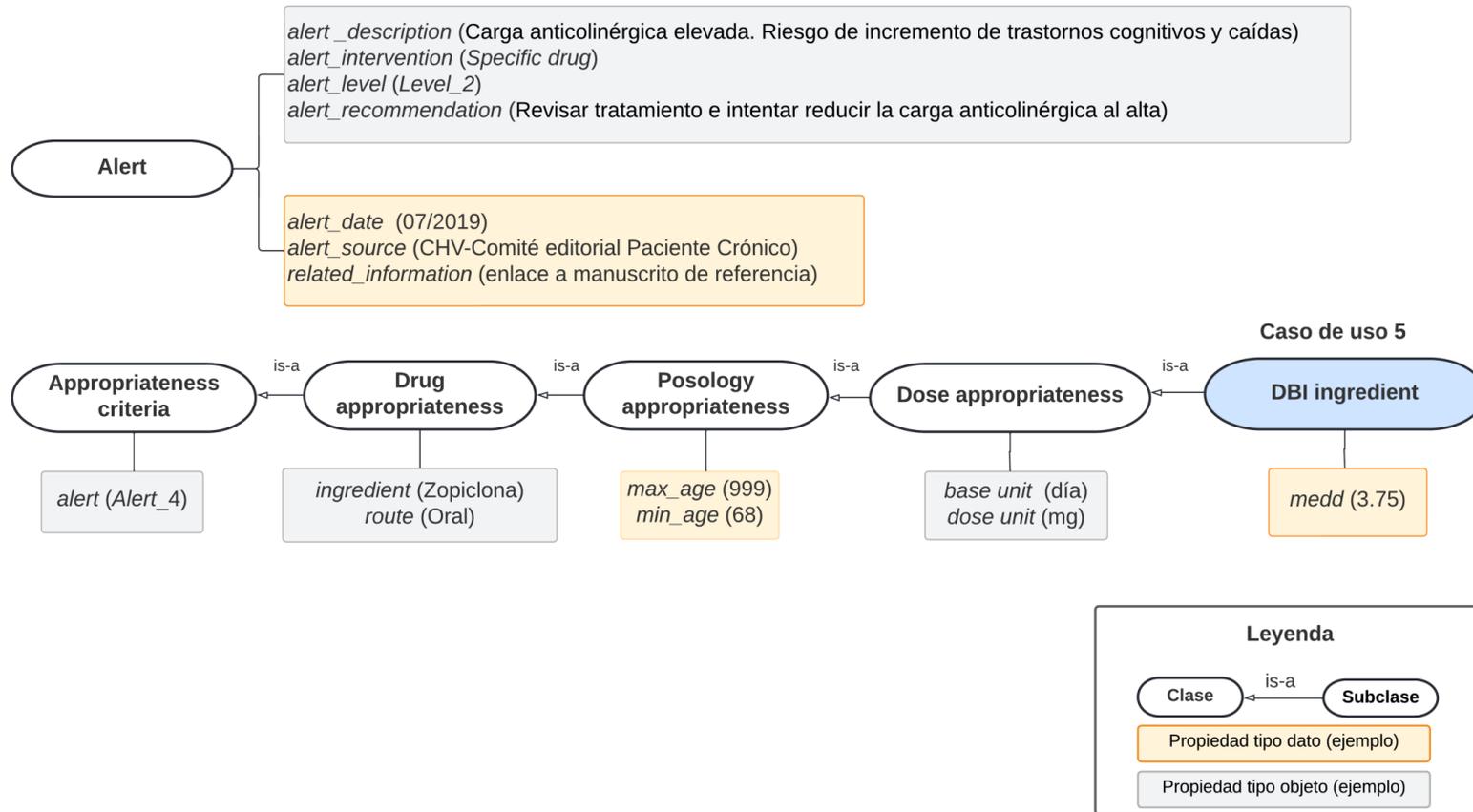


Figura 38. Relación entre las clases y las propiedades del caso de uso de señales alertantes en la ontología DSS (editor Protégé 3.5®)

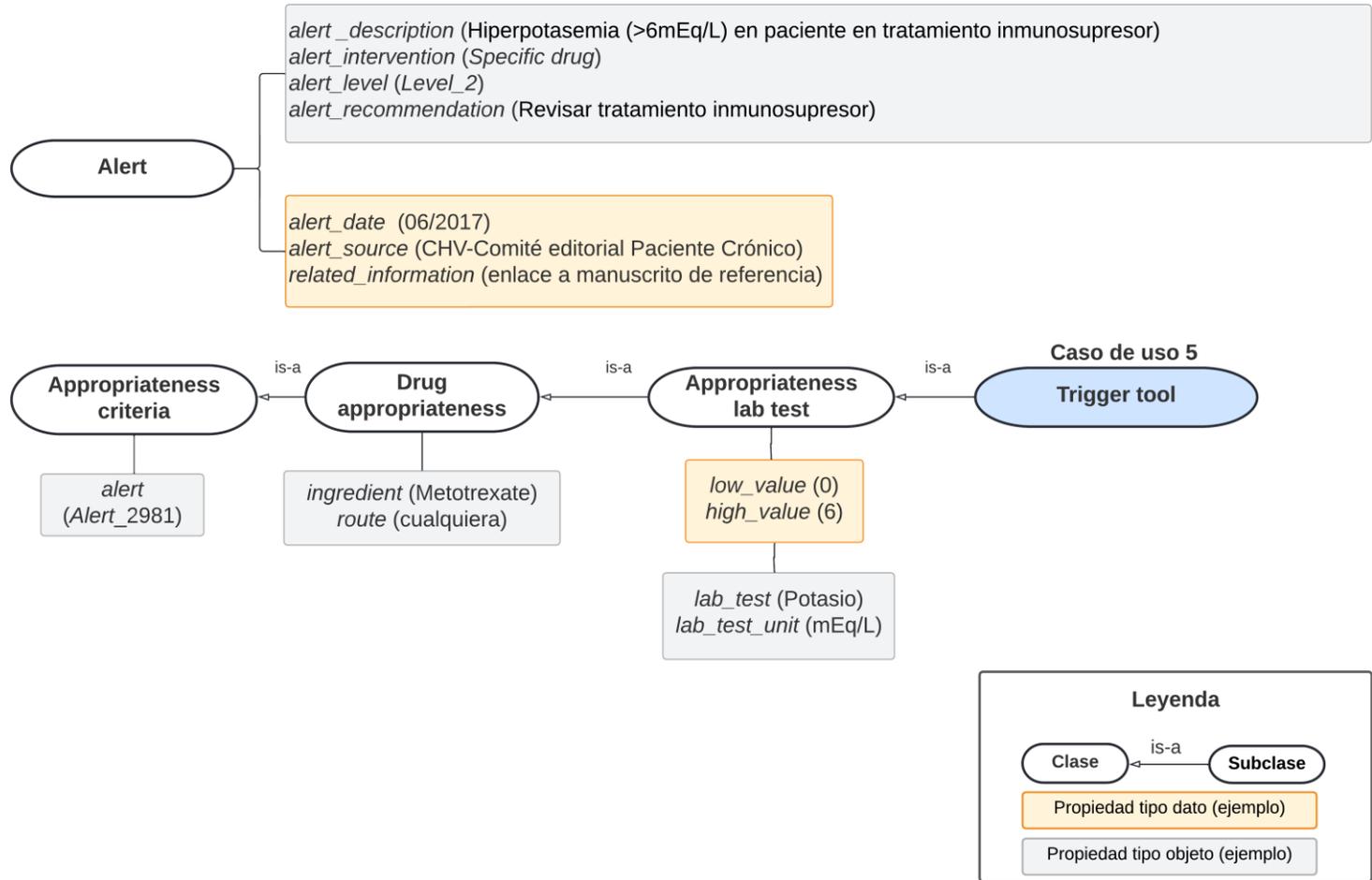


Figura 39. Relación entre las clases y las propiedades del caso de uso de reactivación del virus de la hepatitis B en la ontología DSS (editor Protégé 3.5®)

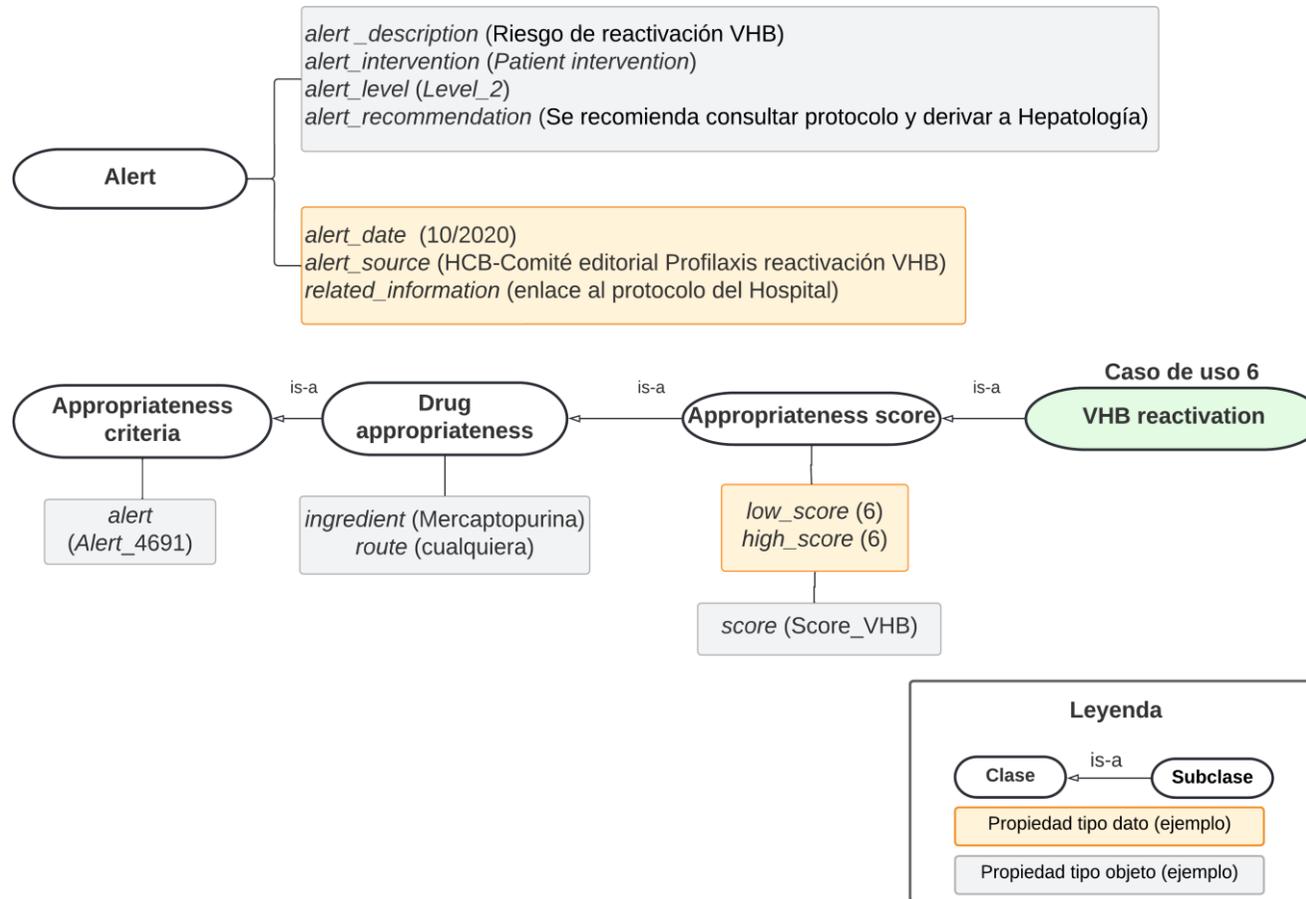


Figura 40. Relación entre las clases y las propiedades del caso de uso de ajuste de dosis en neonatos en la ontología DSS (editor Protégé 3.5®)

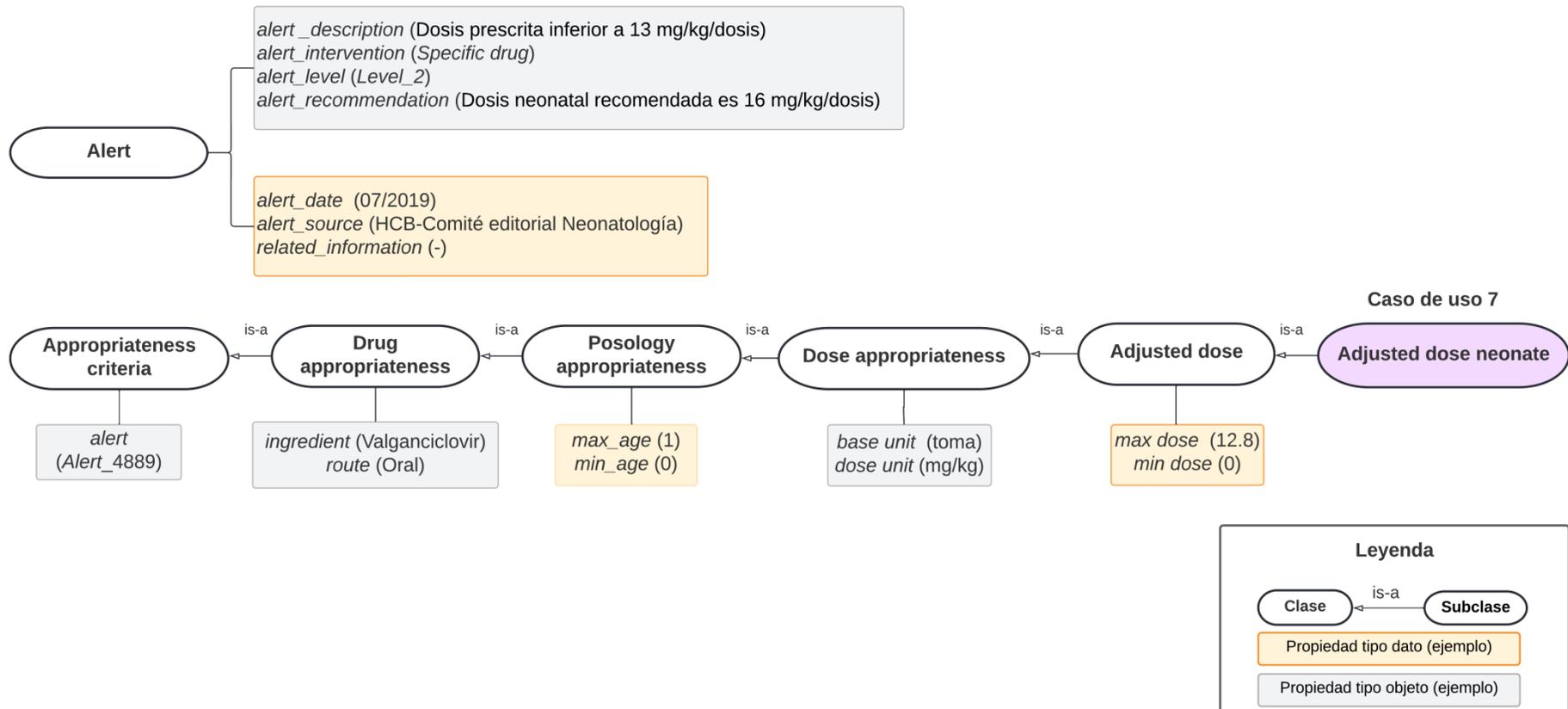
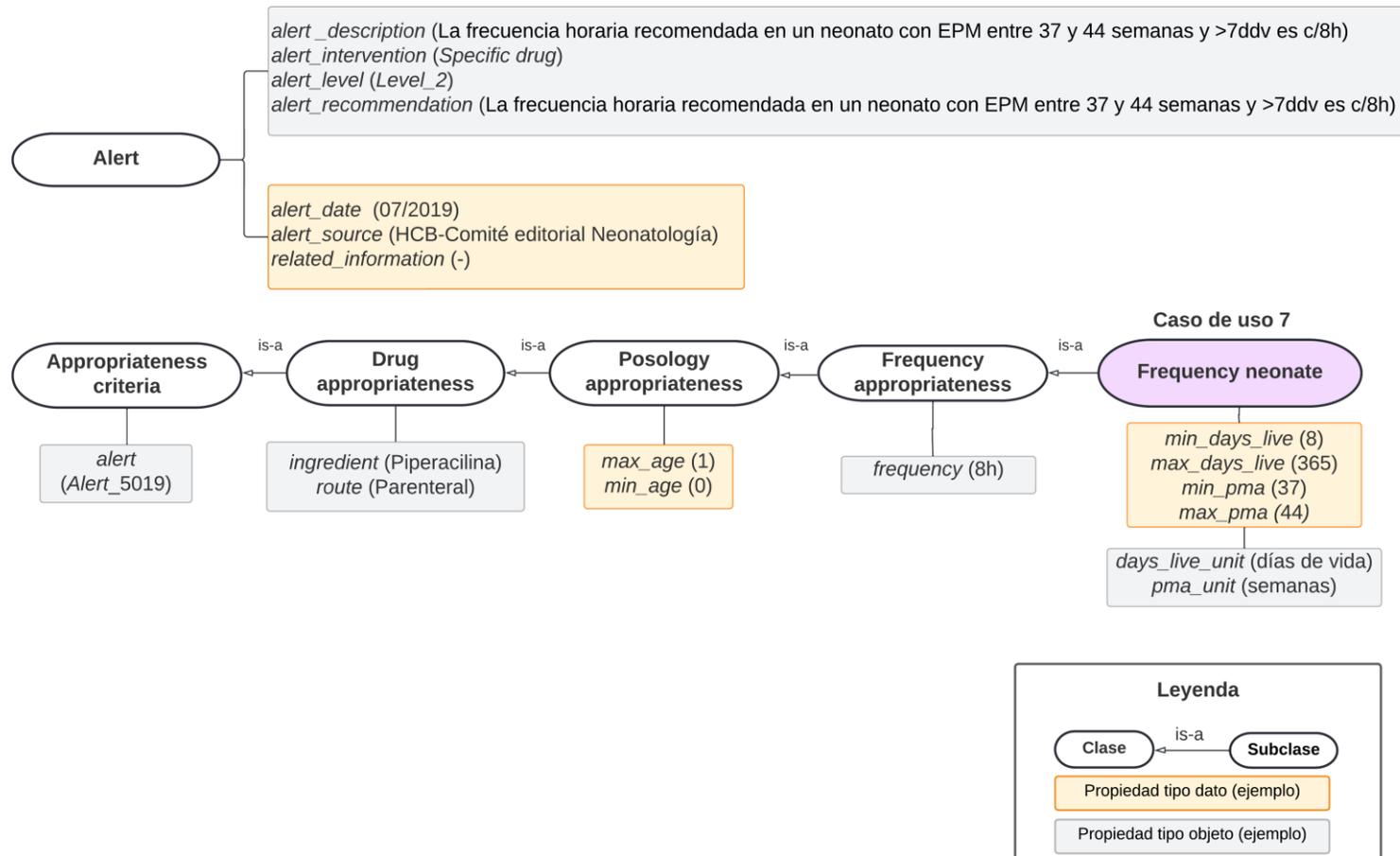


Figura 41. Relación entre las clases y las propiedades del caso de uso de ajuste de frecuencias en neonatos en la ontología DSS (editor Protégé 3.5®)



Del conjunto de clases representadas destacamos dos. La primera (*Appropriateness criteria*) engloba el conocimiento referido a los criterios para el uso seguro de los medicamentos. Por otro lado, la clase *Alert* engloba el conocimiento referido a las alertas que se emiten cuando los criterios para el uso seguro de los medicamentos no se cumplen. En esta ontología son de especial importancia las propiedades que definen cada una de las clases representadas ya que permiten definir la información necesaria para llevar a cabo los casos de uso propuestos. Estas propiedades permiten relacionar las clases representadas en la ontología *DSS* y en ontologías *Drugs*.

A continuación se detallan las clases representadas y sus características.

- ***Appropriateness criteria*** (criterios de adecuación)

Los criterios de adecuación representados permiten garantizar el uso seguro del medicamento en los casos de uso propuestos. La clase *appropriateness criteria* tiene tres propiedades definidas. Una propiedad es de tipo objeto, alerta (*alert*). Esto implica que cualquier caso de uso siempre tendrá asociada una alerta para poder emitir en caso de inadecuación de la prescripción. Las otras dos propiedades son de tipo dato, la edad mínima (*min age*) y la edad máxima (*max age*). Estas propiedades permiten definir para cualquier de los casos de uso el rango de edad para el que aplica el criterio de adecuación en cuestión.

Appropriateness criteria tiene dos subclases (*Drug interaction*; *Drug appropriateness*) que permiten diferenciar el caso de uso 2 (Alerta por interacción farmacológica) del resto de los casos de uso.

- ***Drug interaction*** (interacción farmacológica). Subclase de *appropriateness criteria*.

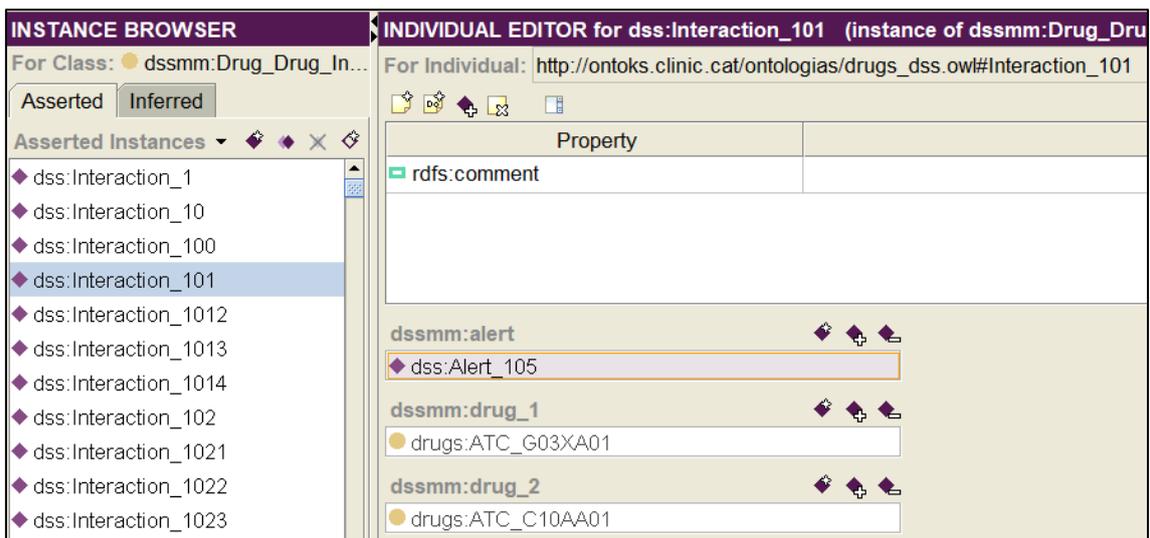
Las interacciones farmacológicas se definen como modificaciones o alteraciones cuantitativas o cualitativas del efecto de un fármaco provocadas por la administración simultánea o sucesiva de otro fármaco. La nomenclatura empleada para definir las instancias de esta clase es *interaction_numero* consecutivo.

La clase *Drug interaction* tiene dos propiedades de tipo objeto (*drug_1* y *drug_2*) que permiten definir las interacciones entre fármacos a nivel de su clasificación ATC.

La clasificación ATC también está representada jerárquicamente mediante clases en la ontología *Drugs*. Esto presenta la ventaja de que cuando se informa de una interacción usando un nivel superior de la clasificación ATC, esta interacción automáticamente es heredada por los ATC que sean sus subclases, facilitando el mantenimiento y actualización de la información. Por ejemplo, si se informa de una interacción con el ATC código C09CA (Antagonistas de angiotensina II, monoterapia) esta interacción automáticamente es heredada por los siguientes códigos ATC: C09CA01 (losartán); C09CA02 (eprosartán); C09CA03 (valsartán); C09CA04 (irbesartán); etc.

La figura 42 muestra un ejemplo de representación de una instancia del caso de uso de interacción farmacológica en el editor Protégé 3.5®.

Figura 42. Ejemplo de representación de una instancia del caso de uso de interacción farmacológica en el editor Protégé 3.5®



El ejemplo representado es la instancia *Interaction_101* que representa que existe una interacción entre el ATC_G03XA01 y el ATC_C10AA01. En caso de producirse la interacción se emitiría la alerta *Alert_105*.

- **Drug appropriateness** (adecuación de la prescripción). Subclase de *appropriateness criteria*.

La clase *Drug appropriateness* tiene dos propiedades de tipo objeto, el ingrediente (*ingredient*) y la vía de administración (*route*). Estas dos propiedades son comunes a todos los casos de uso a excepción del caso de uso 2 (Alerta por interacción farmacológica) que como se ha mencionado no depende de la vía de administración y está definido a nivel de la clasificación ATC en lugar de a nivel ingrediente.

La adecuación de un tratamiento farmacológico puede estar guiada por diferentes aproximaciones. En los casos de uso propuestos distinguimos tres situaciones, cada una de ellas representada como una subclase de *Drug appropriateness*:

- Adecuación basada en el resultado o score de una escala (*Appropriateness score*)
- Adecuación basada en recomendaciones posológicas (*Posology appropriateness*)
- Adecuación basada en el resultado de una prueba de laboratorio (*Appropriateness lab test*).

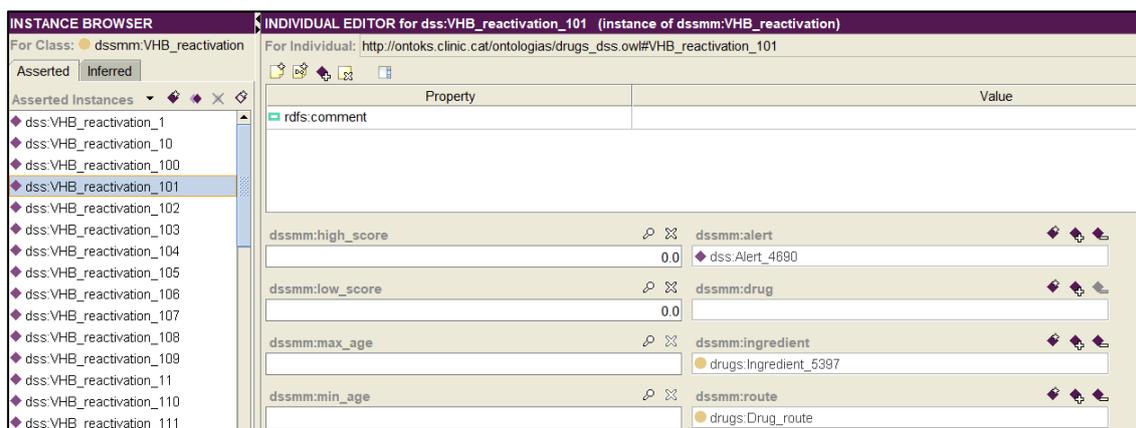
Cada una de estas subclases se explican en detalle a continuación.

- **Appropriateness score** (adecuación basada en escalas). Subclase de *Drug appropriateness*.

Esta subclase representa todos los casos en los que los criterios de adecuación farmacológica se basan en el resultado o de una escala. Este sería el supuesto del caso de uso 6 (Alerta por riesgo de reactivación VHB) para el cual se desarrolló una escala (*score VHB*) que asignaba a cada estado serológico una puntuación en base a la cual se establecían diferentes recomendaciones. La nomenclatura empleada para definir las instancias de esta clase es *VHB_reactivation _número consecutivo*. La clase *Appropriateness score* presenta dos propiedades de tipo dato (*high score* y *low score* que permiten indicar un rango de puntuaciones para cada escala).

La figura 43 muestra un ejemplo de representación de una instancia del caso de uso de interacción farmacológica en el editor Protégé 3.5®.

Figura 43. Ejemplo de representación de una instancia del caso de uso de interacción farmacológica en el editor Protégé 3.5®



El ejemplo representado es la instancia *VHB_reactivation_101* que representa que cuando se prescribe el ingrediente mercaptopurina (*ingredient_5397*) por cualquier vía de administración (*Drug_route*) y la puntuación del score VHB (calculada previamente en base a la serología del paciente) es 0 se emitiría la alerta *Alert_4690*.

- **Posology appropriateness** (adecuación posológica). Subclase de *Drug appropriateness*.

Esta subclase representa todos los casos en los que los criterios de adecuación farmacológica se basan en recomendaciones posológicas. En esta situación estarían contemplados el caso de uso 1 (Alerta por superar dosis máxima diaria en adultos), el caso de uso 7 (Alertas en el paciente neonato) y parte del caso de uso 5 (Alertas en el paciente crónico mayor basadas en la carga anticolinérgica y/o sedante).

La posología de los medicamentos es una rama que define tanto la cantidad de medicamento como la frecuencia de administración. En base a ello, se han establecido dos subclases: *Frequency appropriateness* (adecuación de la frecuencia) y *Dose appropriateness* (adecuación de la dosis).

- *Frequency appropriateness* (adecuación de la frecuencia). Subclase de *posology appropriateness*.

Esta subclase representa los casos en los que los criterios de adecuación farmacológica se basan en recomendaciones sobre la frecuencia de administración de los fármacos. Esta situación incluye parte del caso de uso 7 (alertas en el paciente neonato).

La clase *frequency appropriateness* tiene una única propiedad de tipo objeto, la frecuencia (*frequency*). Sin embargo, esta propiedad no es suficiente para definir todos los condicionantes que hay que considerar para adecuar la frecuencia del tratamiento de un paciente neonato. Por esta razón, se definieron nuevas propiedades relacionadas con una nueva subclase específica para la población neonatal, *frequency neonate*.

En total se definieron seis propiedades relacionadas con dos aspectos, los días de vida del paciente neonato y la edad post-menstrual de la gestante.

En relación a los días del paciente neonato se definen el mínimo de días de vida (*min days live*), el máximo de días de vida (*max days live*) y la unidad de los días de vida (*days live unit*).

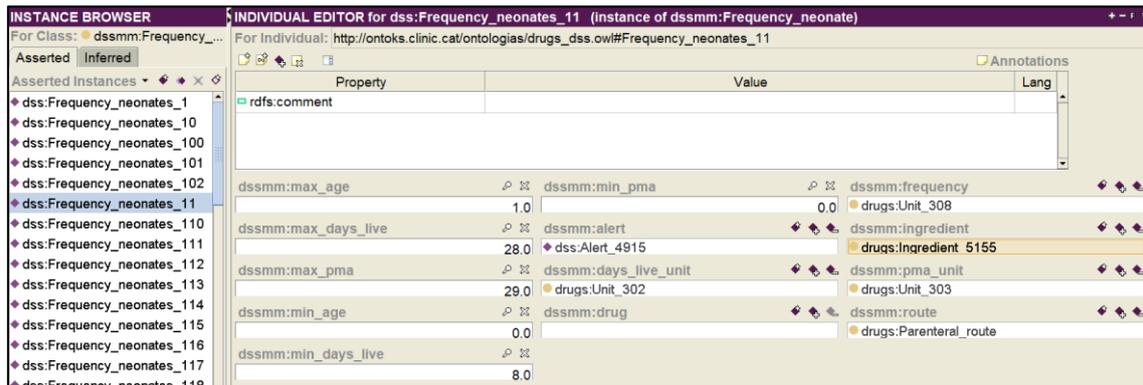
En relación a la edad post-menstrual de la gestante se definen la mínima edad post-menstrual (*min pma*), la máxima edad post-menstrual (*max pma*) y la unidad de la edad post-menstrual (*pma unit*).

Las propiedades que definen unidades son propiedades de tipo objeto y el resto son de tipo dato predefinido.

La nomenclatura empleada para definir las instancias de la clase *frequency neonate* es *frequency_neonates_numero* consecutivo.

La figura 44 muestra un ejemplo de representación de una instancia del caso de uso de ajuste de frecuencia en el paciente neonato en el editor Protégé 3.5®.

Figura 44. Ejemplo de representación de una instancia del caso de uso de ajuste de frecuencia en el paciente neonato en el editor Protégé 3.5®



El ejemplo representado es la instancia *Frequency_neonates_11*. Representa que cuando se prescribe el ingrediente amikacina (*Ingredient_5155*) por vía parenteral (*Parenteral_route*) en neonatos entre 8 y 28 días de vías (*Unit_302*), con madres con edad postmenstrual entre 0 y 29 semanas (*Unit_303*) la frecuencia de administración debe ser cada 36h (*Unit_308*). En caso de prescribir otra frecuencia se emitirá la alerta *Alert_4915*.

- *Dose appropriateness* (adecuación de la dosis). Subclase de *posology appropriateness*.

Esta subclase representa los casos en los que los criterios de adecuación farmacológica se basan en recomendaciones sobre la dosificación de los fármacos. Esta situación incluye el caso de uso 1 (alerta por superar dosis máxima diaria en adultos), parte del caso de uso 7 (alertas en el paciente neonato) y parte del caso de uso 5 (alertas en el paciente crónico mayor basadas en la carga anticolinérgica y/o sedante).

La clase *dose appropriateness* tiene dos propiedades de tipo objeto, la unidad en la que se expresa la dosis de medicamento (*dose unit*) y la unidad base (*base unit*) entendiendo como unidad base el intervalo de tiempo en el que se ha administrado la dosis. Por ejemplo, considerando que la dosis máxima del paracetamol son 4 g diarios, la unidad de la dosis es “g” y la unidad base es “diario”.

Además de estas dos propiedades, para terminar de definir adecuadamente los casos de uso mencionados, se crearon dos subclases de la clase *dose appropriateness*:

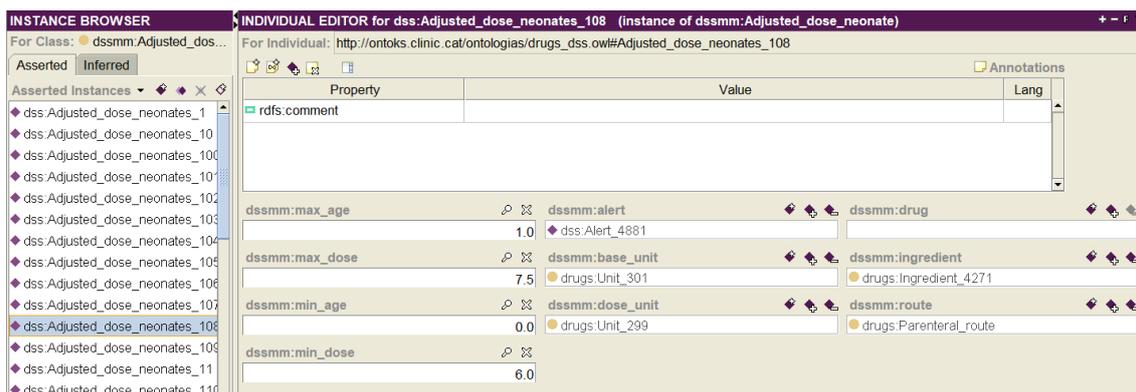
- *Adjusted dose* (dosis ajustada)

La clase *adjusted dose* permite representar los rangos de dosis adecuados para un determinado medicamento. Para ello, tiene dos propiedades de tipo dato, dosis mínima (*min dose*) y dosis máxima (*max dose*). Con el objetivo de representar las dosis ajustadas en función de los rangos de edad, se crearon las subclases *adjusted dose neonate* (dosis ajustada en neonatos) y *adjusted dose adult* (dosis ajustada en adultos).

La nomenclatura empleada para definir las instancias de la clase *adjusted dose* es *adjusted_dose_adult_numero consecutivo* o *adjusted_dose_neonates_numero consecutivo*.

La figura 45 muestra la representación de una instancia del caso de uso de ajuste de dosis en el paciente neonato en el editor Protégé 3.5®.

Figura 45. Ejemplo de representación de una instancia del caso de uso de ajuste de dosis en el paciente neonato en el editor Protégé 3.5®



El ejemplo representado es la instancia *Adjusted_dose_neonates_108*. Representa que cuando se prescribe el ingrediente tobramicina (*Ingredient_4271*) por vía parenteral (*Parenteral_route*) en neonatos entre 0 y 1 año de vida (*Unit_302*), la dosis de administración debe ser entre 6 y 7,5 mg/kg (*Unit_299*) por toma (*Unit_301*). En caso de prescribir otra dosis se emitirá la alerta *Alert_881*

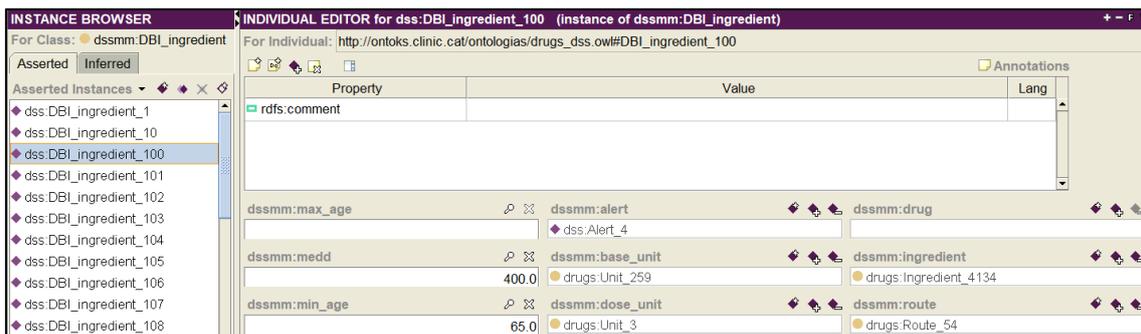
- *DBI ingredient* (ingrediente DBI)

La clase *DBI ingredient* permite representar el conocimiento necesario para calcular la carga anticolinérgica y/o sedante mediante el índice DBI en el paciente crónico mayor. Esta clase consta de la propiedad de tipo dato, dosis mínima diaria efectiva (*medd*). Cada ingrediente consta de una dosis mínima diaria definida que depende a su vez de la vía de administración.

La nomenclatura empleada para definir las instancias de la clase *DBI ingredient* es *DBI_ingredient_numero* consecutivo.

La figura 46 muestra un ejemplo de representación de una instancia del caso de uso de carga anticolinérgica y/o sedante en el editor Protégé 3.5®

Figura 46. Ejemplo de representación de una instancia del caso de uso de carga anticolinérgica y/o sedante en el editor Protégé 3.5®



El ejemplo representado es la instancia *DBI_ingredient_100*. Representa que cuando se prescribe el ingrediente *sulpirida (Ingredient_4134)* por vía oral (*Route_54*) en pacientes mayores de 65 años, la dosis mínima efectiva (*medd*) es 400 mg (*Unit_3*) cada 24h (*Unit_259*). La dosis mínima efectiva se utiliza para calcular la carga anticolinérgica. En caso de que la carga anticolinérgica total sea ≥ 2 según la escala *Drug Burden Index* se emitirá la alerta *Alert_4*.

- ***Appropriateness lab test*** (adecuación basada en parámetros de laboratorio).
Subclase de *Drug appropriateness*.

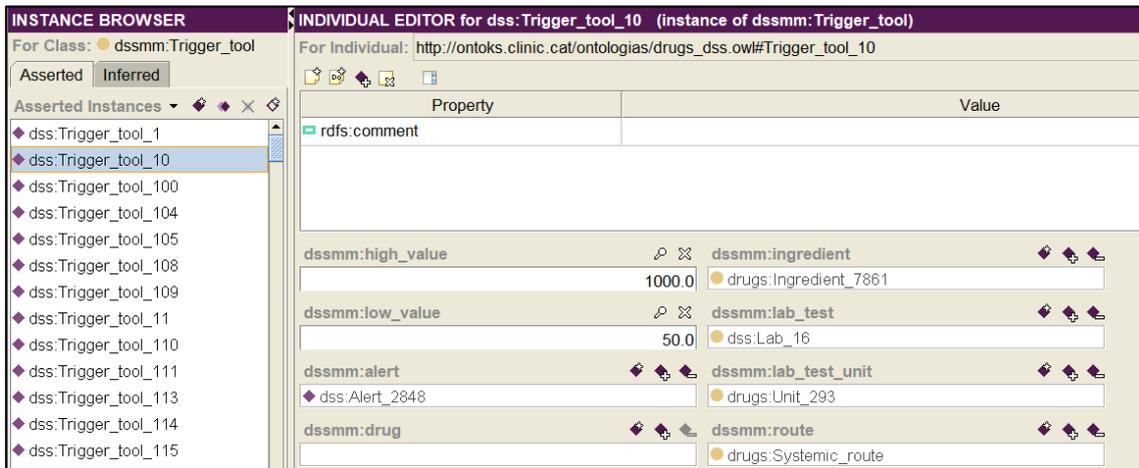
Esta subclase representa todos los casos en los que los criterios de adecuación farmacológica se basan en el resultado de una prueba de laboratorio. En esta situación estarían contemplados el caso de uso 3 (alerta por ajuste de dosis según función renal) y parte del caso de uso 5 (alertas en el paciente crónico mayor basadas en la presencia de señales alertantes (*trigger*)). La clase *appropriateness lab test* tiene definidas cuatro propiedades que permiten definir, para cualquier de los casos de uso anteriores, el rango de valores considerados para cada prueba de laboratorio.

Dos de las propiedades son de tipo objeto, test de laboratorio (*lab test*) y su unidad de medida (*lab test unit*). Las propiedades de tipo dato hacen referencia a los valores de esa prueba de laboratorio que conforma el rango, valor elevado (*high value*) y valor bajo (*low value*). Estas propiedades son suficientes para terminar de representar el conocimiento relacionado con las señales alertantes en la subclase específica *Trigger tool*, ya que los *trigger tool* no dependen de la dosis prescrita del fármaco, solo del valor de la prueba de laboratorio.

La nomenclatura empleada para definir las instancias de la clase *trigger tool* es *trigger_tool_numero* consecutivo.

La figura 47 muestra un ejemplo de representación de una instancia del caso de uso de carga anticolinérgica y/o sedante en el editor Protégé 3.5®

Figura 47. Ejemplo de representación de una instancia del caso de uso de señales alertantes en el editor Protégé 3.5®



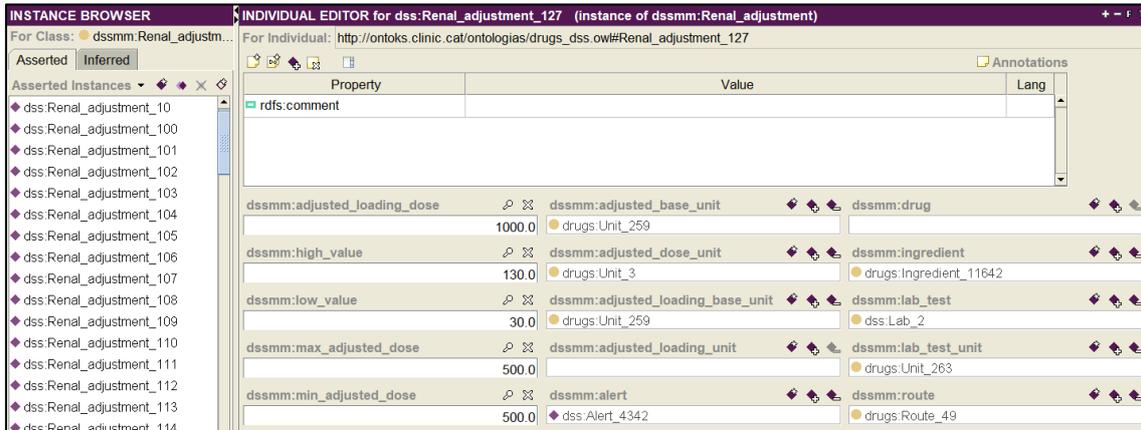
El ejemplo representado es la instancia *Trigger_tool_10*. Representa que cuando se prescribe el ingrediente insulina (*Ingredient_7861*) por vía sistémica (*Systemic_route*) el nivel de glucosa plasmática (*Lab_16*) no debe ser inferior a 50 mg/dL (*Unit_293*). En caso de hipoglucemia se emitirá la alerta *Alert_2848*.

Sin embargo, para representar el conocimiento relacionado con el ajuste de dosis según función renal, se definieron propiedades adicionales asociadas a la clase *dose adjustment*, subclase de *appropriateness lab test* y superclase de *renal adjustment*. En total se definieron siete propiedades. Tres de las propiedades (tipo dato) hacen referencia a las dosis del ingrediente: dosis de carga ajustada (*adjusted loading dose*), dosis mínima ajustada (*min adjusted dose*) y dosis máxima ajustada (*max adjusted dose*). Las cuatro propiedades restantes (tipo objeto) corresponden con las unidades de las dosis: unidad de dosis de carga ajustada (*adjusted loading unit*), unidad base de la dosis de carga ajustada (*adjusted loading base unit*), unidad de la dosis ajustada (*adjusted dose unit*) y unidad base de la dosis ajustada (*adjusted base unit*).

La nomenclatura empleada para definir las instancias de la clase *renal adjustment* es *renal adjustment_*número consecutivo.

La figura 48 muestra un ejemplo de representación de una instancia del caso de uso de ajuste de dosis según función renal en el editor Protégé 3.5®

Figura 48. Ejemplo de representación de una instancia del caso de uso de ajuste de dosis según función renal en el editor Protégé 3.5®



El ejemplo representado es la instancia *Renal_adjustment_127*. Representa que cuando se prescribe el ingrediente *Ingredient_11642* por vía parenteral (*Route_49*) en pacientes con filtrado glomerular (*Lab_2*) entre 30-130 ml/min/1,73 m² (*Unit_263*) la dosis de carga debe ser 1000 mg (*Unit_3*) y la dosis de mantenimiento 500 mg (*Unit_3*) por día (*Unit_259*). En caso de prescribirse otra dosis se emitirá la alerta *Alert_4342*.

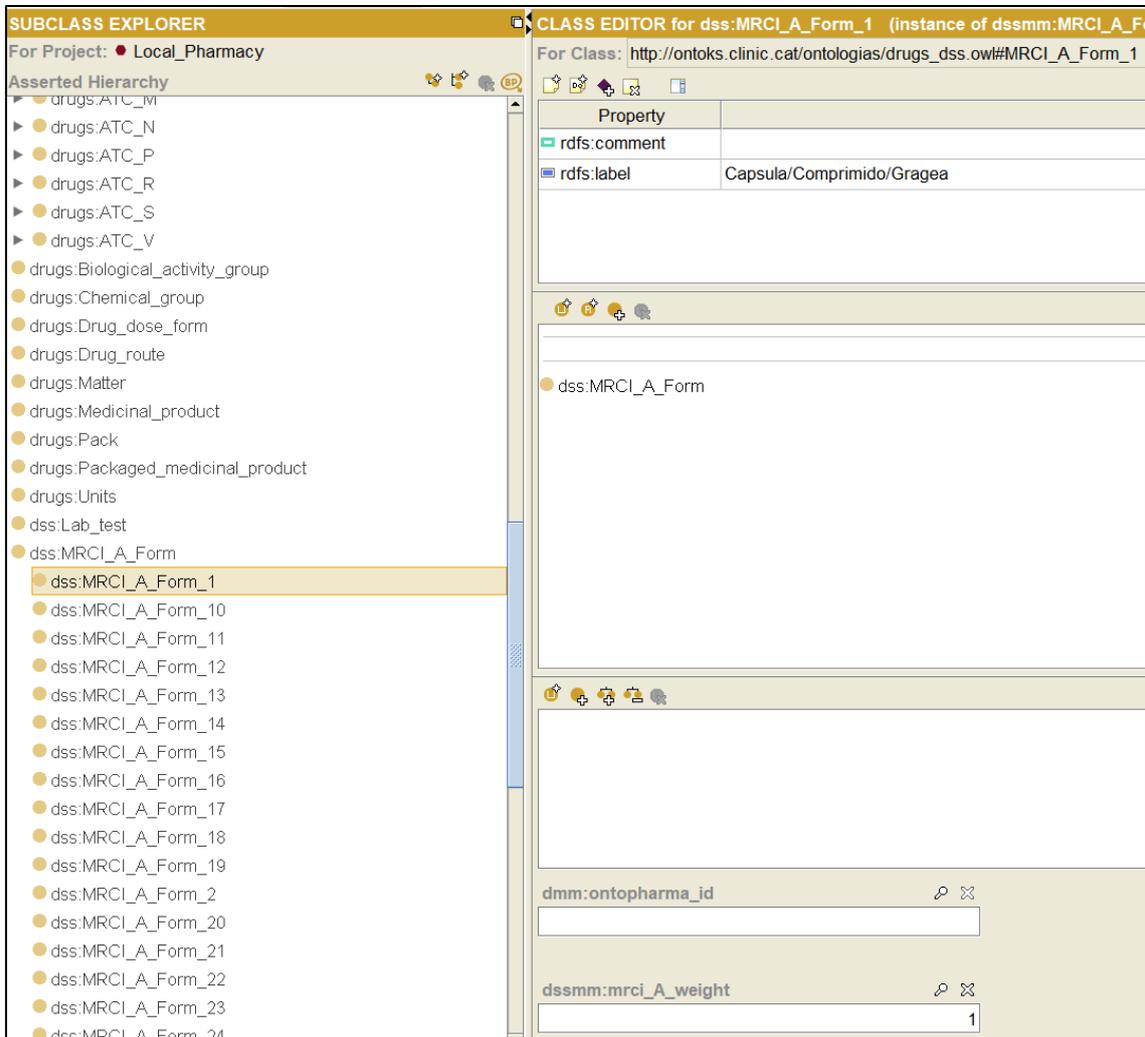
- **MRCI A Form** (Forma farmacéutica clasificada según índice MRCI-A)

La clase *MRCI A Form* representa las agrupaciones de formas farmacéuticas según los criterios establecidos en el apartado A del índice de complejidad farmacoterapéutica MRCI. Tiene una propiedad de tipo dato que asigna a la agrupación de formas farmacéuticas un valor de complejidad (*mrci A weight*).

La nomenclatura empleada para definir la clase *MRCI A Form* es *MRCI A Form_numero* consecutivo.

La figura 49 muestra la representación de las formas farmacéuticas clasificadas según su complejidad farmacoterapéutica (MRCI-A) en el editor Protégé 3.5®

Figura 49. Representación de las formas farmacéuticas clasificadas según su complejidad farmacoterapéutica (MRCI-A) en el editor Protégé 3.5®



El ejemplo representado es la clase *MRCI_A_Form_1*. Representa que las cápsulas, comprimidos o grageas tienen un peso de complejidad asignado de 1.

La complejidad de la forma farmacéutica debe sumarse a la complejidad de la frecuencia de administración (MRCI B, representada en la ontología *Local Pharmacy*) y a la complejidad de las instrucciones de administración (MRCI C, representada en la ontología *Drugs*) para obtener el valor de complejidad farmacoterapéutica total.

- **Scores weight**

La clase *Score weight* representa el peso asignado a los valores posibles de un parámetro clínico cualquiera. Tiene definidas tres propiedades. Una propiedad es de tipo objeto, parámetro clínico (*clinical_parameter*) y las otras dos propiedades son de tipo dato, valor (*value*) y peso (*weight*).

Score weight tiene una suclase específica (*Score weight VHB*) que sirve para instanciar los pesos asignados a los diferentes valores (positivo, negativo, no info) de los parámetros de laboratorio involucrados en el caso de uso 6 (Alerta por riesgo de reactivación VHB).

- **Alert** (Alerta)

La clase *alert* representa la información relacionada con la alerta que se emite cuando una prescripción no cumple con los criterios de seguridad representados en la clase *appropriateness criteria*.

La nomenclatura empleada para definir la clase *Alert* es *Alert_numero* consecutivo.

Contiene seis propiedades. Las tres propiedades de tipo objeto asocian cada alerta con una descripción del motivo de la misma (*alert description*), una recomendación (*alert recommendation*) y su nivel de relevancia clínica (*alert level*). Las propiedades de tipo dato definen la fecha en la que se actualizó la alerta (*alert date*), la fuente de información (*alert source*) y un campo adicional que permite asociar documentación relacionada con la alerta si fuera de interés (*related information*).

Las alertas implican una intervención por parte del usuario final del SSDC. En función del tipo de intervención las alertas se clasifican en los siguientes tipos:

- *Drug intervention* (Intervención sobre el fármaco).

Incluye todas las alertas cuya recomendación implica una acción sobre el fármaco o fármacos que han motivado la alerta. Esta acción puede requerir la revisión global de todo el tratamiento (*global drug*). En otras ocasiones, la acción solo requiere una revisión de parte del tratamiento (*specific drug*).

- *Patient intervention* (Intervención sobre el paciente)

Incluye todas las alertas cuya recomendación implica una acción que no recae sobre el fármaco o fármacos que han motivado la alerta, sino que son acciones sobre otros aspectos relacionados con el paciente (por ejemplo, recomendar vacunación).

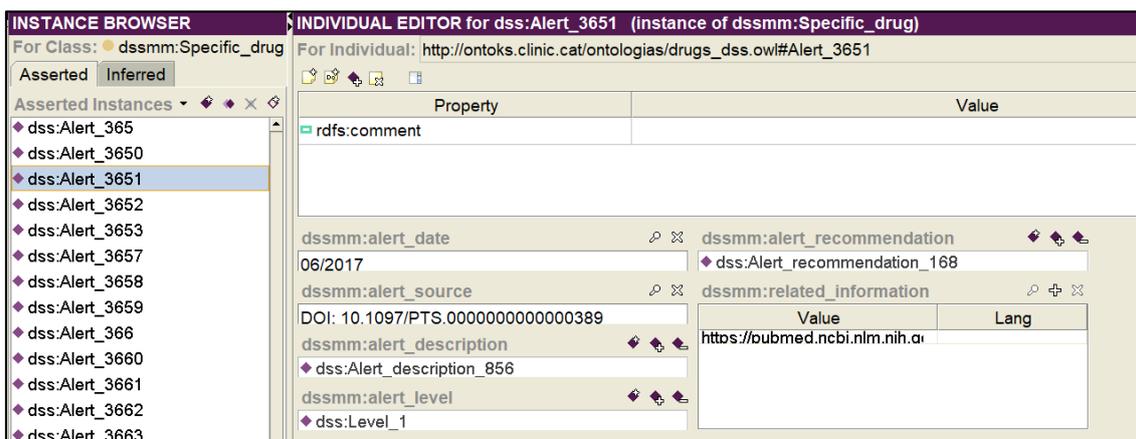
La tabla 27 clasifica los casos de usos en función del tipo de alerta.

Tabla 27. Clasificación de los casos de uso en función del tipo de alerta

Tipo de alerta		Caso de uso
Drug intervention	Global drug	5. Alertas en el paciente crónico mayor (MRCI)
	Specific drug	1. Alerta por superar dosis máxima diaria en adultos
		2. Alerta por interacción farmacológica.
		3. Alerta por ajuste de dosis según función renal.
		4. Alerta por RAM previa a un principio activo.
		7. Alertas en el paciente neonato
		5. Alertas en el paciente crónico mayor (DBI y Trigger tool)
Patient intervention	6. Alertas por riesgo de reactivación VHB.	

La figura 50 muestra un ejemplo de representación de una instancia de la clase alerta en el editor Protégé 3.5®

Figura 50. Ejemplo de representación de una instancia de la clase alerta en el editor Protégé 3.5®



El ejemplo representado es la instancia *Alert_3651*. Representa que esta alerta se creó en usando como fuente de información el DOI: 10.1097/PTS.0000000000000389 cuya fecha de publicación es 06/2017. Su nivel de relevancia es prescripción no recomendada (*Level_1*). En caso de emitirse la alerta, se muestra una descripción (*Alert_description_856*), una recomendación (*Alert_recommendation_168*) y bibliografía de interés relacionada (enlace a un artículo en pubmed).

Para conocer en más detalle la información representada se pueden consultar las tablas 28 y 29.

La tabla 28 incluye por orden alfabético la lista completa de conceptos representados, su definición y el número de instancias que contienen.

Table 28. Lista completa de conceptos representados en la ontología DSS

Concepto	Definición	Instancias* (Nº)
<i>Adjusted dose</i>	Dosis ajustada	NA
<i>Adjusted dose adult</i>	Dosis ajustada en el paciente adulto	555
<i>Adjusted dose neonate</i>	Dosis ajustada en el paciente neonato	133
<i>Alert</i>	Alertas	NA

Concepto	Definición	Instancias* (Nº)
<i>Alert description</i>	Texto descriptivo de la causa de un error de medicación	1399
<i>Alert level</i>	Nivel de la alerta según su relevancia clínica	5
<i>Alert recommendation</i>	Texto descriptivo con una recomendación para evitar el error de medicación	293
<i>Appropriateness criteria</i>	Criterios de adecuación	NA
<i>Appropriateness lab test</i>	Criterios para realizar una prescripción adecuada basados en pruebas de laboratorio	NA
<i>Appropriateness score</i>	Criterios para realizar una prescripción adecuada basados en escalas	
<i>DBI ingredient</i>	Ingredientes que tienen carga anticolinérgica y/o sedante según el índice DBI	164
<i>Dose adjustment</i>	Criterios para realizar una prescripción adecuada basados en ajuste de dosis guiados por el resultado de un parámetro de laboratorio.	NA
<i>Dose appropriateness</i>	Criterios para realizar una prescripción adecuada basados en ajuste de dosis	NA
<i>Drug appropriateness</i>	Criterios para realizar una prescripción adecuada	NA
<i>Drug interaction</i>	Interacción de unos fármacos con otros	2217
<i>Drug intervention</i>	Intervención dirigida únicamente al medicamento.	NA
<i>Frequency appropriateness</i>	Criterios para realizar una prescripción adecuada basados en ajuste de la frecuencia	NA
<i>Frequency neonate</i>	Frecuencias recomendadas en el paciente neonato	141

Concepto	Definición	Instancias* (Nº)
Global drug	Intervención requiere revisión global del tratamiento	1
Lab test	Parámetros de laboratorio	22
MRCI A Form	Agrupaciones de formas farmacéuticas según los criterios establecidos en el apartado A del índice de complejidad farmacoterapéutica MCI	30
Multilingual text	Texto mostrado en las alertas	NA
Patient intervention	Intervención no dirigida sobre el tratamiento prescrito	
Posology appropriateness	Criterios para realizar una prescripción adecuada basados en la posología	NA
Renal adjustment	Ajuste de dosis según función renal	268
Score weight	Peso asignado a los valores posibles de un parámetro clínico cualquiera.	
Score weight VHB	Peso asignado a los parámetros de laboratorio indicativos de serología VHB.	
Specific drug	Intervención requiere una acción sobre uno o más fármacos específicos	4138
Trigger tool	Señales alertantes de posible evento adverso a un medicamento basadas en la combinación de fármacos y resultados de parámetros de laboratorio	821
VHB reactivation	Fármacos que suponen un riesgo de reactivación del VHB en función de la serología	4
<p>*Instancias actualizadas a fecha 25 de abril del 2024</p> <p>NA: No aplica indicar el número de instancias porque superclases que permiten agrupar conceptos y no tienen instancias.</p>		

La tabla 29 incluye la lista completa de propiedades indicando para cada uno, su dominio, definición, rango y tipo de propiedad.

Tabla 29. Lista completa de propiedades representadas en la ontología DSS

Dominio	Propiedad	Rango	Objeto(O)/ Dato (D)
	Definición		
Adjusted dose	<i>max_dose</i>	<i>Float</i>	D
	Dosis máxima		
	<i>min_dose</i>	<i>Float</i>	D
	Dosis mínima		
Alert	<i>alert_date</i>	<i>String</i>	D
	Fecha de la alerta		
	<i>alert_description</i>	<i>Alert_description</i>	O
	Descripción de la alerta		
	<i>alert_level</i>	<i>Alert_level</i>	O
	Nivel de relevancia de la alerta		
	<i>alert_recommendation</i>	<i>Alert_recommendation</i>	O
	Recomendación de la alerta		
	<i>alert_source</i>	<i>String</i>	D
	Fuente de información de la alerta		
	<i>related_information</i>	<i>anyURI</i>	D
Información relacionada			
Alert level	<i>level</i>	<i>int</i>	D
	Nivel		
Appropriateness criteria	<i>alert</i>	<i>Alert</i>	O
	Alert		
Appropriateness lab test	<i>high_value</i>	<i>Float</i>	D
	Valor elevado		
	<i>low_value</i>	<i>Float</i>	D
	Valor bajo		

Dominio	Propiedad	Rango	Objeto(O)/
	Definición		Dato (D)
	lab_test	<i>Lab_test_type</i>	O
	Test de laboratorio		
	lab_test_unit	<i>dmm: Unit</i>	O
	Unidad del test de laboratorio		
Appropriateness score	high_score	<i>Float</i>	D
	Puntuación elevada		
	low_score	<i>Float</i>	D
	Puntuación baja		
DBI ingredient	medd	<i>Float</i>	D
	Mínima dosis efectiva diaria		
Dose adjustment	adjusted_base_unit	<i>dmm: Unit</i>	O
	Unidad base de la dosis ajustada		
	adjusted_dose_unit	<i>dmm: Unit</i>	O
	Unidad de la dosis ajustada		
	adjusted_loading_base_unit	<i>dmm: Unit</i>	O
	Unidad base de la dosis de carga ajustada		
	adjusted_loading_dose	<i>Float</i>	D
	Dosis de carga ajustada		
	adjusted_loading_unit	<i>dmm: Unit</i>	O
	Unidad de la dosis de carga ajustada		
	max_adjusted_dose	<i>Float</i>	D
	Dosis máxima ajustada		
min_adjusted_dose	<i>Float</i>	D	
Dosis mínima ajustada			
Dose appropriateness	base_unit	<i>dmm: Unit</i>	O
	Unidad base		

Dominio	Propiedad	Rango	Objeto(O)/
	Definición		Dato (D)
	dose_unit	<i>dmm: Unit</i>	O
	Unidad de la dosis		
Drug appropriateness	ingredient	<i>dmm: Ingredient</i>	O
	Ingrediente		
	route	<i>dmm: Drug_route_type</i>	O
	Vía de administración		
Drug dose form	mrci_A_form	<i>DSS: MRCI_A_Form</i>	O
	Forma farmacéutica según clasificación MRCI A		
Drug Interaction	drug_1	<i>dmm: Pharmacological_group</i>	O
	Fármaco 1		
	drug_2	<i>dmm: Pharmacological_group</i>	O
	Fármaco 2		
Frequency appropriateness	frequency	<i>dmm: Unit</i>	O
	Frecuencia		
Frequency neonate	days_live_unit	<i>dmm: Unit</i>	O
	Unidad de los días de vida		
	max_days_live	<i>Float</i>	D
	Días máximos de vida		
	max_pma	<i>Float</i>	D
	Máxima edad postmenstrual		
	min_days_live	<i>Float</i>	D
	Días mínimos de vida		
	min_pma	<i>Float</i>	D
	Mínima edad postmenstrual		
	pma_unit	<i>dmm: Unit</i>	O
	Unidad de la edad postmenstrual		
Local frequency	mrci_B	<i>Float</i>	D

Dominio	Propiedad	Rango	Objeto(O)/
	Definición		Dato (D)
	Valor del MRCI B	Float	D
	<i>mrci_B_prn</i>		
	Valor del MRCI B si la frecuencia es si precisa		
	Dosis máxima		
MRCI A Form	<i>mrci_A_weight</i>	int	D
	Valor del MRCI A		
Posology appropriateness	<i>max_age</i>	Float	D
	Edad máxima		
	<i>min_age</i>	Float	D
	Edad mínima		
Scores weight	<i>clinical parameter</i>	dmm: Active_ingredient	O
	parámetro clínico		
	<i>value</i>	String	D
	Valor		
	<i>weight</i>	String	D
	Peso asignado		
VMP	<i>mrci_C</i>	Float	D
	Valor del MRCI C		

5.1.5. Actualización y mantenimiento de las ontologías

Desde el punto de vista de actualización y mantenimiento de las ontologías se deben contemplar dos ámbitos. Por un lado, la actualización y mantenimiento de la estructura de las clases/conceptos y las relaciones entre ellos (*T-box*) y por otro, la actualización y mantenimiento de las instancias (*A-box*)

- **Actualización y mantenimiento de las clases/conceptos y sus relaciones (*T-box*)**

En la metodología del presente trabajo se describe la “foto final” de las clases/conceptos y las relaciones entre los mismos para representar tanto el conocimiento relativo a la identificación e información técnica de los medicamentos, como el conocimiento dirigido a dar soporte a la decisión clínica en los siete casos de uso propuestos por el Comité Editorial.

Debido a que las ontologías reflejan los cambios de conocimiento que se producen en un determinado dominio, es evidente que el grado de modificaciones que se realicen en la ontología depende de lo cambiante que sea el dominio que se quiera representar.

En este sentido, la estructura con las clases/conceptos de la ontología *Drugs* (*Drugs T-box*) es bastante estable y se han requerido pocas modificaciones a lo largo del tiempo.

Sin embargo, las clases/conceptos necesarios para representar los casos de uso se han desarrollado de manera secuencial. Como consecuencia directa, la estructura con las clases/conceptos de la ontología *DSS* (*DSS T-box*) se ha modificado en numerosas ocasiones para reflejar los nuevos criterios.

En cualquier caso, una de las principales fortalezas de las ontologías es su flexibilidad, facilitando la gestión de los cambios y actualización del contenido.

- **Actualización y mantenimiento de las instancias (*A-box*)**

El procedimiento de actualización y mantenimiento de las instancias es idéntico al descrito en el apartado de proceso de instanciación (4.1.5.5).

A continuación, se detalla la periodicidad de actualización del contenido representado en las ontologías de acuerdo con las diferentes fuentes de información.

- Nomenclátor de prescripción: Es la única fuente de información que se actualiza de forma diaria por parte de la AEMPS. Sin embargo, y debido a que la instanciación del contenido requiere de un procesamiento de datos, la periodicidad de actualización de la ontología *Drugs* es variable, siendo frecuente su actualización mensual.
- Módulo de seguridad SIRE: La periodicidad de actualización suele ser trimestral. Cada vez que se publica una nueva versión se actualiza el contenido relacionado en la ontología *DSS*.
- Base de datos ABX Dosage: Esta base de datos no ha tenido ninguna actualización desde su creación. Por tanto, no ha sido necesaria la actualización del contenido representado en las ontologías.
- Panel de expertos: Una de las responsabilidades del panel de expertos es establecer un proceso de revisión y actualización periódico en base a las nuevas evidencias científicas. En este sentido, la comunicación con los miembros de los tres paneles de expertos constituidos (paciente crónico, paciente con VHB, paciente neonato) es continuada. Cada vez que ha habido una actualización del contenido relevante para el panel de expertos ha sido comunicada y posteriormente representada en las ontologías.

5.2 ESPECIFICACIÓN DE UN SSDC BASADO EN ONTOLOGÍAS

5.2.1 Desarrollo de un modelo de integración basado en ontologías

5.2.1.1 Conocimiento representado en las ontologías

En la ontología *Local Pharmacy* se representan todos los conceptos locales que son necesarios para comprobar la adecuación del tratamiento y la seguridad del paciente en el uso de los medicamentos. Concretamente, se han representado el listado de alérgenos, los fármacos, las formas farmacéuticas, las posibles frecuencias de administración, los parámetros de laboratorio, las vías de administración y las unidades empleadas en el HCB.

En la ontología *Local Pharmacy* cada concepto local está relacionado con el concepto equivalente representado en las ontologías *Drugs* o *DSS* para garantizar la interoperabilidad.

5.2.1.2 Conocimiento no representado en las ontologías

En el caso de la ontología *Local Pharmacy* no ha sido posible representar todos los conceptos locales. Concretamente, no han podido establecerse la relación entre algunos fármacos y alérgenos del catálogo local con los conceptos OntoPharma. El motivo se debe a que el Nomenclátor de prescripción de la AEMPS no incluye medicamentos en investigación ni medicamentos extranjeros que, sin embargo, sí se emplean en la práctica clínica. En el caso de que hubiese un error de medicación que implicase a cualquiera de los fármacos o alérgenos no representados en OntoPharma, no se emitiría ninguna alerta. Esta limitación podría solucionarse incorporando manualmente en la ontología los datos identificativos de los medicamentos no contemplados en el Nomenclátor de prescripción de la AEMPS y que se consideren relevantes para garantizar la seguridad del paciente en el uso del medicamento.

En otras ocasiones, ha sido necesario hacer una aproximación a la relación entre los conceptos del sistema de información local con los conceptos OntoPharma ya que dichos conceptos presentaban matices diferentes. Por ejemplo, el concepto OntoPharma de la forma farmacéutica “cápsula” se ha relacionado con los siguientes conceptos locales: cápsula, gragea, píldora y tableta.

5.2.1.3 Definición de la ontología *Local_Pharmacy*

Con el objetivo de representar los conceptos del sistema de información local se ha desarrollado la ontología *Local Pharmacy* que consta de dos partes interconectadas entre sí.

- *Local Pharmacy (T-box)*: constituye el esquema y metamodelo. Proporciona los conceptos/clases.
- *Local Pharmacy (A-box)*: contiene las instancias de los conceptos representados en *Local Pharmacy (T-box)*.

El esquema de importación de las ontologías se muestra en las figuras 51 y 52. Tal y como se observa en las figuras, la ontología *Local Pharmacy* también importa las ontologías *Drugs* y *DSS*. De esta manera, en la ontología *Local Pharmacy* se puede emplear conceptos/clases definidos en las ontologías *Drugs* y *DSS* sin tener que replicarlos de nuevo.

Figura 51. Esquema de importación de la ontología *Local Pharmacy*

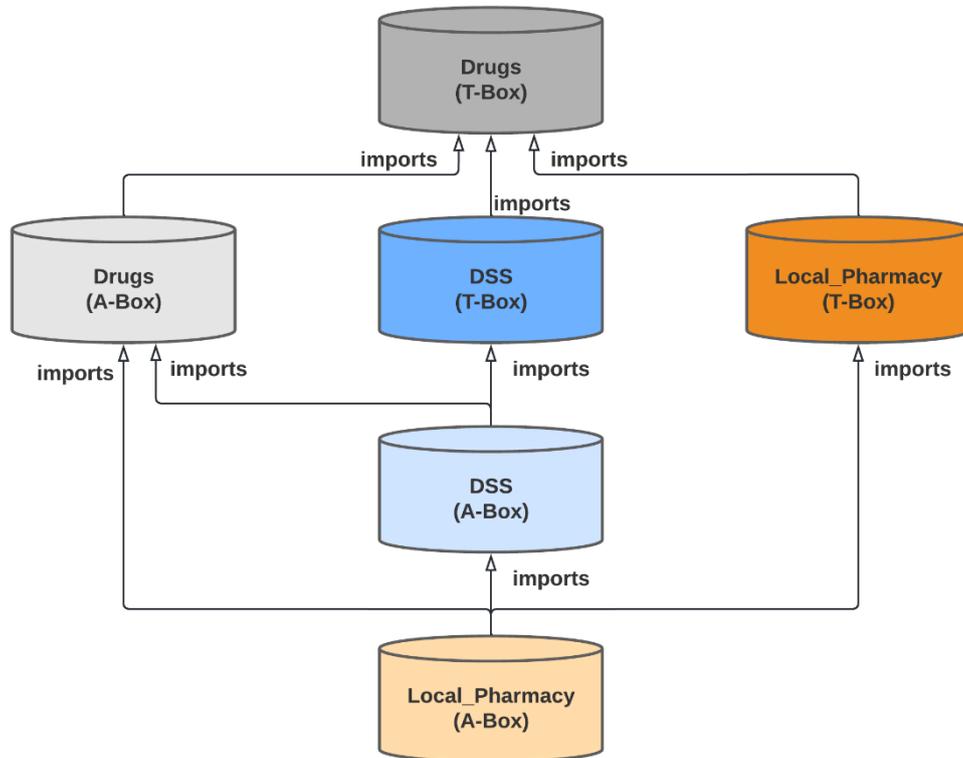
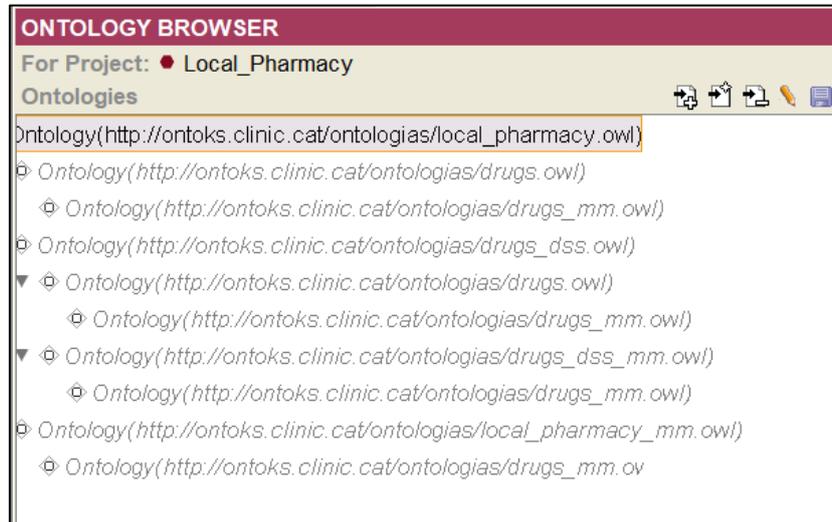


Figura 52. Esquema de importación de la ontología *Local Pharmacy* en el editor Protégé 3.5®



Las figuras 53 y 54 proporcionan el modelo de datos representados en la ontología *Local Pharmacy*. Los conceptos están ordenados alfabéticamente.

Figura 53. Modelo de datos representados en la ontología *Local Pharmacy*

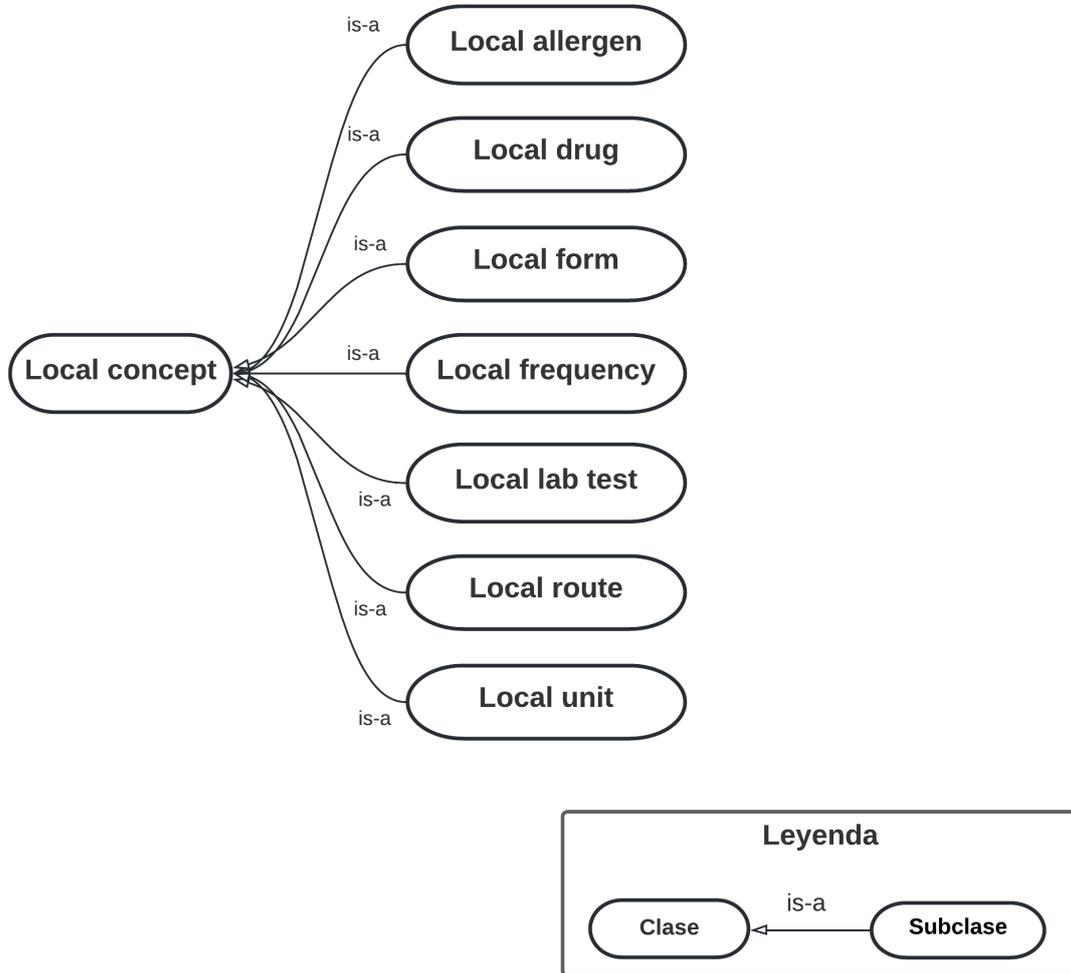
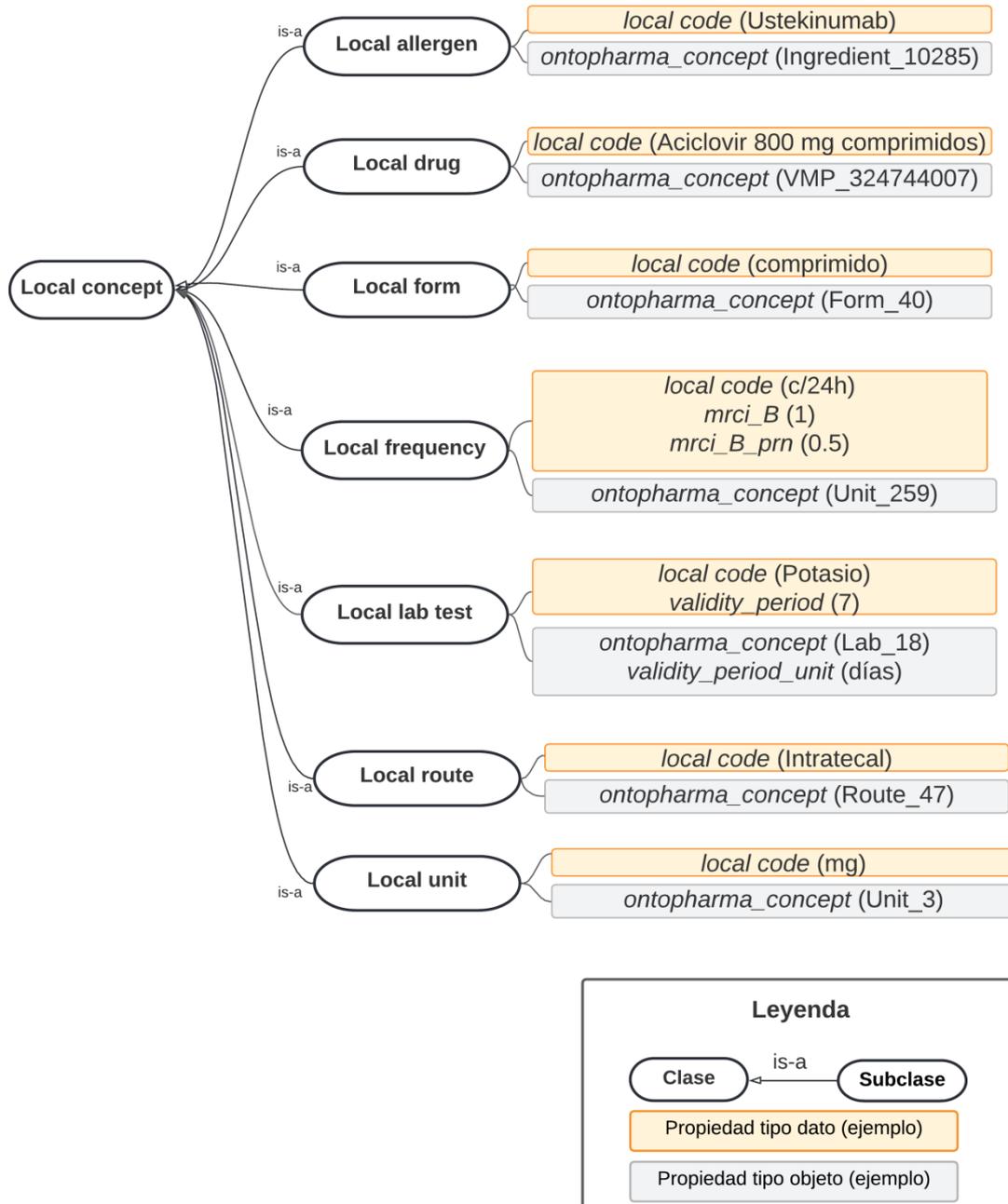


Figura 54. Modelo de datos representados en la ontología *Local Pharmacy* (editor Protégé 3.5®)



La figura 55 proporciona la relación entre las clases y sus propiedades indicando para cada caso un ejemplo.

Figura 55. Relación entre las clases y las propiedades del caso de uso de ajuste de dosis en adultos en la ontología *Local Pharmacy* (editor Protégé 3.5®)



Del conjunto de clases representadas destaca la clase *Local concept* (conceptos locales) que engloba al resto de conceptos empleados en el sistema de información local. La clase *Local concept* tiene definidas dos propiedades que son heredadas por las correspondientes subclases. Una de las propiedades es de tipo dato y define el código local (*local code*). La propiedad de tipo objeto establece para cada concepto local cuál es su correspondiente concepto representado en OntoPharma (*ontopharma concept*). Es decir, estas propiedades permiten establecer la relación entre los códigos locales y los conceptos empleados en OntoPharma con el objetivo de conseguir la interoperabilidad entre ambos sistemas.

Las subclases de la clase *Local concept* se detallan a continuación:

- ***Local allergen*** (alérgeno local)

Los alérgenos son sustancias que pueden producir una RAM en un paciente. Se han definido por su estructura química (clasificación ChG) o a nivel de ingrediente.

- ***Local drug*** (fármaco local)

Los fármacos locales están definidos a nivel de VMP.

- ***Local form*** (forma farmacéutica local)

- ***Local frequency*** (frecuencia local)

La clase *local frequency* tiene dos propiedades tipo dato que asocian la frecuencia de administración con la complejidad asignada a dicha frecuencia mediante el índice MRCI-B. Las propiedades permiten diferenciar la complejidad farmacoterapéutica cuando la pauta de administración es fija (mrci B) respecto a cuando es “si precisa” (mrci B prn).

La figura 56 muestra un ejemplo de representación de una clase de frecuencia local en el editor Protégé 3.5®.

Figura 56. Ejemplo de representación de una clase de frecuencia local en el editor Protégé 3.5®

CLASS EDITOR for SAP_Frequency_109 (instance of Imm:Local_frequency)

For Class: http://ontoks.clinic.cat/ontologias/local_pharmacy.owl#SAP_Frequency_109

Property	
rdfs:comment	
rdfs:label	Cada 24 horas

Local_frequencies

Imm:lc_observations	dssmm:mrci_B_prn	1.0
Imm:local_code	Imm:daily_frequency	1.0
dssmm:mrci_B	Imm:ontopharma_concept	1.5

drugs:Unit_259

El ejemplo representado es la clase *SAP_Frequency_109*. Representa el código local C/24H y su relación con el concepto OntoPharma (*Unit_259*). La complejidad farmacoterapéutica asignada a la frecuencia cuando la pauta de administración es fija (mrci B) es 1 y cuando la pauta “si precisa” (mrci B prn) es 1.5.

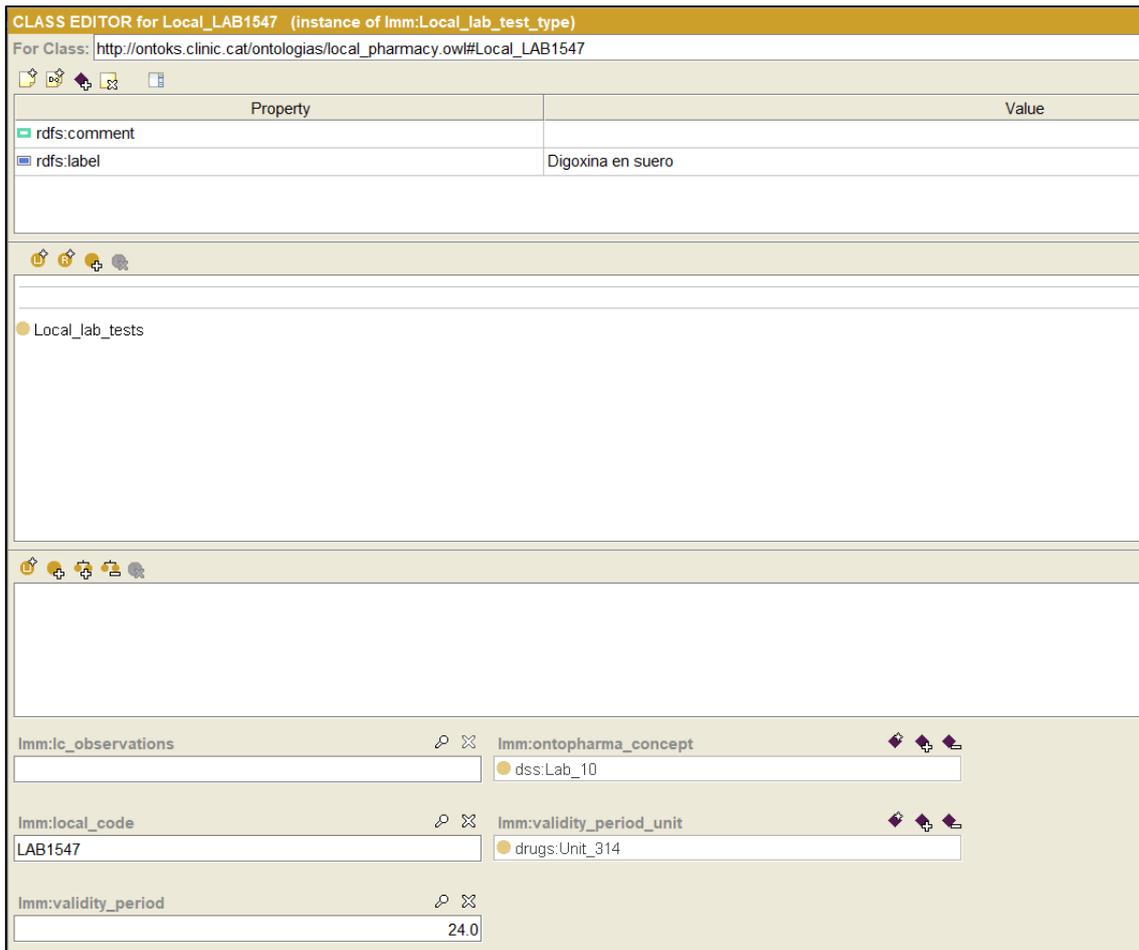
La complejidad de la frecuencia de administración debe sumarse a la complejidad de la forma farmacéutica (MRCI A, representada en la ontología *DSS*) y a la complejidad de las instrucciones de administración (MRCI C, representada en la ontología *Drugs*) para obtener el valor de complejidad farmacoterapéutica total.

- **Local lab test** (prueba de laboratorio local)

La clase *local lab test* tiene definidas dos propiedades relacionadas con el período de validez que se le otorga a una determinada prueba. La propiedad período de validez (*validity period*) es una propiedad de tipo dato que indica el tiempo de validez mientras que la propiedad unidad del período de validez (*validity period unit*) define la unidad en que se mide el tiempo. El período de validez es el tiempo de vigencia de un parámetro de laboratorio. Por ejemplo, el período de validez de un valor de filtrado glomerular está definido por una semana. Por el contrario, el período de validez de los parámetros de serología del VHB es de 10 años. Los períodos de validez se han acordado con los expertos clínicos de cada ámbito. El hecho de que un parámetro de laboratorio de un paciente haya sobrepasado su período de validez no implica que no se genere una alerta. En esos casos, la alerta se acompaña de un aviso, indicando que la fecha de obtención del parámetro de laboratorio es anterior al tiempo definido como válido para que se tomen las consideraciones oportunas en cada caso.

La figura 57 muestra un ejemplo de representación de una clase de frecuencia local en el editor Protégé 3.5®.

Figura 57. Ejemplo de representación de una clase de prueba de laboratorio local en el editor Protégé 3.5®



El ejemplo representado es la clase *Local_LAB1547*. Representa el código local LAB1547 (Digoxina en suero) y su relación con el concepto OntoPharma (Lab_10). El período de validez asignado es de 24h (Unit_314).

- **Local route** (vía de administración local)
- **Local unit** (unidad local)

Para conocer en más detalle la información representada se pueden consultar las tablas 30 y 31.

La tabla 30 incluye también por orden alfabético la lista completa de clases, su definición y el número de instancias que contiene.

Table 30. Lista completa de clases representadas en la ontología *Local Pharmacy*

Clases		Instancias (Nº)
Concepto	Definición	
<i>Local allergen</i>	Alérgeno local	2082
<i>Local concept</i>	Concepto local	NA
<i>Local drug</i>	Fármaco local	2750
<i>Local form</i>	Forma farmacéutica local	93
<i>Local frequency</i>	Frecuencia de administración local	265
<i>Local lab test</i>	Test de laboratorio local	22
<i>Local route</i>	Vía de administración local	83
<i>Local unit</i>	Unidad local	79

*Instancias actualizadas a fecha 25 de abril del 2024

NA: No aplica indicar el número de instancias porque superclases que permiten agrupar conceptos y no tienen instancias.

La tabla 31 incluye la lista completa de propiedades indicando para cada uno, su dominio, definición, rango y tipo de propiedad.

Tabla 31. Lista completa de propiedades representadas en la ontología *Local Pharmacy*

Dominio	Propiedad	Rango	Objeto(O)/
	Definición		Dato (D)
<i>Local concept</i>	<i>local_code</i>	<i>String</i>	D
	Código local		
	<i>ontopharma_concept</i>	<i>dmm: Ontopharma_concept</i>	O
	Concepto OntoPharma		
<i>Local frequency</i>	<i>mrci_B</i>	<i>Float</i>	D
	Valor del MRCI B		
	<i>mrci_B_prn</i>	<i>Float</i>	D
	Valor del MRCI B si precisa		
<i>Local lab test</i>	<i>validity_period</i>	<i>Float</i>	D
	Período de validez		
	<i>validity_period_unit</i>	<i>dmm: Unit</i>	O
	Unidad del período de validez		

Para poder transferir los datos procedentes de las fuentes de información identificadas en las ontologías *Drugs* y *DSS* han sido necesarias las siguientes acciones:

5.2.1.4 Actualización y mantenimiento de las ontologías

Desde el punto de vista de actualización y mantenimiento de las ontologías se deben contemplar dos ámbitos. Por un lado, la actualización y mantenimiento de la estructura de las clases/conceptos y las relaciones entre ellos (*T-box*) y por otro, la actualización y mantenimiento de las instancias (*A-box*).

- **Actualización y mantenimiento de las clases/conceptos y sus relaciones (T-box)**

En la metodología del presente trabajo se describe la “foto final” de las clases/conceptos y las relaciones entre los mismos para los datos procedentes del HIS necesarios para evaluar la adecuación de los casos de uso propuestos por el Comité Editorial.

Debido a que las ontologías reflejan los cambios de conocimiento que se producen en un determinado dominio, es evidente que el grado de modificaciones que se realicen en la ontología dependen de lo cambiante que sea el dominio que queremos representar.

En este sentido, la estructura con las clases/conceptos de la ontología *Local Pharmacy (Local Pharmacy T-box)* es bastante estable y son pocas las modificaciones que se han requerido a lo largo del tiempo.

- **Actualización y mantenimiento de las instancias (A-box)**

El procedimiento de actualización y mantenimiento de las instancias es idéntico al descrito en el apartado proceso de instanciación (4.2.3.3).

Los datos procedentes del HIS son actualizadas de una manera variable, no predefinida. En estos casos, y al tratarse de actualización puntuales más espaciadas en el tiempo, se procede a la actualización del contenido de la ontología *Local Pharmacy* en el momento en que hay una nueva versión de las correspondientes fuentes de información.

5.2.2 Especificación de una interfaz de programación de aplicaciones

El SSDC se diseñó para que funcionase de forma activa y pasiva. Esto significa que la activación del SSDC se realiza de forma automática frente a unas determinadas condiciones (SSDC activo) pero que también existe la posibilidad de que los usuarios activen el SSDC bajo demanda (SSDC pasivo).

Considerando este diseño, cada vez que el prescriptor realiza una acción sobre el tratamiento farmacológico de un paciente o cuando solicita la activación del SSDC de forma voluntaria, se publica una llamada a la API REST. Una API REST es un estilo arquitectónico que permite a aplicaciones web comunicarse con un servidor de manera

eficiente. Los datos que se envían están estructurados en formato JSON (figura 58), un formato clave para la transmisión y almacenamiento de datos en la web debido a su simplicidad y flexibilidad.

El prescriptor puede ser un facultativo médico o farmacéutico. En ambos casos, el SSDC funciona de la misma manera. Por el contrario, el SSDC no se activa ante cambios producidos en la prescripción por personal de enfermería, a pesar de que legalmente también participa en el proceso de prescripción de ciertos medicamentos o productos sanitarios.

Figura 58. Ejemplo de JSON

```

{
  "data": {
    "drugList": {
      "code": "G017249",
      "dose": {
        "endDate": "2024-06-05",
        "frequency": {
          "type": "HIS",
          "value": "C/12H"
        },
        "prn": "false",
        "quantity": {
          "unit": "ML",
          "unitType": "HIS",
          "value": "0.800000000000 "
        },
        "route": {
          "type": "HIS",
          "value": "140"
        },
        "startDate": "2024-04-06"
      },
      "idPrescription": "0026289176",
      "type": "HIS"
    },
    "patient": {
      "birthDate": "1960-04-12",
      "clinicalRecords": [
        {
          "code": "WEIGHT",
          "codeType": "NATIVE",
          "measure": {
            "unit": "KG",
            "unitType": "HIS",
            "value": "81.0"
          },
          "timestamp": "2024-03-22T12:29:34"
        },
        {
          "code": "LABGF",
          "measure": {
            "unit": "mL/min/1,73m2",
            "unitType": "HIS",
            "value": ">90"
          },
          "timestamp": "2024-04-05T13:27:56",
          "type": "HIS"
        }
      ],
      "labTests": [
        {
          "code": "LABGF",
          "measure": {
            "unit": "mL/min/1,73m2",
            "unitType": "HIS",
            "value": ">90"
          },
          "timestamp": "2024-04-05T13:27:56",
          "type": "HIS"
        }
      ]
    }
  }
}

```

Los datos procedentes del HIS que se envían a la API REST se muestran en la tabla 32.

Tabla 32. Datos procedentes del Sistema de Información Hospitalaria

Variables procedentes del Sistema de Información Hospitalaria	
Datos demográficos	Fecha de nacimiento
	Edad postmenstrual (caso de uso neonatos)
	Sexo
	Peso
Datos relacionados con el tratamiento farmacológico	Fármaco
	Dosis
	Unidad de dosis
	Frecuencia
	Vía de administración
Parámetros de laboratorio de interés definidos para cada caso de uso	
Registro de reacciones adversas a fármacos previas	

Se utilizaron consultas SPARQL para generar las alertas de prescripción utilizando el conocimiento asertivo sobre las relaciones entre las clases (figura 59).

Figura 59. Ejemplo de consulta SPARQL

```

1 PREFIX rdf: <http://www.w3.org/1999/02/22-rdf-syntax-ns#>
2 PREFIX rdfs: <http://www.w3.org/2000/01/rdf-schema#>
3 PREFIX dssmm: <http://ontoks.clinic.cat/ontologias/drugs_dss_mm.owl#>
4 PREFIX dmm: <http://ontoks.clinic.cat/ontologias/drugs_mm.owl#>
5 PREFIX drugs: <http://ontoks.clinic.cat/ontologias/drugs.owl#>
6 PREFIX dss: <http://ontoks.clinic.cat/ontologias/drugs_dss.owl#>
7
8 SELECT ?dose_alert ?i ?alert (?param3 AS ?lab_test) ?lab_test_unit ?low_value
9 ?high_value ?route_valid ?alert_route ?alert_type ?related_information
10 WHERE {
11   ?param1 a dmm:VMP;
12   |      |      |      |      |      |
13   |      |      |      |      |      |
14   |      |      |      |      |      |
15   |      |      |      |      |      |
16   |      |      |      |      |      |
17   |      |      |      |      |      |
18   |      |      |      |      |      |
19   |      |      |      |      |      |
20   |      |      |      |      |      |
21   |      |      |      |      |      |
22   |      |      |      |      |      |
23   |      |      |      |      |      |
24   |      |      |      |      |      |
25   |      |      |      |      |      |
26   |      |      |      |      |      |
27   |      |      |      |      |      |
28   |      |      |      |      |      |
29   |      |      |      |      |      |
30   |      |      |      |      |      |
31   |      |      |      |      |      |
32   |      |      |      |      |      |
33   |      |      |      |      |      |
34 }

```

5.2.2.1 Especificación de los casos de uso

- **Caso de uso 1. Alerta por superar la dosis máxima diaria en adultos**

- Descripción

Comprobación de que ninguno de los medicamentos que tiene prescritos un paciente adulto supere la dosis máxima diaria recomendada.

○ Objetivo

Evitar que al paciente adulto se le administre ningún medicamento a una dosis superior a la máxima diaria recomendada.

○ Evento de activación

- Activación automática cada vez que se crea, modifica, activa o valida una prescripción.
- Activación voluntaria en cualquier momento sin necesidad de un desencadenante previo.

○ Precondición

El paciente tiene que ser mayor de 18 años y tener prescrito al menos un medicamento.

○ Flujo principal

1. Publicación de una llamada API REST (datos en formato JSON) con los parámetros de entrada procedentes del HIS descritos en la tabla 33.

Tabla 33. Datos de entrada procedentes del HIS empleados en el caso de uso 1. Alerta por superar dosis máxima diaria en adultos

Variables	
Datos demográficos	Fecha de nacimiento
Datos relacionados con el tratamiento farmacológico	Fármaco*
	Dosis prescrita
	Unidad de dosis*
	Frecuencia*
	Vía de administración*
	PRN
	Fecha inicio y fin
	ID Token**

*Codificación HIS

** Cuando se hace una consulta a OntoPharma se asocia a cada prescripción un Token que permite identificar las prescripciones que ya han sido evaluadas. De esta manera, la consulta solamente se efectuará de nuevo cuando se identifiquen prescripciones sin Token (nuevas prescripciones).

2. Realización de consulta SPARQL sobre el conocimiento representado en OntoPharma y procesamiento de la información.

Los pasos a seguir son:

- Transformar los códigos HIS a conceptos OntoPharma.
- Calcular la dosis diaria prescrita de cada ingrediente a partir de los datos de dosis prescrita, unidad de dosis, frecuencia y fechas de inicio y fin. Consideraciones:
 - o Los fármacos pautados “si precisa” (PRN) no se consideran en el cálculo.
 - o Si la unidad de dosis prescrita (ej. g) es diferente a la unidad de dosis modelada en OntoPharma (ej. mg), es necesario realizar una conversión previa utilizando las equivalencias definidas en la ontología *Drugs*.
 - o La frecuencia prescrita también debe ser convertida. Por ejemplo, si la frecuencia prescrita es cada 12 h, el factor de conversión es 2 veces al día. Cuando la dosis de tiempo es mayor de 24 h, el factor de conversión es 1 vez al día ya que una menor frecuencia no implica una menor cantidad administrada por dosis.
 - o Si la dosis máxima diaria de un ingrediente no depende de su vía de administración, se consideran en el cálculo todas las dosis prescritas del ingrediente. Por ejemplo, si un paciente tiene prescrito paracetamol 1000 mg/8h parenteral y paracetamol 500mg/8h oral se considera que la dosis total diaria prescrita es 4500mg/24h.
- Comprobar si la dosis calculada supera la dosis máxima diaria representada en OntoPharma para un determinado ingrediente y vía de administración. En caso afirmativo, emitir la alerta asociada a ese criterio de adecuación (ver punto 3).

2. Publicación de una API REST (datos en formato JSON) de retorno con los parámetros de salida descritos en la tabla 34. Nota: Los datos de salida son idénticos para todos los casos de uso. Solo se mostrarán una vez en la tabla indicada.

Tabla 34. Datos de salida procedentes de OntoPharma empleados en los casos de uso del 1 al 7.

Variables	
Datos relacionados la alerta	ID de la prescripción de origen*
	Descripción
	Recomendación
	Nivel de relevancia
	Información relacionada (si procede)
	Tipo de alerta
*Codificación HIS	

Caso de uso 2. Alerta por interacción farmacológica.

○ Descripción

Comprobación de que no haya ninguna interacción farmacológica entre los medicamentos prescritos.

○ Objetivo

Evitar que al paciente se le administren medicamentos que tengan una interacción farmacológica entre ellos.

○ Evento de activación

- Activación automática cada vez que se crea, modifica, activa o valida una prescripción.

- Activación voluntaria en cualquier momento sin necesidad de un desencadenante previo.

- o Precondición

El paciente debe tener prescritos al menos dos medicamentos.

- o Flujo principal

1. Publicación de una llamada API REST (datos en formato JSON) con los parámetros de entrada procedentes del HIS descritos en la tabla 35.

Tabla 35. Datos de entrada procedentes del HIS empleados en el caso de uso 2. Alerta por interacción farmacológica.

Variables	
Datos relacionados con el tratamiento farmacológico	Fármaco*
	Fecha inicio y fin
	ID Token**
*Codificación HIS	
** Cuando se hace una consulta a OntoPharma se asocia a cada prescripción un Token que permite identificar las prescripciones que ya han sido evaluados. De esta manera, la consulta solamente se efectuará de nuevo cuando se identifiquen prescripciones sin Token (nuevas prescripciones).	

2. Realización de consulta SPARQL sobre el conocimiento representado en OntoPharma y procesamiento de la información.

Los pasos a seguir son:

- Transformar los códigos HIS a conceptos OntoPharma.
- Comprobar que los fármacos prescritos no presentan una interacción de acuerdo al conocimiento representado en la ontología. En caso afirmativo, emitir la alerta asociada a ese criterio de adecuación (ver punto 3). Consideraciones:
 - o Solo se considera que hay una interacción si los fármacos se superponen temporalmente.

3. Publicación de una API REST (datos en formato JSON) de retorno con los parámetros de salida descritos en la tabla 34 (ver caso de uso 1. Alerta por superar dosis máxima diaria en adultos).

Caso de uso 3. Alerta por ajuste de dosis según función renal.

○ Descripción

Comprobación de que la dosis de los medicamentos prescritos sea la adecuada según la función renal del paciente.

○ Objetivo

Evitar que al paciente se le administre ningún medicamento a una dosis no recomendada según su función renal.

○ Evento de activación

- Activación automática cada vez que se crea, modifica, activa o valida una prescripción.
- Activación voluntaria en cualquier momento sin necesidad de un desencadenante previo.

○ Precondición

El paciente tiene que tener prescrito al menos un medicamento y disponer de un valor analítico de función renal.

○ Flujo principal

1. Publicación de una llamada API REST (datos en formato JSON) con los parámetros de entrada procedentes del HIS descritos en la tabla 36.

Tabla 36. Datos de entrada procedentes del HIS empleados en el caso de uso 3. Alerta por ajuste de dosis según función renal

Variables	
Datos relacionados con el tratamiento farmacológico	Fármaco*
	Dosis prescrita
	Unidad de dosis*
	Frecuencia*
	Vía de administración*
	PRN
	Fecha inicio y fin
	ID Token**
Datos analíticos	Parámetro de laboratorio*
	Valor medido
	Unidad de medida*
	Fecha de validación
*Codificación HIS	
** Cuando se hace una consulta a OntoPharma se asocia a cada prescripción un Token que permite identificar las prescripciones que ya han sido evaluados. De esta manera, la consulta solamente se efectuará de nuevo cuando se identifiquen prescripciones sin Token (nuevas prescripciones).	

2. Realización de consulta SPARQL sobre el conocimiento representado en OntoPharma y procesamiento de la información.

Los pasos a seguir son:

- Transformar los códigos HIS a conceptos OntoPharma.
- Calcular la dosis diaria prescrita de cada ingrediente a partir de los datos de dosis prescrita, unidad de dosis, frecuencia y fechas de inicio y fin. Consideraciones:
 - o Si la unidad de dosis prescrita (ej. g) es diferente a la unidad de dosis modelada en OntoPharma (ej. mg), es necesario realizar una conversión previa utilizando las equivalencias definidas en la ontología Drugs.

- La frecuencia prescrita también debe ser convertida. Por ejemplo, si la frecuencia prescrita es cada 12 h, el factor de conversión es 2 veces al día. Cuando la dosis de tiempo es mayor de 24 h, el factor de conversión es 1 vez al día ya que una menor frecuencia no implica una menor cantidad administrada por dosis.
- Si el ajuste de dosis según función renal de un ingrediente no depende de su vía de administración, se consideran en el cálculo todas las dosis prescritas del ingrediente. Por ejemplo, si un paciente tiene prescrito amoxicilina/clavulánico 875/125 mg/8h parenteral y amoxicilina 500 mg/8h oral se considera que la dosis total diaria prescrita de amoxicilina es 4125mg/24h.
- Comprobar si la dosis calculada es adecuada en base a la función renal del paciente de acuerdo con el conocimiento representado en OntoPharma para un determinado ingrediente y vía de administración. En caso afirmativo, emitir la alerta asociada a ese criterio de adecuación (ver punto 3). Consideraciones:
 - Siempre se considerará el valor analítico más reciente. Si la fecha del valor analítico es superior a la validez establecida, la alerta se emitirá acompañada de un mensaje indicando que el valor está caducado.

3. Publicación de una API REST (datos en formato JSON) de retorno con los parámetros de salida descritos en la tabla 34 (ver caso de uso 1. Alerta por superar dosis máxima diaria en adultos).

Caso de uso 4. Alerta por RAM previa a un principio activo.

- Descripción

Comprobación de que el paciente no tenga ninguna RAM previa a los medicamentos prescritos. Solamente se tiene en cuenta el registro RAM del HIS.

- Objetivo

Evitar que al paciente se le administre un medicamento al que tenga registrada una RAM previa.

- Evento de activación
 - Activación automática cada vez que se crea, modifica, activa o valida una prescripción.
 - Activación voluntaria en cualquier momento sin necesidad de un desencadenante previo.
- Precondición

El paciente debe tener prescrito al menos un medicamento y tener el registro de RAM completado.

- Flujo principal
 1. Publicación de una llamada API REST (datos en formato JSON) con los parámetros de entrada procedentes del HIS descritos en la tabla 37.

Tabla 37. Datos de entrada procedentes del HIS empleados en el caso de uso 4. Alerta por ajuste de dosis según función renal

Variables	
Datos relacionados con el tratamiento farmacológico	Fármaco*
	ID Token**
Datos registro RAM	Alérgeno*
<p>*Codificación HIS</p> <p>** Cuando se hace una consulta a OntoPharma se asocia a cada prescripción un Token que permite identificar las prescripciones que ya han sido evaluados. De esta manera, la consulta solamente se efectuará de nuevo cuando se identifiquen prescripciones sin Token (nuevas prescripciones).</p>	

2. Realización de consulta SPARQL sobre el conocimiento representado en OntoPharma y procesamiento de la información.

Los pasos a seguir son:

- Transformar los códigos HIS a conceptos OntoPharma.
- Comprobar que el paciente no tiene registrada una RAM previa a ninguno de los fármacos prescritos de acuerdo al conocimiento representado en la ontología. En

caso afirmativo, emitir la alerta asociada a ese criterio de adecuación (ver punto 3).

Consideraciones:

- El paciente puede ser alérgico a una clase farmacológica o a un fármaco específico. En el primer caso, se comprueba que el paciente no tenga prescrito ninguno de los fármacos incluidos en la clase farmacológica a la que es alérgico.

3. Publicación de una API REST (datos en formato JSON) de retorno con los parámetros de salida descritos en la tabla 34 (ver caso de uso 1. Alerta por superar dosis máxima diaria en adultos).

Caso de uso 5. Alertas en el paciente crónico mayor.

- Descripción

Comprobación de que la medicación prescrita en el paciente crónico mayor: i) no tenga una elevada complejidad farmacoterapéutica, ii) no tenga una elevada carga anticolinérgica y/o sedante, iii) no se asocie a ningún evento adverso.

- Objetivo

Evitar que la medicación del paciente crónico mayor i) tenga una elevada complejidad farmacoterapéutica, ii) tenga una elevada carga anticolinérgica y/o sedante, iii) produzca un evento adverso.

- Evento de activación

- Activación automática cada vez que se crea, modifica, activa o valida una prescripción.
- Activación voluntaria en cualquier momento sin necesidad de un desencadenante previo.

- Precondición

i) Complejidad farmacoterapéutica: El paciente tiene que ser mayor de 65 años y tener prescrito al menos un medicamento.

ii) Carga anticolinérgica y/o sedante: El paciente tiene que ser mayor de 65 años y tener prescrito al menos un medicamento.

iii) *Trigger tool* (señales alertantes): El paciente tiene que ser mayor de 65 años, tener prescrito al menos un medicamento y disponer de los valores analíticos que definen los *trigger*.

o Flujo principal

1. Publicación de una llamada API REST (datos en formato JSON) con los parámetros de entrada procedentes del HIS descritos en la tabla 38.

Tabla 38. Datos de entrada procedentes del HIS empleados en el caso de uso 5. Alertas en el paciente crónico mayor

Variables		Cálculo MRCI	Cálculo DBI	Trigger tools
Datos demográficos	Fecha de nacimiento	x	x	x
Datos relacionados con el tratamiento farmacológico	Fármaco*	x	x	x
	Dosis prescrita		x	
	Unidad de dosis*		x	
	Frecuencia*	x	x	
	Vía de administración*		x	x
	PRN	x	x	
	Fecha inicio y fin	x	x	x
	ID Token**	x	x	x
Datos analíticos	Parámetro de laboratorio*			x
	Valor medido			x
	Unidad de medida*			x
	Fecha de validación			x

*Codificación HIS

** Cuando se hace una consulta a OntoPharma se asocia a cada prescripción un Token que permite identificar las prescripciones que ya han sido evaluadas. De esta manera, la consulta solamente se efectuará de nuevo cuando se identifiquen prescripciones sin Token (nuevas prescripciones).

2. Realización de consulta SPARQL sobre el conocimiento representado en OntoPharma y procesamiento de la información.

i) Complejidad farmacoterapéutica:

Los pasos a seguir son:

- Transformar los códigos HIS a conceptos OntoPharma.
- Calcular la complejidad farmacoterapéutica asociada a la forma farmacéutica (MRCI_A): Comprobar para cada fármaco prescrito cuál es el tipo de forma farmacéutica asignada según los criterios de clasificación del MRCI_A.

Consideraciones:

- o Cada tipo de forma farmacéutica tiene asignado un valor de complejidad. Este valor de complejidad solamente puntúa una vez aunque haya prescritos varios fármacos con esa misma forma farmacéutica. Por ejemplo, si el paciente tiene prescritos cinco fármacos cuya forma farmacéutica es un comprimido (complejidad=1), la complejidad del MRCI_A es igual a uno, y no cinco.
- Calcular la complejidad farmacoterapéutica asociada a la posología (MRCI_B): Comprobar para cada fármaco prescrito cuál es su frecuencia de administración. Cada frecuencia tiene asignado un valor de complejidad que varía en función de si la pauta es fija o es "si precisa" (PRN). Sumar la complejidad aportada por todas las prescripciones.
- Calcular la complejidad farmacoterapéutica asociada a instrucciones de administración (MRCI_C): En la ontología *Drugs* está representada la complejidad asociada a las instrucciones de administración de cada fármaco a nivel de VMP. Sumar la complejidad aportada por todas las prescripciones.
- Sumar la complejidad farmacoterapéutica de los tres apartados anteriores (MRCI_A+ MRCI_B+ MRCI_C). Si el valor total es superior a 40 emitir la alerta asociada a ese criterio de adecuación (ver punto 3).

ii) Carga anticolinérgica y/o sedante:

Los pasos a seguir son:

- Transformar los códigos HIS a conceptos OntoPharma.
- Calcular la dosis diaria prescrita de cada ingrediente a partir de los datos de dosis prescrita, unidad de dosis, frecuencia y fechas de inicio y fin. Consideraciones:
 - o Los fármacos pautados “si precisa” (PRN) no se consideran en el cálculo.
 - o Si la unidad de dosis prescrita (ej. g) es diferente a la unidad de dosis modelada en OntoPharma (ej. mg), es necesario realizar una conversión previa utilizando las equivalencias definidas en la ontología Drugs.
 - o La frecuencia prescrita también debe ser convertida. Por ejemplo, si la frecuencia prescrita es cada 12 h, el factor de conversión es 2 veces al día. Cuando la dosis de tiempo es mayor de 24 h, el factor de conversión es 1 vez al día ya que una menor frecuencia no implica una menor cantidad administrada por dosis.
 - o Si la carga anticolinérgica y/o sedante de un ingrediente no depende de su vía de administración, se consideran en el cálculo todas las dosis prescritas del ingrediente.
- Calcular la carga anticolinérgica y/o sedante según el índice DBI. El cálculo es de acuerdo a la fórmula $DBI = \sum (D / \delta + D)$ siendo D la dosis total diaria del fármaco tomada por el paciente y δ la dosis mínima recomendada para una indicación terapéutica concreta. La δ está representada en las ontologías para cada ingrediente y vía de administración. Si el valor de DBI total es superior o igual a 1 emitir la alerta asociada a ese criterio de adecuación (ver punto 3).

iii) *Trigger tool* (señales alertantes):

Los pasos a seguir son:

- Transformar los códigos HIS a conceptos OntoPharma.
- Para cada uno de los ingredientes prescritos comprobar que los valores analíticos indicativos de *trigger* están dentro del rango recomendado representado en la ontología. En caso negativo, emitir la alerta asociada a ese criterio de adecuación (ver punto 3). Consideraciones:
 - o Siempre se considerará el valor analítico más reciente. Si la fecha del valor analítico es superior a la validez establecida, la alerta se emitirá acompañada de un mensaje indicando que el valor está caducado.

3. Publicación de una API REST (datos en formato JSON) de retorno con los parámetros de salida descritos en la tabla 34 (ver caso de uso 1. Alerta por superar dosis máxima diaria en adultos).

Caso de uso 6. Alertas por riesgo de reactivación VHB.

○ Descripción

Comprobación de que el manejo de la infección por el VHB es el adecuado en base a la serología de los pacientes tratados con fármacos inmunosupresores.

○ Objetivo

Asegurar que los pacientes tratados con fármacos inmunosupresores reciban un abordaje adecuado de la infección por el VHB en función de su serología.

○ Evento de activación

- Activación automática cada vez que se crea, modifica, activa o valida una prescripción.
- Activación voluntaria en cualquier momento sin necesidad de un desencadenante previo.

○ Precondición

El paciente debe tener prescrito al menos un medicamento inmunosupresor.

○ Flujo principal

1. Publicación de una llamada API REST (datos en formato JSON) con los parámetros de entrada procedentes del HIS descritos en la tabla 39.

Tabla 39. Datos de entrada procedentes del HIS empleados en el caso de uso 6. Alertas por riesgo de reactivación VHB

Variables	
Datos relacionados con el tratamiento farmacológico	Fármaco*
	Vía de administración*
	Fecha inicio y fin
	ID Token**
Datos analíticos	Parámetro de laboratorio*
	Valor medido
	Unidad de medida*
	Fecha de validación
*Codificación HIS	
** Cuando se hace una consulta a OntoPharma se asocia a cada prescripción un Token que permite identificar las prescripciones que ya han sido evaluados. De esta manera, la consulta solamente se efectuará de nuevo cuando se identifiquen prescripciones sin Token (nuevas prescripciones).	

2. Realización de consulta SPARQL sobre el conocimiento representado en OntoPharma y procesamiento de la información.

Los pasos a seguir son:

- Transformar los códigos HIS a conceptos OntoPharma.
- Comprobar si el paciente tiene prescrito algún ingrediente clasificado en la ontología como inmunosupresor de acuerdo a su actividad biológica.
- En caso afirmativo, consultar la serología del paciente (HBSAg y AntiHBc). Cada posible resultado de la serología tiene una puntuación asignada de acuerdo a la escala (score VHB) que se ha diseñado (tabla 40). Sumar la puntuación total (HBSAg +AntiHBc). Consideraciones:
 - o Siempre se considerará el valor analítico más reciente. Si la fecha del valor analítico es superior a la validez establecida, la alerta se emitirá acompañada de un mensaje indicando que el valor está caducado.

- Cada valor resultado de la puntuación total (HBsAg +AntiHBc) conlleva una acción (figura 60).

Tabla 40. Puntuación asignada a los valores de los marcadores serológicos VHB

Marcador serológico	Resultado	Puntuación
HBsAg	No info	0
	+	10
	-	1
AntiHBc	No info	0
	+	5
	-	2

Figura 60. Escala para determinar recomendación en pacientes con riesgo de reactivación VHB

Puntuación total obtenida a partir de los marcadores serológicos del VHB



Recomendaciones según el resultado obtenido en la escala

- Faltan datos para establecer riesgo de reactivación VHB. Se necesita completar perfil VHB
- Considerar vacunación para VHB
- Riesgo de reactivación VHB. Se necesita completar perfil VHB
- Riesgo reactivación VHB. Se recomienda derivar a Hepatología
- Infección activa VHB. Se recomienda derivar a Hepatología

- En la ontología se han definido tantas alertas como posibles rangos de puntuación del score VHB existen, considerando también la vía de administración. Emitir la alerta asociada a ese criterio de adecuación (ver punto 3).
3. Publicación de una API REST (datos en formato JSON) de retorno con los parámetros de salida descritos en la tabla 34 (ver caso de uso 1. Alerta por superar dosis máxima diaria en adultos).

Caso de uso 7. Alertas en el paciente neonato

- Descripción

Comprobación de que la dosis y frecuencia de los medicamentos prescritos en el paciente neonato son los adecuados.

- Objetivo

Evitar que la dosis y frecuencia de los medicamentos prescritos en el paciente neonato no sean los recomendados.

- Evento de activación

- Activación automática cada vez que se crea, modifica, activa o valida una prescripción.
- Activación voluntaria en cualquier momento sin necesidad de un desencadenante previo.

- Precondición

El paciente tiene que tener menos de un año de edad y tener prescrito al menos un medicamento.

- Flujo principal

1. Publicación de una llamada API REST (datos en formato JSON) con los parámetros de entrada procedentes del HIS descritos en la tabla 41.

Tabla 41. Datos de entrada procedentes del HIS empleados en el caso de uso 7. Alertas en el paciente neonato

Variables		Ajuste de dosis	Ajuste de frecuencia
Datos demográficos	Fecha de nacimiento	x	x
	Peso	x	
	Fecha y hora de peso	x	
	Días de vida		x
	Edad post-menstrual materna		x
Datos relacionados con el tratamiento farmacológico	Fármaco*	x	x
	Dosis prescrita	x	
	Unidad de dosis*	x	
	Frecuencia*	x	x
	Vía de administración*	x	x
	PRN	x	
	Fecha inicio y fin	x	x
	ID Token**	x	x
*Codificación HIS			
** Cuando se hace una consulta a OntoPharma se asocia a cada prescripción un Token que permite identificar las prescripciones que ya han sido evaluados. De esta manera, la consulta solamente se efectuará de nuevo cuando se identifiquen prescripciones sin Token (nuevas prescripciones).			

2. Realización de consulta SPARQL sobre el conocimiento representado en OntoPharma y procesamiento de la información.

i) Ajuste de dosis:

Los pasos a seguir son:

- Transformar los códigos HIS a conceptos OntoPharma.
- Calcular la dosis por toma prescrita de cada ingrediente a partir de los datos de dosis prescrita, unidad de dosis, frecuencia, peso del paciente y fechas de inicio y fin.

Consideraciones:

- o Los fármacos pautados “si precisa” (PRN) no se consideran en el cálculo.
 - o Si la unidad de dosis prescrita (ej. g) es diferente a la unidad de dosis modelada en OntoPharma (ej. mg), es necesario realizar una conversión previa utilizando las equivalencias definidas en la ontología Drugs.
 - o Si el ajuste dosis de un ingrediente no depende de su vía de administración, se consideran en el cálculo todas las dosis prescritas del ingrediente.
 - o Siempre se considerará el valor del peso del neonato más reciente.
-
- Comprobar si la dosis calculada está dentro del rango recomendado representado en OntoPharma para un determinado ingrediente y vía de administración. En caso negativo, emitir la alerta asociada a ese criterio de adecuación (ver punto 3).

ii) Ajuste de frecuencia:

Los pasos a seguir son:

- Transformar los códigos HIS a conceptos OntoPharma.
- Comprobar si la frecuencia de una prescripción es la recomendada de acuerdo al conocimiento representado en OntoPharma. La adecuación de las frecuencias dependerá del ingrediente, vía de administración, días de vida del neonato y edad post-menstrual de la madre.

3. Publicación de una API REST (datos en formato JSON) de retorno con los parámetros de salida descritos en la tabla 34 (ver caso de uso 1. Alerta por superar dosis máxima diaria en adultos).

En todos los casos de uso anteriores, si el funcionamiento no es el esperado, el sistema genera un mensaje de aviso. Los mensajes pueden ser de dos tipos, *warnings* o errores. Los *warnings* son mensajes de aviso generados por el sistema para comunicar casuísticas a tener en cuenta, a destacar:

- El sistema avisa de los casos de uso que no se han podido evaluar por falta de datos. Por ejemplo, falta el listado de alérgenos, parámetros de laboratorio o solo hay prescrito un medicamento por lo que no se pueden evaluar las interacciones medicamentosas.
- El sistema avisa de que el período de validez de un parámetro de laboratorio se ha superado.
- El sistema avisa de que no se ha evaluado algún medicamento porque el código local del medicamento, el código local de su vía administración u otro parámetro no está mapeado a los conceptos representados en la ontología.
- El sistema avisa de que la conversión de la unidad de prescripción (por ejemplo, gramos) no se ha convertido correctamente a la unidad de medida en la que está representada la alerta (por ejemplo, miligramos).
-

La tabla 42 muestra un listado detallado con todos los posibles *warnings*.

Tabla 42. Listado de *warnings* emitidos por OntoPharma

Código del <i>warning</i>	Descripción
W00001	No ha sido posible realizar la consulta [{0}] debido al error [{1}].
W00002	No se ha encontrado el medicamento de tipo [{0}] y código [{1}], por lo que ha sido ignorado en las consultas.
W00003	No se ha encontrado la información de la perfusión [{0}] donde está incluido el medicamento [{1}].
W01001	Datos insuficientes para realizar la consulta de interacciones medicamentosas. Se requieren al menos 2 medicamentos válidos.

Código del <i>warning</i>	Descripción
W02001	Datos insuficientes para realizar la consulta de alergias. Se requiere al menos 1 medicamento válido.
W02002	Datos insuficientes para realizar la consulta de alergias. Se requiere al menos 1 alérgeno válido.
W2003	No se ha encontrado el alérgeno de tipo [{0}] y código [{1}], por lo que ha sido ignorado en las consultas.
W03501	Datos insuficientes para realizar la consulta de [{0}]. Se requiere al menos 1 medicamento válido con información completa de dosis.
W03502	La vía de administración [{0}] no se ha encontrado, por lo que el medicamento [{1}] ha sido ignorado en la consulta de [{2}].
W03503	La unidad de medida [{0}] no se ha encontrado, por lo que el medicamento [{1}] ha sido ignorado en la consulta de [{2}].
W03504	La unidad de medida [{0}] no es convertible a la unidad [{1}], por lo que el medicamento [{2}] ha sido ignorado en la consulta de [{3}].
W03505	El código de frecuencia [{0}] no se ha encontrado, por lo que el medicamento [{1}] ha sido ignorado en la consulta de [{2}].
W03506	No se han encontrado recibido ningún del parámetro de laboratorio a analizar.
W03507	No se han encontrado datos de alerta del parámetro de laboratorio [{0}], por lo que ha sido ignorado en la consulta de ajuste de dosis.
W03508	La fecha del valor del parámetro de laboratorio [{0}] del paciente es superior a [{1}] meses, por lo que se considera el valore ha caducado.

Código del <i>warning</i>	Descripción
W03509	La vía de administración [{0}] no se ha encontrado en la perfusión [{1}] por lo que ha sido ignorada, junto con los medicamentos que la componen, en la consulta de [{2}].
W03510	La unidad de medida [{0}] no se ha encontrado en la información de la perfusión del medicamento [{1}] por lo que ha sido ignorado en la consulta de [{2}].
W03511	La unidad de medida [{0}] no es convertible a la unidad [{1}] en la información de la perfusión del medicamento [{2}] por lo que ha sido ignorado en la consulta de [{3}].
W03512	El código de frecuencia [{0}] no se ha encontrado en la información de la perfusión del medicamento [{1}] por lo que ha sido ignorado en la consulta de [{2}].
W04011	No se ha incluido información de dosis o la información de dosis es incompleta para el medicamento [{0}], por lo que ha sido ignorado en la consulta de dosis máxima.
W04012	Existe información de alertas de dosis máxima para el medicamento [{0}], pero la vía de administración [{1}] no es compatible con alguna de las esperadas.
W04013	Existe información de alertas de dosis máxima para el medicamento [{0}], pero la unidad de medida [{1}] no es convertible a la unidad esperada [{2}]
W04014	No se ha incluido información de dosis o la información de dosis es incompleta para el medicamento [{0}] en la perfusión [{1}], por lo que ha sido ignorado en la consulta de dosis máxima.
W04015	Existe información de alertas de dosis máxima para el medicamento [{0}] en la perfusión [{1}], pero la vía de administración [{2}] no es compatible con alguna de las esperadas p. ej. [{3}]

Código del <i>warning</i>	Descripción
W04016	Existe información de alertas de dosis máxima para el medicamento [{0}] en la perfusión [{1}], pero la unidad de medida [{2}] no es convertible a la unidad esperada [{3}]
W05001	Datos insuficientes para realizar la consulta. Se requieren al menos un medicamento válido.
W05002	No se ha ejecutado la consulta [{1}] porque no se ha solicitado en la configuración
W06001	No se ha ejecutado la consulta de complejidad del tratamiento porque el paciente tiene menos de 65 años.
W07001	No se ha ejecutado la consulta de carga anticolinérgica porque el paciente tiene menos de 65 años.

Los errores son mensajes generados por el sistema advirtiéndole que se ha producido un fallo bloqueante. Son errores relacionados con problemas en el servidor o en el sistema de comunicación.

La tabla 43 muestra un listado detallado con todos los posibles errores.

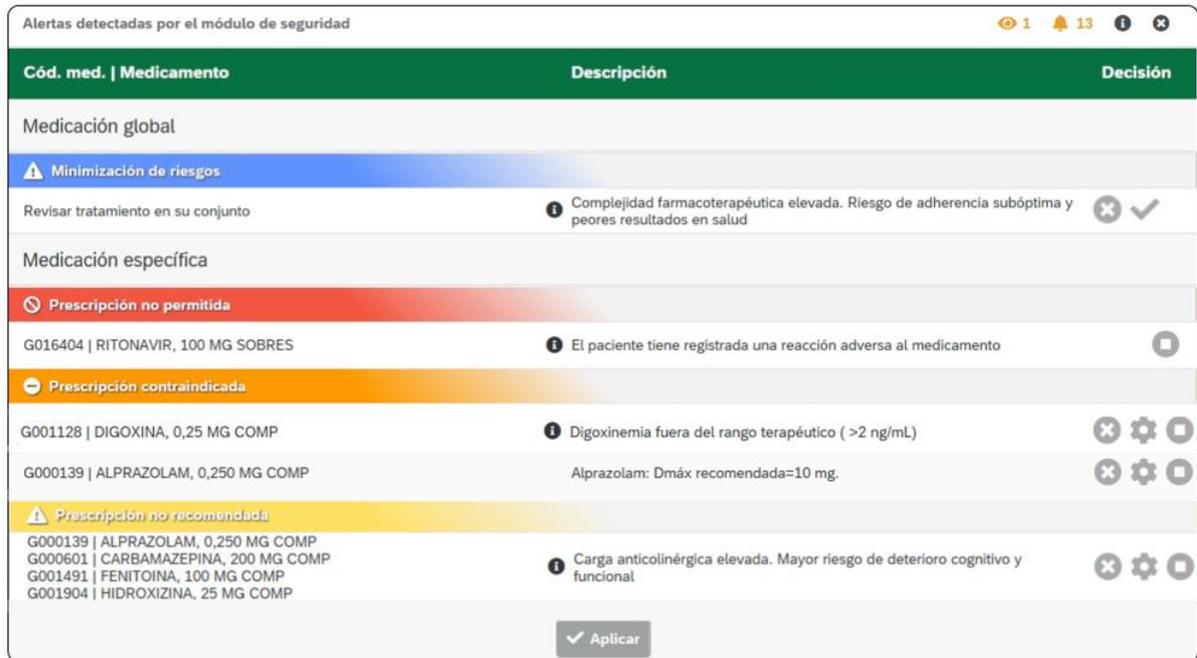
Tabla 43. Listado de errores emitidos OntoPharma

Código del error	Descripción
E00001	Se ha producido un error imprevisto. Por favor contacte con el administrador del sistema.
E00002	Se ha producido un error imprevisto al acceder al servidor de datos. Por favor contacte con el administrador del sistema.
E00003	La petición o los datos de entrada no son válidos o tratables por ningún servicio.
E00004	El valor para el dato no se ajusta al esquema de petición previsto.

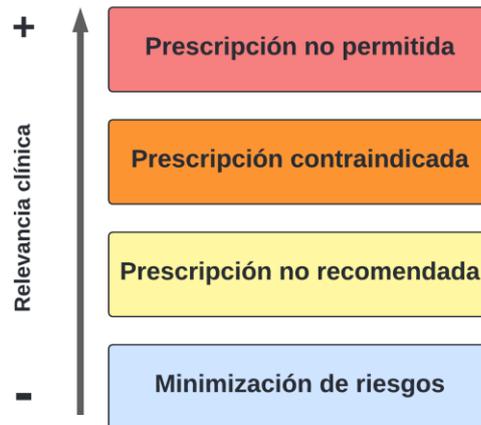
5.2.3 Especificación de una interfaz de usuario

La interfaz de usuario fue diseñada juntamente con el comité editorial multidisciplinar (figura 61).

Figura 61. Interfaz de usuario del sistema de soporte a la decisión clínica OntoPharma



Las alertas identificadas por OntoPharma se muestran en una interfaz agrupadas por colores según su relevancia clínica (figura 62). La relevancia clínica está definida por el nivel establecido para cada alerta (*alert_level*)

Figura 62. Niveles de relevancia clínica de las alertas

Para cada alerta se muestra la siguiente información:

- **Clasificación de la alerta en función del tipo de intervención que se requiera**

Las alertas se clasifican en los siguientes tipos:

- Medicación global. Incluye todas las alertas cuya recomendación implica una acción sobre el fármaco o fármacos que han motivado la alerta, siendo necesario la revisión del tratamiento global. Están representadas en OntoPharma como *Drug intervention, global drug*.
- Medicación específica. Incluye todas las alertas cuya recomendación implica una acción sobre el fármaco o fármacos que han motivado la alerta, siendo solamente necesario una revisión parcial del tratamiento. Están representadas en OntoPharma como *Drug intervention, specific drug*.
- Intervención sobre el paciente. Incluye todas las alertas cuya recomendación implica una acción que no recae sobre el fármaco o fármacos que han motivado la alerta, sino que son acciones sobre otros aspectos relacionados con el paciente (por ejemplo, recomendar vacunación). Están representadas en OntoPharma como *Patient intervention*.

- **Medicamento implicado en la alerta**

Muestra el código o códigos HIS de los fármacos que han originado la alerta. En aquellas alertas cuya intervención es sobre el tratamiento global (representadas en OntoPharma como *Drug Intervention_Global Drug*) en lugar de mostrar los códigos HIS se muestra el siguiente texto “Revisar tratamiento en su conjunto”.

- **Descripción del motivo de la alerta**

Corresponde con el campo representado en OntoPharma de descripción de la alerta (*alert_description*). En algunos casos puede incluir un enlace a documentación de interés (artículos, protocolos, etc.) que ayuda al usuario a comprender mejor el motivo de la alerta. Esta funcionalidad es de especial utilidad en los casos de uso más específicos, especialmente en el caso de uso del paciente crónico mayor y en el caso de uso de profilaxis de reactivación VHB. La información de interés está indicada en OntoPharma en el campo de información relacionada (*related_info*).

- **Opciones de decisión del prescriptor**

En los casos en que OntoPharma emita las alertas de forma automática, es decir, las alertas generadas tras crear, modificar, activar o validar una prescripción, el prescriptor, ya sea facultativo médico o farmacéutico, tiene la obligación de tomar una decisión para cada alerta antes de poder continuar con la prescripción del paciente. De forma genérica, existen dos opciones de decisión, ignorar la alerta o aceptar la alerta, aunque hay que tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- Todas las alertas se pueden ignorar excepto las alertas por la prescripción de un fármaco al cuál el paciente tiene registrada una RAM previa. En esos casos, la alerta se considera bloqueante, es decir, impide al profesional continuar con la prescripción involucrada en la alerta. La única opción que tiene el prescriptor es eliminar la prescripción que ha originado la alerta.
- En las alertas cuya intervención es sobre un fármaco específico (representadas en OntoPharma como *Drug Intervention_Specific Drug*) la opción aceptar alerta permite dos tipos de acciones.

- Para evitar fatiga por alertas, una vez que una alerta ha sido ignorada, no volverá a mostrarse para ese mismo paciente.

Además, la interfaz de alertas presenta una cabecera con tres iconos que permiten la consulta de la siguiente información adicional:

- **Manual de instrucciones**

Acceso a consultar el manual que explica en detalle el SSDC-OntoPharma incluyendo la justificación, el ámbito de actuación, modo de activación, interpretación de alertas y datos de contacto para incidencias.

- **Listado de *warnings***

Acceso a los mensajes de aviso generados por el sistema para comunicar casuísticas a tener en cuenta.

- **Histórico de alertas**

Acceso al histórico de alertas de un paciente. Las alertas ignoradas previamente (por cualquier tipo de usuario, facultativo médico o farmacéutico) se muestran en color gris y no permiten ninguna acción sobre las mismas. El histórico es especialmente útil en la toma de decisiones del farmacéutico durante el proceso de validación ya que permite saber si un error de medicación ya es conocido por el médico y evitar repetir la comunicación del mismo.

5.2.4 Estado de situación de los casos de uso representados en OntoPharma

La tabla 44 describe el estado de situación de los casos de uso propuestos. Todos ellos han sido diseñados y desarrollados. Estas dos fases contemplan las siguientes actividades: análisis de los requerimientos, identificación y análisis de las fuentes de información, tratamiento de los datos, representación del conocimiento en las ontologías, especificación del funcionamiento del caso de uso y especificación de la interfaz de usuario.

Finalizado el desarrollo, los casos de uso deben ser validados en un entorno de pruebas (SAP-QAS®) antes de poder implementarlos en un entorno de producción (SAP-SFI®). En este sentido seis de los siete casos de uso han sido validados e implementados en el HCB. El detalle del proceso de validación e implementación se describe en el

siguiente apartado (5.3). El caso de uso 6 (Alertas por riesgo de reactivación del VHB) es el único que aún está en fase de validación.

Tabla 44. Estado de situación de los casos de uso representados en OntoPharma

Caso de uso	Diseño	Desarrollo	Validación	Implementación
1. Alerta por superar dosis máxima diaria en adultos 2. Alerta por interacción farmacológica. 3. Alerta por ajuste de dosis según función renal. 4. Alerta por RAM previa a un principio activo. 5. Alertas en el paciente crónico mayor 7.Alertas en el paciente neonato	✓	✓	✓	✓
6. Alertas por riesgo de reactivación del VHB	✓	✓	En proceso	⊗

5.3 IMPLEMENTACIÓN DE ONTOPHARMA

5.3.1 Resultados relacionados con las alertas generadas de los cuatro primeros casos de usos

Se incluyeron 1046 pacientes. La mediana de edad fue 69 (rango intercuartílico (RIQ) 52-81) años. La mayoría fueron varones (55.2%). La mediana de la duración de la estancia hospitalaria fue 7 (RIQ 4-13) días. Los pacientes tomaban una mediana de 9 (RIQ 6-12) medicamentos.

574 (54.8%) pacientes recibieron al menos una alerta. OntoPharma generó 823 alertas (media de $1.4 \pm 0,8$ alertas por paciente). 53 (6.4%) alertas se consideraron de baja relevancia, 761 (92.5%) moderadas y 9 (1.1%) graves. Un total de 401 (48.7%) alertas fueron aceptadas por los profesionales que hacían la prescripción.

Los detalles del tipo de alerta y la tasa de aceptación se incluyen en la tabla 45. La alerta más frecuente fue por sobredosis (47.1%), seguida de dosificación inadecuada en pacientes con enfermedad renal (30.3%), interacciones medicamentosas (21.5%) y administración de un fármaco con RAM previa descrita (1.1%).

Tabla 45. Descripción del tipo de alertas generadas por OntoPharma en los cuatro primeros casos de uso y tasa de aceptación

Tipo de alerta	Frecuencia n (%)	Tasa de aceptación n (%)
Dosis máxima	388 (47.1)	181 (46.6)
Interacción fármaco-fármaco	177 (21.5)	80 (45.2)
Ajuste dosis según función renal	249 (30.3)	131 (52.6)
RAM* previa registrada	9 (1.1)	9 (100.0)
*RAM. Reacción Adversa a un Medicamento		

5.3.2 Resultados relacionados con las alertas generadas del caso de uso del paciente crónico mayor

Se incluyeron 107 pacientes. La mediana de edad fue 86 (rango intercuartílico (RIQ) 80-90) años. La mayoría fueron mujeres (58.3%). La mediana de la duración de la estancia hospitalaria fue 8 (RIQ 5-13) días. Los pacientes tomaban una mediana de 15 (RIQ 11-19) medicamentos.

96 (89.7%) pacientes recibieron al menos una alerta. OntoPharma generó 364 alertas (media de 3.9 ± 5.3 alertas por paciente). 296 (81,3%) alertas se consideraron de baja relevancia y 68 (18.7%) estaban dirigidas a la minimización de riesgos. Un total de 154 (42.3%) alertas fueron aceptadas por los profesionales que hacían la prescripción.

Los detalles del tipo de alerta y la tasa de aceptación se incluyen en la tabla 46. La alerta más frecuente fue por elevada carga anticolinérgica y/o sedante (63.5%), seguida de alerta por elevada complejidad farmacoterapéutica (18.7%) y presencia de señales alertantes (17.8%).

Tabla 46. Descripción del tipo de alertas generadas por OntoPharma en el caso de uso del paciente crónico mayor y tasa de aceptación

Tipo de alerta	Frecuencia n (%)	Tasa de aceptación n (%)
Complejidad farmacoterapéutica	68 (18.7)	40 (58.8)
Carga anticolinérgica y/o sedante	231 (63.5)	84 (36.4)
Señales alertantes	65 (17.8)	30 (46)

5.4 MANUAL DE INSTRUCCIONES DE ONTOPHARMA



Sistema de soporte a la prescripción de medicamentos

Justificación

Disponemos de múltiple bibliografía que indica que la mayor parte de los acontecimientos adversos producidos por medicamentos son consecuencia de errores de medicación.

El desarrollo de nuevas tecnologías aplicadas al ámbito sanitario tiene un papel muy relevante en la mejora de la seguridad del paciente. Un ejemplo de estas tecnologías son los Sistemas de Soporte a la Decisión Clínica (SSDC).

Los SSDC son programas que integran información del paciente con una base de conocimientos clínicos generando recomendaciones específicas para cada paciente con la finalidad de ayudar a los profesionales sanitarios en la toma de decisiones. Sin embargo, los SSDC también presentan limitaciones, a destacar: emisión de alertas inadecuadas, exceso de número de alertas o falta de interoperabilidad con diferentes sistemas de prescripción electrónica.

OntoPharma® es un SSDC innovador que pretende superar las limitaciones anteriores empleando como base de conocimiento clínico un conjunto de ontologías.

Ámbito de actuación

- OntoPharma® aplica al ámbito de prescripción intrahospitalaria.
- La activación es por sala, no por usuario. Esto implica que el SSDC se aplicará a cualquier facultativo que realice una prescripción en la sala donde esté implementado OntoPharma® independientemente de su especialidad.
- Por el momento, el SSDC solamente se activa ante cambios en la prescripción producidos por el médico o farmacéutico, pero no por enfermería.

Modo de activación

Para evaluar la adecuación del tratamiento farmacológico, SAP® envía diferentes parámetros clínicos del paciente a OntoPharma®. En caso de inadecuación se emite una alerta. Esta acción se lleva a cabo de dos maneras:

- **Automáticamente**

OntoPharma® evalúa la adecuación del tratamiento farmacológico de forma automática cada vez que se realiza alguna de las siguientes acciones:

- Crear una prescripción desde los buscadores de médico.
- Activar/validar un tratamiento total o parcialmente desde el semáforo de la barra.
- Convertir vía IV-VO.
- Activar/validar/modificar una prescripción individual.



- **Voluntariamente**

El prescriptor puede solicitar en cualquier momento una evaluación de la adecuación del tratamiento a través de un icono específico de la barra del paciente.



Alertas

- **Tipos de alerta**

Se han definido los siguientes tipos de alerta:

Paciente adulto

- Alerta por superar dosis máxima diaria de un fármaco.
- Alerta por interacción fármaco-fármaco.
- Alerta por ajuste de dosis según función renal.
- Alerta por reacción adversa previa a un medicamento (RAM).
- Alerta si alteración analítica en presencia de determinados fármacos (ej. INR>5 en paciente anticoagulado) que pueden conllevar un evento adverso.
- Alerta por elevada carga anticolinérgica y/o sedante. Aplica si el paciente es >65 años y la carga anticolinérgica medida mediante escala *Drug Burden Index* ≥ 2 .
- Alerta por elevada complejidad farmacoterapéutica. Aplica si el paciente es >65 años y la complejidad medida mediante escala *Medication Regimen Complexity Index* ≥ 40 .

Paciente neonato

- Alerta por inadecuación de la dosis de antibioterapia en el paciente neonato
- Alerta por inadecuación de la frecuencia de administración de antibioterapia en el paciente neonato

Importante: No hay alertas para todos los medicamentos disponibles en el sistema de prescripción.

- **Fuentes de información**

Las alertas se han descrito teniendo en cuenta las siguientes fuentes de información:

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: Nomenclátor de prescripción.
- CatSalut:
 - 1) Módulo de seguridad clínica empleado por el sistema integrado de receta electrónica.
 - 2) Programa de Armonización Farmacoterapéutica de Medicamentos en el Ámbito de la Atención Primaria y Comunitaria.
- Comité Editorial multidisciplinar.

• **Formato de la alerta**

Alertas detectadas por el módulo de seguridad		
Cod. Med Medicamento	Descripción	Decisión
Prescripción no permitida		
G003265 RANITIDINA, 50 MG/5 ML AMP	El paciente tiene registrada una alergia al medicamento	+
Prescripción contraindicada		
G001950 IBUPROFENO, 600 MG COMP	Ibuprofeno. Dmáx recomendada=2,4 g.	⊗ ⚙
G003436 SIMVASTATINA, 20 MG COMP G003436 SIMVASTATINA, 20 MG COMP	Simvastatina. Dmáx recomendada=80 mg.	⊗ ⚙
G001330 ERITROMICINA, 1 G VIAL IV G003436 SIMVASTATINA, 20 MG COMP G003436 SIMVASTATINA, 20 MG COMP	Aumento del riesgo de miopatía y rabdomiólisis.	⊗ ⚙

En el caso de inadecuación del tratamiento, el SSDC devuelve de forma automática un cuadro de diálogo a pantalla completa con las alertas identificadas. Las alertas se mostrarán mediante un código de colores (rojo, naranja, amarillo, azul) de mayor a menor grado de relevancia clínica.



Cada alerta contiene la siguiente información:

- **Código del medicamento:** Medicamentos implicados en la alerta.
- **Descripción:** Motivo de la alerta.
- **Decisión:** Opciones del prescriptor en relación a la alerta. Es **obligatorio** seleccionar una de las opciones disponibles.
Importante: El facultativo es quién tiene la última decisión. OntoPharma solamente es una herramienta de ayuda.

	Aceptar la alerta.
	Ignorar la alerta. Una vez ignorada, la alerta no aparecerá en primer plano en futuras consultas.
	Revisar la prescripción. Si desea revisar el tratamiento involucrado en la alerta.
	Eliminar prescripción. La acción es un automatismo que elimina directamente la prescripción de IPA. En caso de haber varios medicamentos implicados, el sistema preguntará cuál de los medicamentos desea eliminar.

Siempre nos aparecerán estas opciones, **excepto** en el caso de haber prescrito un medicamento al cual el paciente tiene una RAM. En este caso, el sistema nos obligará a eliminar la prescripción.

Una vez que se han tomado todas las decisiones para cada una de las alertas emitidas, en la parte inferior se habilitará el botón **aplicar** que nos permite continuar con la prescripción.



• **Visualización de medicamentos con alertas pendientes de revisar**

Los fármacos que previamente en la alerta se hayan marcado como pendientes de revisar, estarán identificados en las pantallas del eMar y en el listado de prescripciones de IPA mediante el mismo icono que permite realizar la consulta opcional. Si nos colocamos en el icono veremos el detalle de la descripción de la alerta.

<input type="checkbox"/>	TRATAMIENTO ACTUAL
PERFUSIONES	
<input type="checkbox"/>	NITROGLICERINA 50 MG + SF / 250 ML
<input type="checkbox"/>	20 ML/MIN / CONTINUO / PF IV
ANTIBIOTICOS	
<input type="checkbox"/>	CIPROFLOXACINO
<input type="checkbox"/>	4000 MG / C/12H / IV

- **Cabecera**

En relación a la cabecera de la pantalla encontramos los siguientes botones:



- **Mostrar u ocultar alertas ignoradas:**
 - Permite visualizar las alertas previas del paciente que han sido ignoradas por el prescriptor.
 - Las alertas ignoradas se muestran en color gris.
 - Son alertas a modo de consulta. No permiten realizar ninguna acción sobre las mismas.

Cód. Med Medicamento	Descripción
Prescripción contraindicada	
G000178 AMIODARONA, 150 MG/3 ML AMP G011291 SOTALOL, 80 MG COMP	Aumento del riesgo de depresión miocárdica.
- **Advertencias:** Muestra la lista de advertencias devueltas por OntoPharma y que deben tenerse en cuenta. Hay dos tipos posibles:
 - 1 – Si una alerta no pudo ser evaluada debido a la falta de información (ej. no hay registro de alergias, peso o algún valor de laboratorio)
 - 2 – En caso de error técnico (ej. error con un medicamento, vía o unidad de dosis).
- **Manual:** Permite consultar el manual que explica esta herramienta en detalle.
- **Cerrar:** Permite cerrar la pantalla. Sólo se muestra al realizar la consulta voluntaria.

Datos de contacto

- **Incidencias de carácter técnico:** SAU.
 - sau@clinic.cat
 - Teléfono: 2729
 - <https://suportdsi.clinic.cat>
- **Incidencias/consultas de carácter clínico:**
 - ontopharma@clinic.cat

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

En esta sección se analizan la relevancia, fortalezas, limitaciones y futuras implicaciones que se derivan del diseño, desarrollo e implementación de OntoPharma, un SSDC basado en ontologías que tiene como objetivo mejorar la adecuación del tratamiento farmacológico y la seguridad del paciente en el uso de los medicamentos.

6.1 PRINCIPALES HALLAZGOS Y FORTALEZAS

A continuación, se discuten los principales hallazgos y las fortalezas de las actividades descritas en el presente trabajo.

Existen múltiples SSDC con el objetivo de mejorar la seguridad del paciente en el uso del medicamento. La principal innovación de este trabajo es la utilización de ontologías como base de conocimiento en lugar de una base de datos relacional.

Las principales diferencias entre bases de datos y ontologías se han analizado en la sección 1.4.3.2 (94,95).

A modo de resumen, las ontologías permiten una representación semántica de un determinado dominio, favoreciendo la comprensión del dominio representado, la flexibilidad y escalabilidad del sistema, la interoperabilidad y la inferencia de nuevo conocimiento sobre el conocimiento modelado. Estas características, discutidas en detalle a continuación, suponen algunas de las principales fortalezas del presente trabajo.

6.1.1 Representación explícita del conocimiento.

El conocimiento representado en las ontologías que conforman OntoPharma es explícito, es decir, los conceptos están representados de manera clara y precisa mediante la definición de sus propiedades, atributos y relaciones con otros conceptos.

La representación explícita favorece el análisis formal del conocimiento representado. En el caso concreto de OntoPharma, este análisis formal está además favorecido porque se han separado los dominios representados en diferentes ontologías (*Drugs*, *DSS*).

Por otro lado, el hecho de que el conocimiento esté representado explícitamente permite la trazabilidad de las decisiones emitidas por el SSDC. La representación explícita del conocimiento es la contraposición de los sistemas de aprendizaje automático basados en redes neuronales. Estos sistemas, también conocidos como sistemas *black-box* (caja negras), establecen recomendaciones en base a razonamientos que no son transparentes para el usuario (168). El hecho de que los usuarios sepan como el SSDC ha llegado a un resultado concreto permite una discusión clínica en caso de discrepancias y aumenta la confianza de los usuarios en la adopción del SSDC.

La representación explícita permite además el razonamiento y la inferencia sobre el conocimiento representado. De esta manera, la adecuación del tratamiento del paciente se comprueba aprovechando la propia capacidad de las ontologías de crear relaciones y establecer inferencias.

Aunque es posible obtener conclusiones lógicas directamente de las ontologías, la mayoría de los SSDC basados en ontologías combinan las inferencias relacionadas con la propia ontología con métodos fundamentalmente basados en reglas de decisión (lógica IF/THEN) (117,118,169–174). Otros métodos empleados pero más minoritarios son los algoritmos basados en un cálculo específico (113,175–177), procesamiento del lenguaje natural (106), técnicas de aprendizaje automático (106,178–180) o lógica difusa (176,180). En el presente trabajo, y considerando los objetivos propuestos con OntoPharma, no se consideró necesario emplear procedimientos de razonamiento adicionales.

Por último, el enfoque semántico otorga a las ontologías la capacidad de reutilización del conocimiento representado de una manera sencilla y accesible. De hecho, la capacidad de reutilización es una de las grandes ventajas de las ontologías respecto a las bases de datos relacionales. Las bases de datos relacionales generalmente están diseñadas para cumplir con los requisitos de una aplicación particular. Por este motivo, la reutilización de una base de datos cuando los requisitos cambian es compleja y suele conllevar un elevado coste. En el caso concreto de OntoPharma, las ontologías son de nueva creación porque no se ha identificado ninguna ontología disponible que represente el dominio del medicamento con el enfoque deseado. El trabajo de Grandó et al. (116) emplea una ontología que representa el dominio del medicamento desde una perspectiva global. Sin embargo, la información técnica de los medicamentos representada no era lo suficientemente detallada para los objetivos perseguidos.

6.1.2 Escalabilidad

En términos generales, las ontologías se caracterizan por ser estructuras escalables debido a su facilidad para la gestión de cambios y actualización de contenido.

Disponer de una base de conocimiento actualizada es un factor clave en el éxito de un SSSDC que condiciona la confianza del usuario final en las recomendaciones emitidas. Esta actualización se convierte en un verdadero reto si se considera la extensión, variabilidad de contenido y el dinamismo con el que se actualiza el conocimiento del dominio del medicamento, tal y como se evidencia en las tablas 47 y 48 (181,182).

La tabla 47 muestra el número de medicamentos, principios activos y presentaciones autorizados por la AEMPS a fecha 26 de abril del 2024 (182).

Tabla 47. Número de medicamentos y formatos autorizados por la AEMPS (26.04.2024)

Medicamentos	Principios activos	Presentaciones
15.417	2.636	32.994

En la tabla 48 se muestran los datos publicados en la memoria de actividades de la AEMPS en los últimos 6 años (181).

Tabla 48. Evolución de la actividad de la AEMPS de medicamentos de uso humano

	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Medicamentos nuevos autorizados	1.203	1.153	1.338	1.357	1.299	1.161	2202
Variaciones de medicamentos	37.627	49.409	43.119	47.345	45.805	43.485	46350
Ensayos clínicos autorizados	791	780	800	833	1.027	996	923

De manera particular, en el presente trabajo se ha promovido una estructura que facilite el proceso de actualización haciéndolo más sencillo y seguro.

En primer lugar, se ha separado la información técnica e identificativa de los medicamentos (ontología *Drugs*) respecto a la información para garantizar la seguridad del paciente en el uso de los medicamentos (ontología *DSS*). Es una característica diferencial con el resto de SSDC basados en ontologías debido a que la mayoría emplean una única ontología como base de conocimiento. Además de facilitar el proceso de actualización del contenido, la separación del conocimiento en dos ontologías facilita que en un futuro puedan ser utilizadas por distintos agentes de software para aplicaciones diferentes a la prevista en el presente trabajo.

En cualquier caso, el hecho de haber separado el conocimiento representado en más de una ontología no impide su utilización conjunta. Tal y como se observaba en la figura 29, la ontología *DSS* importa la ontología *Drugs* posibilitando la utilización de conceptos definidos en *Drugs* sin necesidad de crearlos nuevamente en *DSS*. La importación de ontologías es un ejemplo más de cómo las ontologías permiten un manejo más eficiente de los datos.

En segundo lugar, otra medida que contribuye a que las actualizaciones sean sencillas y seguras es la separación de la representación de las clases (*T-box*) de las propias instancias (*A-box*). Ya se ha mencionado que el desarrollo de una ontología es necesariamente iterativo ya que las ontologías deben reflejar los cambios de conocimiento que se produzcan en un determinado dominio. Como es obvio, el grado de modificaciones que se realicen en la ontología va a depender de lo cambiante que sea el dominio que se quiera representar. En este sentido, la estructura que representa las clases/conceptos de la ontología (*T-box*) requiere menos actualizaciones que la estructura que contiene las instancias (*A-box*). Al separar ambas estructuras, se evita que al actualizar las instancias (*A-box*) se cometan errores inadvertidos en la representación de las clases (*T-box*).

En tercer lugar, el conocimiento se ha representado con un gran nivel de granularidad gracias a la representación de los conceptos mediante jerarquías conceptuales. Este tipo de representación ha permitido obtener una base de conocimiento más intuitiva, extensible y mantenible en relación a las fuentes de origen empleadas.

Para conseguir este elevado nivel de granularidad en la ontología *Drugs* se han creado hasta nueve niveles de abstracción: ingrediente, VTM, VMP, VMPP, AMP, AMPP, grupo ATC, grupo químico y grupo según actividad biológica. Disponer de este elevado nivel de detalle ha permitido describir la información al nivel de abstracción más adecuado.

Por ejemplo, la forma farmacéutica (ej. cápsula) y la vía de administración (ej. oral) se definen a nivel de VMP (ej. omeprazol 20 mg cápsula). No se debe definir esta información en un nivel de abstracción mayor como es el VTM (ej. omeprazol) porque a ese nivel la forma farmacéutica y la vía de administración pueden ser múltiples. Tampoco sería eficiente definir la información en un nivel de abstracción más detallado como es la subclase VMPP. Los códigos VMPP definen el medicamento a partir de su VMP y el tamaño del envase. El caso concreto del VMP omeprazol 20 mg cápsula está asociado a nueve códigos VMPP diferentes que hacen referencia a distintos tamaños de envase (1, 7, 14, 28, 56, 500, 504, 512 y 1000 cápsulas respectivamente). Es decir, si se definiera la forma farmacéutica y la vía de administración a ese nivel, habría que replicar la misma información en nueve ocasiones. Tal y como se ha representado el conocimiento, la actualización es muy sencilla. Siguiendo con el ejemplo anterior, supongamos el caso de que la AEMPS autorice la comercialización de un nuevo VMPP de omeprazol 20 mg cápsula con un tamaño de envase diferente a los ya comercializados. En ese caso, solamente habría que añadir el nuevo código VMPP en la ontología indicando a que VMP está asociado. El resto de las propiedades (forma farmacéutica, vía de administración, ingrediente, etc.) se heredan automáticamente. Por el contrario, en una base de datos relacional no se puede o es muy complicado crear jerarquías conceptuales por lo que habría que añadir al nuevo VMPP todas las características asociadas al fármaco.

En definitiva, en el ejemplo propuesto y gracias a la herencia de propiedades, solamente se necesita definir una vez la información a nivel de VMP para tenerla disponible en todos los supuestos de interés.

Por el contrario, si en lugar de la forma farmacéutica y la vía de administración, se quisiera describir datos de carácter más administrativo como el estado y fecha de autorización de un medicamento, habría que definirlos a nivel de AMPP (ej. Omeprazol Alter 20 mg 28 cápsulas) ya que esta información dependerá del laboratorio comercial y no es extrapolable a niveles menos específicos.

De manera similar a los dos ejemplos propuestos anteriormente, en el diseño y desarrollo de la ontología *Drugs* se ha realizado el ejercicio de definir para cada uno de los niveles de abstracción las propiedades más adecuadas, en total cerca de 50, algunas de tipo objeto (*Object Properties*) y otras de tipo dato (*Data Properties*).

La ontología *DSS* también dispone de un elevado nivel de granularidad. En cualquier caso, es importante destacar que no se puede analizar el conocimiento representado en la ontología *DSS* sin tener en cuenta la importación de los conceptos definidos en la ontología *Drugs*. Algunos de los conceptos definidos en *Drugs* más empleados en *DSS* han sido el ingrediente, la vía de administración, el grupo ATC o las unidades de medida. Esta relación se realiza asignando una propiedad de tipo objeto a los conceptos definidos en *DSS* y que tiene como rango el concepto definido en la ontología *Drugs*. De esta manera y aprovechando el elevado nivel de granularidad de la ontología *Drugs* se ha podido razonar sobre la información al nivel de abstracción más adecuado en cada caso de uso.

Por ejemplo, el módulo de seguridad de SIRE contiene información de la dosis máxima o de interacciones definida a nivel de código nacional. En muchas ocasiones, los códigos nacionales son productos farmacológicos clínicamente equivalentes con la misma dosis, forma farmacéutica y vía de administración. En OntoPharma, en lugar de definir la dosis máxima a nivel de código nacional se ha definido a nivel de ingrediente considerando además su vía de administración. Esta medida, entre otras, ha contribuido a conseguir representar la misma información utilizando 562 instancias en lugar 1013 registros de la base de datos de SIRE. De manera similar, en el caso de uso 2 (Alerta por interacción farmacológica) se han definido las interacciones a nivel de grupo ATC en lugar de código nacional. En este caso, se ha representado la misma información utilizando 2242 instancias en lugar 3229 registros de la base de datos de SIRE.

En cuarto lugar, se han creado conceptos nuevos no disponibles en las fuentes de información con el objetivo de disponer de una estructura más escalable, tanto en la ontología *Drugs* como en la ontología *DSS*. En la ontología *Drugs* la mayoría de las clases representadas ya estaban definidas en el Nomenclátor de prescripción. El principal cambio fue la reordenación en una jerarquía conceptual y la asignación de propiedades a los niveles que permitiesen un uso más eficiente de los datos. Aun así, se han creado clases que permiten agrupar a los fármacos según su grupo químico o actividad biológica. También se han creado nuevos conceptos que permiten describir la composición de los medicamentos en cualquier unidad y desde cualquier perspectiva (por unidad de composición o presentación). Además, se han agrupado las vías de administración para un tratamiento más eficiente de los datos. Por ejemplo, el módulo de seguridad de SIRE contiene dos registros indicando que la dosis máxima del paracetamol son 4 g vía parenteral y vía oral respectivamente. Al haber creado la clase

Drug_route que engloba todas las vías de administración se puede indicar con una única instancia en lugar de dos, la dosis máxima del paracetamol.

En la ontología *DSS* la mayoría de las clases representadas son de creación propia. Para ordenarlas en una jerarquía conceptual se han buscado puntos en común entre los diferentes casos de uso y se han agrupado bajo la misma clase/concepto. Además de las clases de nueva creación, también se han creado un total de 45 propiedades nuevas para caracterizarlas.

6.1.3 Flexibilidad

La toma de decisiones clínicas en un paciente es un proceso muy complejo en el que el profesional sanitario debe considerar un gran número de variables del paciente para tomar una decisión orientada a mejorar los resultados en salud (62).

Las ontologías, en comparación con las bases de datos relacionales, son elementos flexibles que permiten modelar el conocimiento necesario para reproducir el razonamiento clínico y de esta manera aportar un verdadero valor añadido al proceso asistencial.

Los cuatro primeros casos de usos (interacciones, dosis máximas, RAM previa o ajuste por función renal) son casos de uso más sencillos de representar por el número de variables que se tienen en cuenta. Por este motivo, es más habitual que otros SSDC incorporen este mismo tipo de alertas, sin considerar que probablemente el mantenimiento y representación sea más eficiente con ontologías.

Por el contrario, los casos de uso dirigidos a población específica (crónico mayor, paciente con riesgo reinfección VHB, neonato) no se incluyen en otros SSDC. Los principales motivos son dos. El primero se debe a que el contenido clínico para modelar estos casos de uso no está disponible en una base de datos propiamente dicha, sino que se debe obtener a partir del conocimiento y experiencia de los expertos en los respectivos ámbitos. En segundo lugar, la complejidad de los mismos dificulta mucho su representación mediante bases de datos relacionales. Por ejemplo, en el caso de uso dirigido a evitar que la medicación del paciente crónico mayor tenga una elevada complejidad farmacoterapéutica es necesario considerar la complejidad de tres aspectos diferentes de la medicación: la forma farmacéutica, la frecuencia de administración y las instrucciones de uso. Para que las formas farmacéuticas diferentes pero con vía de administración similar (ej. comprimidos o cápsulas vía oral) solamente

puntúan una vez se han reagrupado las formas farmacéuticas en diferentes clases bajo el concepto MRCI_A form. Posteriormente, se han asignado cuatro propiedades (mrci_A_weight; mrci_B; mrci_B_prn; mrci_C) a diferentes clases (MRCI A form; Local_frequency; VMP) que a su vez están representadas en diferentes ontologías (Drugs; Local Pharmacy). A pesar de la complejidad del caso de uso, y gracias a la escalabilidad y flexibilidad de las ontologías, la definición de este caso de uso supuso solamente la creación de 6 nuevas clases y 5 propiedades.

Otro caso complicado de representar en bases de datos es el caso de uso 6 (Alertas por riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B). El riesgo de reactivación del VHB depende de dos aspectos, de la medicación y de la serología del paciente. Aunque inicialmente podría asimilarse a otros casos de uso que dependen de parámetros de laboratorio (ej. ajuste dosis según función renal), la diferencia es que las recomendaciones a llevar a cabo dependen del resultado combinado de dos parámetros de laboratorio que a su vez pueden tomar valores diferentes (positivo/negativo/sin información). Para representar este conocimiento ha sido necesario asignar una puntuación a cada posible valor de laboratorio y crear una escala que defina la acción a llevar a cabo en función de la suma de todas las puntuaciones. El caso de uso pertenece a la clase *appropriateness score* (adecuación según escala). Aunque por el momento solamente se ha definido la escala para determinar el riesgo de reactivación VHB, esta clase tiene mucho potencial en el futuro ya que hay multitud de escalas clínicas que ayudan en la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas y que podrían representarse fácilmente mediante ontologías.

6.1.4 Interoperabilidad

Una de las principales limitaciones en la implementación de los SSDC es la falta de interoperabilidad (183).

La ISO/IEC 2382-01 define la interoperabilidad como la “capacidad para comunicarse, ejecutar aplicaciones o transferirse datos entre varias unidades funcionales sin que el usuario necesite conocer las características particulares de dichas unidades”.

Existen distintos tipos de interoperabilidad: técnica (soporta la conexión física de los sistemas), sintáctica (permite que los sistemas transfieran información), semántica (permiten que los sistemas puedan interpretar automáticamente la información recibida

y actúen en consecuencia) y organizativa (define el contexto necesario para que las organizaciones puedan cooperar).

La falta de interoperabilidad e integración de los SSDC con diferentes sistemas de información está obligando a las diferentes entidades a desarrollar, implementar y administrar de manera independiente los SSDC, lo que conlleva costes elevados y trabajo redundante en todo el sistema.

Las ontologías, al ser artefactos semánticos que describen de forma explícita la estructura de un dominio, fomentan que el conocimiento se comparta entre distintos sistemas. Por este motivo, en el ámbito de la ingeniería del conocimiento son un pilar esencial para representar conocimiento y facilitar la interoperabilidad semántica.

Además de la propia estructura de las ontologías, otro elemento facilitador de la interoperabilidad es la utilización de terminologías estandarizadas. Las terminologías estandarizadas tratan de preservar la precisión en la expresión de conceptos, pero intentan representar los conceptos de tal forma que su formulación, su recuperación, su tratamiento automatizado, su comunicación, su comprensión y utilización se hagan sin ambigüedad. En este sentido, en OntoPharma se han empleado la clasificación ATC (138) de los medicamentos y la terminología clínica SNOMED *International* para definir los medicamentos según diferentes niveles de agrupación (VTM, VMP, VMPP). SNOMED *International* es una terminología clínica integral, multilingüe y codificada con amplia utilización en todo el mundo (137).

En cualquier caso, la mayoría de los sistemas de información no emplean terminologías estandarizadas, limitando la interoperabilidad con OntoPharma. Por este motivo, se desarrolló la ontología *Local Pharmacy*. Tal y como el propio nombre indica, el objetivo de *Local Pharmacy* es representar los conceptos locales empleados en un sistema de información cualquiera y establecer la relación con los conceptos representados en OntoPharma. Este es un aspecto diferencial de la ontología *Local Pharmacy* respecto a las ontologías *Drugs* y *DSS*. Mientras que las ontologías *Drugs* y *DSS* son únicas y comunes para todos los centros que pretendan utilizar OntoPharma, la ontología *Local Pharmacy* es característica de cada centro ya que variarán las instancias representadas.

De manera análoga al desarrollo de las ontologías *Drugs* y *DSS* se decidió representar las clases (*Local Pharmacy T-box*) de forma separada a las instancias (*Local Pharmacy A-box*) por motivos de seguridad y de mantenimiento.

6.1.5 Equipo multidisciplinar

Independientemente de la metodología a seguir, el diseño y desarrollo de ontologías requiere de la participación de diferentes perfiles, a destacar, ingenieros del conocimiento y expertos en el dominio que se pretende modelar.

Los ingenieros del conocimiento son los que poseen las habilidades y formación necesarias para modelar y manipular el conocimiento representándolo mediante ontologías. En este sentido, el Servicio de Informática Clínica del HCB cuenta con especialistas con amplia experiencia en la construcción e implantación de sistemas de información en el ámbito clínico, así como en la representación informatizada del conocimiento biomédico (184,185).

En segundo lugar, se requiere la participación de expertos en el dominio que se pretende modelar. Por este motivo, y considerando que el dominio representado en OntoPharma es el medicamento, se han incorporado farmacéuticos especialistas, cuya principal función ha sido guiar el modelaje del conocimiento representado en OntoPharma. Es responsabilidad del experto en el dominio y del ingeniero del conocimiento construir conjuntamente una representación del dominio en términos de las relaciones entre el dominio y la solución a los problemas que se pretenden abordar con las ontologías.

Por último, la participación de los usuarios finales en el diseño y desarrollo de SSDC también se ha descrito como un factor facilitador.

La razón de ser de las ontologías es representar y comunicar un significado compartido (186,187). Cuanto mayor sea el consenso acerca de cómo está representado el dominio, mayor será la aceptabilidad de la solución propuesta (188,189).

La implicación de los usuarios en el diseño y desarrollo de OntoPharma se ha resuelto mediante la constitución de un comité editorial multidisciplinar. Los miembros permanentes del comité editorial han permitido identificar las áreas prioritarias en las que garantizar el uso seguro del medicamento, un aspecto importante considerando la complejidad ya comentada del dominio del medicamento. Por otro lado, los usuarios también han participado como expertos aportando su conocimiento en áreas concretas (cronicidad, VHB, neonatología). El hecho de utilizar expertos en un determinado dominio es una de las prácticas más frecuentes en el desarrollo de ontologías que se usan como base de conocimiento de un SSDC (113,115,174–178,190–194,116,195,196,117,118,128,169,170,172,173). Lo más habitual es combinar el

conocimiento aportado por los expertos con otras fuentes de información entre las que destacan las guías de práctica clínica (105,106,177,193,194,197–201,113,117,126,128,169,170,175,176), la literatura existente (113,116,180,196,200,201,118,124,169–171,173,175,178), conocimiento disponible en otras ontologías (106,116,200,124,169,172,179,190,194,195,198) o terminologías (170,174) e incluso el propio conocimiento de los registros de la historia clínica electrónica (113,170,176,180,191,194,195). En este sentido y en la línea de otros trabajos publicados, en el desarrollo de OntoPharma se ha empleado conocimiento de los expertos, información de tres bases de datos diferentes (Nomenclátor de prescripción; Módulo de seguridad SIRE; *ABX Dosage*) y datos procedentes del HIS del hospital para garantizar la interoperabilidad.

Por otro lado, la participación de los usuarios finales ha sido un aspecto clave para garantizar la usabilidad del SSDC. Sus recomendaciones han permitido diseñar una interfaz intuitiva y con bajo impacto en el flujo asistencial.

En relación con la capacidad bloqueante de las alertas y debido a que interrumpen en gran medida el flujo de trabajo (67) se decidió que solamente serían bloqueantes las alertas por RAM previa a un fármaco debido a la gravedad potencial que pueden conllevar. En ocasiones, el registro RAM de un paciente no es correcto ya que identifica reacciones autoreportadas por el paciente que verdaderamente no son RAM. En estos casos, un beneficio adicional de considerar este tipo de alerta bloqueante ha sido depurar el registro de RAM ya que los prescriptores deben modificarlo para poder continuar con la prescripción del fármaco.

6.1.6 Implementación en real

Los datos disponibles indican que no existe implementado en práctica clínica real ningún SSDC basado en ontologías que cubra el dominio representado en OntoPharma. Muchos SSDC comercializados cubren los cuatro primeros casos de uso (dosis máxima, interacciones, ajuste por insuficiencia renal y RAM previa). Sin embargo, ninguno de ellos está basado en ontologías. Respecto a los casos de uso población específico, no existen SSDC basados en ontologías dirigidos a población neonatal o con riesgo de reactivación del VHB. En el caso concreto del paciente crónico, sí existen SSDC basados en ontologías dirigidos a esta población. Sin embargo, ninguno de ellos modela la complejidad farmacoterapéutica, la carga anticolinérgica y/o sedante y la presencia

de señales alertantes (*triggers*) de evento adverso. Farrish et al. construyeron una ontología dirigida a reducir la complejidad farmacológica en pacientes crónicos con polifarmacia (116). Recientemente, Román-Villarán et al. han desarrollado un SSDC basado en ontologías dirigido a pacientes crónicos complejos. Sin embargo, el conocimiento representado es diferente al de OntoPharma, incluyendo recomendaciones de práctica clínica, criterios LESS/CHRON y criterios STOPP/START, entre otros (133). Los criterios LESS/CHRON son criterios explícitos orientados a la desprescripción en pacientes mayores con multimorbilidad (202). Los criterios STOPP/START son criterios explícitos que ayudan a identificar prescripciones potencialmente inapropiadas (criterios STOPP) y potenciales omisiones de prescripción (criterios START) (203). Estos SSDC son potencialmente de utilidad. Sin embargo, ninguno de ellos se ha implementado en productivo y solamente han sido validados en un entorno controlado empleando los datos de pacientes almacenados en una base de datos. Por el contrario, OntoPharma está implementado en práctica clínica real y proporciona apoyo rápido y en tiempo real para mejorar la adecuación de la medicación en pacientes mayores con multimorbilidad.

En términos de evaluación, el SSDC OntoPharma no ha sido comparado directamente con otro SSDC que emplease bases de datos relacionales como base de conocimiento en lugar de ontologías. Sin embargo, de acuerdo a la bibliografía existente se sabe que solamente entre el 4-51% de las alertas generadas por los SSDC que emplean bases de datos relacionales son aceptadas (81). Si analizamos los porcentajes de aceptación de OntoPharma, se observa que el porcentaje de aceptación de las alertas emitidas en los cuatro casos de uso iniciales fue del 48.7% mientras que las alertas emitidas en el caso de uso del paciente crónico mayor fueron del 42.3%. OntoPharma tampoco se ha comparado con otros SSDC basados en ontologías porque como se ha comentado anteriormente no existe ninguno que cubra el mismo dominio como para poder establecer una comparación y, en cualquier caso, la mayoría se han validado en entornos controlados por lo que su utilidad podría variar en entornos de práctica real (107,116).

Si se analizan los porcentajes de aceptación por el tipo de caso de uso específico, la mayoría presentan unos porcentajes de aceptación similares en torno al 50%. El tipo de alerta con menor aceptación es la alerta por elevada carga anticolinérgica y/o sedante (36.4%) y la alerta con mayor aceptación es la alerta por registro un fármaco al cuál el paciente tiene una RAM registrada previa (100%). Sin embargo, este último caso no

puede interpretarse como tal ya que este tipo de alerta es la única bloqueante y la única opción del usuario es aceptarla.

Los resultados analizados muestran que en un breve margen de tiempo (5 meses de evaluación de los cuatro primeros casos de uso y 3 meses de evaluación del caso de uso del paciente crónico mayor), el SSDC OntoPharma ha identificado 555 acontecimientos adversos por medicamento potenciales, contribuyendo en la adecuación del tratamiento farmacológico y la seguridad del paciente en el uso de los medicamentos. Concretamente y tras las alertas emitidas por Ontopharma, se han modificado 401 tratamientos por una inadecuación del tratamiento relacionada con los cuatro primeros casos de uso y 154 tratamientos por una inadecuación del tratamiento relacionada con el caso de uso del paciente crónico mayor

Igualmente, se han analizado los posibles motivos por los que las alertas no siempre han sido aceptadas, con el objetivo de identificar aspectos de mejora en los que continuar trabajando para mejorar el grado de aceptación.

Uno de los aspectos más importantes a considerar es el entorno asistencial. El módulo de seguridad SIRE se ha empleado como fuente de información para generar las alertas del caso de uso 1 (Alerta por superar dosis máxima diaria en adultos) y el caso de uso 2 (Alerta por interacción farmacológica). La información contenida en el módulo de seguridad SIRE está dirigida al soporte de pacientes estables funcionalmente y con patologías de baja complejidad. Por el contrario, el HCB es un hospital de tercer nivel caracterizado por dar atención médica especializada a pacientes, la mayoría de alta complejidad. Esto implica, que en ocasiones las recomendaciones emitidas por el SSDC no se adaptasen a la situación clínica del paciente y, por tanto, sería justificado que el usuario ignorase las alertas. Es posible, que las alertas elaboradas a partir de la información del módulo de seguridad de SIRE tuviesen un mayor grado de aceptación en entornos de menor complejidad como es Atención Primaria.

Esta justificación no puede aplicarse al caso de uso 3 (Alerta por ajuste de dosis según función renal) debido a que la base de datos empleada para la obtención de las recomendaciones (*ABX Dosage*) ha sido elaborada por especialistas del propio centro de trabajo. En este caso, tal y como se ha mencionado anteriormente, un porcentaje de las alertas ignoradas puede deberse en primer lugar a que el sistema de prescripción electrónica no distingue entre dosis de carga y mantenimiento. Al asumir que todas las dosis son de mantenimiento (normalmente dosis inferiores a la dosis de carga), es

inevitable que se emitan alertas que en ocasiones no se ajuste al contexto del paciente. De manera similar, el HIS no tiene parametrizados los datos referentes a las diferentes técnicas de tratamiento sustitutivo renal. Por este motivo, en estos pacientes, las alertas emitidas por el SSDC OntoPharma no son adecuadas. En ambas situaciones, la limitación no es de OntoPharma sino del HIS y del grado en que tiene estructurada la información de los pacientes (204,205).

En relación a las alertas orientadas al paciente crónico un aspecto importante es que el único criterio que se emplea para identificar a los pacientes crónicos mayores es la edad, en este caso, mayor o igual a 65 años. Sin embargo, la edad no es un criterio suficiente ya que la población considerada bajo estos términos es muy heterogénea. Además de considerar factores como el número de patologías o el número de fármacos crónicos, un marcado de alto interés es el grado de fragilidad debido a que es un conocido factor indicativo de la vulnerabilidad a sufrir problemas relacionados con los medicamentos (206). Estos datos no se han podido utilizar para acotar mejor la población a la cuál van dirigidas las alertas debido a que son datos que nuevamente no están estructurados en el HIS.

Si se analiza el grado de aceptación por el tipo de alerta específica, se observa que las alertas por elevada carga anticolinérgica y/o sedante son las que representan un menor grado de aceptación. Las intervenciones para reducir la carga anticolinérgica y/o sedante conllevan habitualmente una reducción progresiva de la medicación mediante tareas de desprescripción. De hecho, el estudio de Fujita et al. demuestra que informar la DBI en pacientes hospitalizados se asocia con una mayor probabilidad de desprescripción de estos fármacos (207). Este tipo de intervenciones son complejas en el entorno de un hospital terciario, siendo más fáciles de llevar a cabo en un entorno de atención intermedia en el que las estancias son de mayor duración (208).

El estudio de Fujita et al. también refleja que, si la información de la DBI se acompaña de una intervención farmacéutica, el éxito es mayor (207). En este sentido, se deben de mejorar las recomendaciones de las alertas para aportar soluciones más específicas en cada uno de los casos.

Con relación a las alertas por elevada complejidad terapéutica, es necesario tener en cuenta que una de las principales consecuencias es la adherencia subóptima al tratamiento (150). Es posible, que los usuarios no hayan dado la relevancia que corresponde a este tipo de alertas debido a que el Hospital es un entorno en el que el personal de enfermería

es el principal responsable de la administración. En este caso, las alertas por elevada complejidad farmacoterapéutica tendrían un mayor impacto en entornos como la Atención primaria o las consultas externas de un hospital, en el que el paciente es atendido ambulatoriamente y es el responsable de la gestión de su medicación.

Por último, en el caso de alertas por la presencia de una señal alertante (*trigger*) de un posible evento adverso, una de las principales limitaciones está relacionada con la limitada información disponible en la interfaz del usuario que muestra las alertas. La interfaz muestra además del fármaco implicado en la alerta, un texto genérico indicando el motivo de la misma. Por ejemplo, en el caso de que un paciente tenga niveles de digoxina superiores a 2 ng/ml, se emitirá una alerta indicando el siguiente texto: "Digoxinemia fuera del rango terapéutico (>2 ng/ml)". Sin embargo, no se muestra el valor real de laboratorio del paciente. En el caso propuesto, la relevancia clínica es diferente si los niveles plasmáticos de digoxina son 2,1 ng/ml o 4 ng/ml. El sistema no permite consultar el registro de resultados de laboratorio del paciente sin antes tomar una decisión acerca de la alerta. Por este motivo, en muchas ocasiones, la decisión es ignorar la alerta. Es posible, que posteriormente y en base al valor real del paciente, el usuario realice un cambio sobre la prescripción tal y como recomendaba la alerta, pero este cambio no quedará registrado como tal. Esta limitación no solamente afecta a las alertas generadas por la presencia de una señal alertante (*trigger*), sino a cualquier alerta emitida en base a un resultado de un parámetro de laboratorio, incluyendo el caso de uso caso de uso 3 (Alerta por ajuste de dosis según función renal).

6.2 LIMITACIONES

6.2.1 Estructuración de los datos de origen

La efectividad de los SSDC depende en gran medida de la disponibilidad de datos de entrada que permitan conocer el contexto del paciente. A lo largo del presente trabajo se ha puesto de manifiesto que en muchas ocasiones las limitaciones de los SSDC no están determinadas por el propio SSDC, sino que están determinadas por la escasa información del paciente que está estructurada en el HIS (209,210).

La recuperación de información de la historia clínica informatizada es un problema ampliamente descrito que sigue sin terminar de resolverse (211). Esta recuperación está favorecida por el empleo de un lenguaje normalizado. Sin embargo, en la actualidad, la

introducción de datos en la historia clínica electrónica sigue realizándose mayoritariamente a través de texto libre empleando lenguaje natural. El principal motivo es que la utilización del lenguaje natural permite una mayor expresividad y especificidad. El resultado es que la mayor parte de la información que emplean los profesionales sanitarios para razonar sobre las decisiones de un paciente es inaccesible para los SSDC limitando el funcionamiento eficaz de los mismos (212,213).

Existe un reciente interés en la aplicación de técnicas de procesamiento de lenguaje natural (204,205). Sin embargo, su aplicación en el ámbito médico es complicada debido a que el lenguaje médico no siempre se adapta a un criterio lógico uniforme, su significado es cambiante en el tiempo y presenta las imprecisiones y ambigüedades propias del lenguaje natural. Además, en aquellos casos en que la técnica de procesamiento de lenguaje natural es exitosa, los resultados no suelen estar disponibles de forma instantánea lo que limita su aplicación en un SSDC.

Actualmente en *Local Pharmacy* están representados conceptos relacionados con el tratamiento farmacológico del paciente (fármaco, forma farmacéutica, frecuencia de administración, vía de administración y unidades) y conceptos relacionados con la situación clínica del paciente (alérgenos y pruebas de laboratorio). Los conceptos representados en *Local Pharmacy* son los conceptos necesarios para la realización de los casos de uso propuestos por el comité editorial. Sin embargo, *Local Pharmacy* es flexible y escalable por lo que a medida que los HIS vayan evolucionando y se disponga de más información que pueda ser recuperada del sistema de información local, los conceptos representados en *Local Pharmacy* pueden ser modificados o ampliados.

6.2.2 Conocimiento no representado

A pesar de usar ontologías, parte del contenido de las fuentes de información empleadas no ha sido representado mediante ontologías. Existen diferentes motivos para ello.

En primer lugar, la toma de decisiones durante el desarrollo de una ontología va a depender de la aplicación prevista para la misma y las extensiones que se anticipen. En este sentido, se ha priorizado la representación del conocimiento que podía ser empleado como base para un SSDC teniendo en cuenta el tipo de datos estructurados disponibles en el HIS del HCB.

A pesar de la amplia trayectoria del HCB en la implantación de registros de salud electrónicos, parte de la información potencialmente útil para evaluar la seguridad del tratamiento farmacológico en un determinado paciente, no está estructurada. Esto implica que esta información no puede ser enviada desde el HIS a través de la API REST.

Algunos de los parámetros no estructurados en el HIS son los siguientes:

- Indicación terapéutica de un fármaco.

Motivo por el cual se decide no representar la siguiente información:

- Dosis máxima diaria en adultos cuando la dosis difiere según la indicación.
- Rango de dosis ajustado según función renal cuando el ajuste de dosis difiere según la indicación.

- Instrucciones específicas asociadas a la administración de un fármaco.

Motivo por el cual se decide no representar la siguiente información:

- Complejidad farmacoterapéutica asociada a las instrucciones específicas de administración (MRCI_C). El único aspecto que se ha representado es la complejidad asociada a las instrucciones relacionadas con la alimentación. Para ello, se han revisado las indicaciones al respecto en la ficha técnica de cada uno de los fármacos y se ha asignado la complejidad como una propiedad del medicamento definido en su nivel VMP. La complejidad asociada a la necesidad de manipular la medicación o a la variabilidad de dosis no ha podido representarse porque son aspectos que no dependen del fármaco, sino del paciente, y que no están correctamente definidos en el sistema de prescripción electrónica. Por este motivo, es posible que el cálculo del MRCI esté infraestimado respecto al verdadero.
- Información contenida en el apartado “notas” de la base de datos *ABX Dosage* relacionada con recomendaciones para el ajuste de dosis según función renal según las instrucciones de administración del fármaco.

- Técnica de tratamiento sustitutivo renal.

Motivo por el cual se decide no representar la siguiente información:

- Rango de dosis ajustado según función renal en las siguientes situaciones especiales: paciente en hemodiálisis, paciente con técnica continua de reemplazo renal y pacientes en diálisis peritoneal.

- Signos y/o síntomas.

Motivo por el cual se decide no representar la siguiente información:

- Los *trigger tool* o señales alertantes de un posible evento adverso en el paciente crónico mayor relacionados con los signos y/o síntomas.

- Dosis de carga vs dosis de mantenimiento

El sistema de prescripción electrónica no permite distinguir cuando una dosis prescrita es una dosis de carga o por el contrario, es una dosis de mantenimiento. Este dato es especialmente relevante en el caso de uso 3 (Alerta por ajuste de dosis según función renal) ya que las recomendaciones varían. Finalmente, se decidió asumir que todas las dosis prescritas son de mantenimiento e indicar en el texto de alerta, la dosis recomendada de carga en caso de que proceda.

En segundo lugar, hay que considerar que el ámbito sanitario es una realidad altamente compleja y que los modelos de conocimiento constituyen una visión simplificada de la misma. Las fuentes de información empleadas para obtener el conocimiento contienen un gran volumen de datos de carácter muy heterogéneo. En ocasiones, la representación de algunos datos comporta obtener un modelo demasiado complejo que repercutiría también en el rendimiento posterior del SSDC. Por este motivo se deciden las siguientes acciones, previamente consensuadas con los expertos en cada uno de los ámbitos:

- No representar la dosis máxima diaria en adultos cuando la dosis difiere según el ingrediente se administra solo o combinado con otro ingrediente.
- No representar la dosis máxima diaria en adultos cuando la dosis difiere según la forma farmacéutica, aunque tengan la misma vía de administración.

- Simplificar las posibilidades de rango de dosis ajustado según función renal a un único rango que comprende todas las opciones.
- Simplificar el algoritmo que establece el riesgo de reactivación del VHB.

6.2.3 Grado de actualización de la información

Sim et al. afirman que la efectividad de los SSDC depende de la calidad y relevancia de la evidencia científica que emplean para emitir recomendaciones (214). En este sentido, un aspecto fundamental de los SSDC es disponer de información actualizada.

Las ontologías se caracterizan por ser elementos flexibles, fáciles de modificar. Las limitaciones de actualización del SSDC OntoPharma no están determinadas por las características de las ontologías, sino por el formato inicial de las diferentes fuentes de información empleadas.

Hasta la fecha, se incorpora información proveniente de agencias reguladores y de expertos locales. Dependiendo de la fuente de información, la periodicidad de actualización de las fuentes de información varía, siendo de actualización diaria el Nomenclátor de prescripción y de actualización variable el resto de las fuentes. En cualquiera de los casos, los datos provenientes de cualquiera de estas fuentes de información deben procesarse previamente en una base de datos relacional para limpiarlos, detectar redundancias y detectar relaciones entre diferentes conceptos. Este tratamiento de los datos es un proceso que requiere de un experto en el dominio, recursos y tiempo, especialmente si la extracción de la información es a partir de bibliografía científica sin datos estructurados, como sucede en el caso de uso dirigido al paciente crónico o en el caso de uso de profilaxis de reactivación VHB. Esta situación es la que limita en última instancia que el conocimiento representado en las ontologías no esté actualizado al día.

En el caso concreto de la actualización de los datos a partir del Nomenclátor de prescripción una posibilidad para mejorar el rendimiento de actualización es hacer uso de los servicios web basados en tecnología REST API que proporciona la AEMPS y que se plantean como línea futura del presente proyecto.

En cualquier caso, es necesario seguir investigando acerca de métodos que permitan actualizar de manera automática las bases de conocimiento de los SSDC a partir del estado actual tanto de la evidencia basada en la literatura, como en la práctica clínica. Para ello, se debe avanzar en que el contenido científico generado ya sea en repositorios científicos o en la práctica asistencial, sea interpretable por máquinas. Aunque existen experiencias previas es un objetivo todavía difícil de alcanzar (215). En cualquier caso, la mejora del proceso de actualización del contenido representado en las ontologías es una línea futura descrita posteriormente.

6.2.4 Mapeo manual

El desarrollo de la ontología *Local Pharmacy* permite la interoperabilidad con diferentes sistemas de información que pueden o no emplear terminologías estandarizadas. Sin embargo, una limitación importante es que el mapeo entre los conceptos propios de un centro y los conceptos OntoPharma se realiza de manera manual. El mapeo manual es una tarea difícil que requiere de personal con un conocimiento específico en el dominio, en nuestro caso un farmacéutico clínico. Mapear datos de forma manual conlleva en términos generales mucho tiempo, no solamente en el momento inicial sino de manera continuada debido a que los conceptos mapeados pueden variar con el tiempo y hay que actualizarlos para evitar posibles errores. Por último, cualquier tarea manual que se realice no está exenta de errores.

6.2.5 Factores que activan la llamada a OntoPharma

El SSDC se diseñó para que funcionase de forma activa y pasiva. De esta manera, cada vez que el prescriptor, facultativo médico o farmacéutico, realiza una acción sobre el tratamiento farmacológico de un paciente (genera, modifica o valida una prescripción) o cuando solicita la activación del SSDC de forma voluntaria, se publica una llamada a la API REST. En determinadas situaciones, sería de interés que el SSDC también se activase ante cambios en determinados parámetros de laboratorio.

Por ejemplo, el SSDC emite una alerta indicando que es necesario reducir la dosis de un antibiótico debido a un deterioro de la función renal. El SSDC también debería ser capaz de emitir una alerta cuando la función renal del paciente mejorase. En el ejemplo propuesto, existiría el riesgo de infradosificar al paciente una vez recuperase la función

renal. En la práctica, en el HCB este riesgo es mínimo debido a que cada día los usuarios están obligados a validar el tratamiento independientemente de si han realizado cambios o no. Validar el tratamiento es una de las acciones que activa la publicación de una llamada a la API REST. Debido a que se envía el parámetro de laboratorio más reciente, si hubiese habido una mejora de la función renal, sí se emitiría una alerta recomendando una nueva dosis.

Sin embargo, en otros centros donde no sea obligatoria la validación diaria del tratamiento a no ser que se hayan producido cambios en el tratamiento farmacológico, habría que valorar las posibles repercusiones clínicas.

El motivo por el que se decidió no activar el SSDC con cada cambio que se produjese en los parámetros de laboratorio fue que el elevado volumen de datos implicados pudiese afectar de manera negativa al rendimiento del SSDC.

6.2.6 Análisis limitado del impacto de OntoPharma

El presente trabajo presenta un análisis de las alertas generadas por OntoPharma durante la fase piloto en términos de número y tipo de alertas generadas, grado de aceptación y potencial relevancia clínica de las mismas. Datos como el análisis de los fármacos que han generado la alerta son de especial relevancia y, sin embargo, no han podido analizarse debido a las limitaciones del sistema de información local para explotar de forma masiva los datos obtenidos de OntoPharma. Igualmente, es necesaria una evaluación formal del impacto del SSDC OntoPharma en resultados en salud y que se plantea como una línea futura de trabajo.

6.3 LÍNEAS FUTURAS

En esta sección se identifican las principales líneas futuras basadas en las limitaciones identificadas en el presente trabajo.

6.3.1 Implementar casos de uso pendientes

Los siete casos de uso propuestos por el comité editorial están representados en las ontologías. Sin embargo, está pendiente implementar en la práctica clínica el caso de uso 6 (Alertas por riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B).

6.3.2 Representar conocimiento dirigido a mejorar la adecuación del tratamiento farmacológico en poblaciones específicas

Se pueden aprovechar las posibilidades que ofrecen las ontologías para la representación de casos complejos difícilmente representables en bases de datos relacionales. Ejemplo de ello son los casos de uso dirigidos al paciente crónico mayor, al paciente con riesgo de reactivación del VHB o el paciente neonato, ya representados en OntoPharma y ausentes en otros SSSDC comercializados. La intención es seguir trabajando en esta línea, garantizando la seguridad de poblaciones específicas en el uso de los medicamentos. Un ejemplo de población susceptible serían los pacientes oncológicos.

6.3.3 Explorar las capacidades de inferir nuevo conocimiento

OWL es el lenguaje empleado para representar el conocimiento en las ontologías que conforman OntoPharma. OWL es un lenguaje formal basado en lógica descriptiva. Gracias a ello, es posible llevar a cabo un razonamiento automático e inferir nuevo conocimiento a partir del ya representado (101).

Por ejemplo, si en OntoPharma se definen las enzimas responsables del metabolismo de los fármacos, OWL puede inferir posibles interacciones farmacológicas entre los mismos, algunas de ellas no descritas en bibliografía.

6.3.4 Incorporación de técnicas de inteligencia artificial

Las nuevas herramientas de inteligencia artificial pueden ser útiles en múltiples aspectos relacionados con OntoPharma. A destacar, la mejora en la actualización del contenido de las ontologías y la mejora en la interoperabilidad.

- **Automatización en la actualización del contenido representado en las ontologías**

Actualmente, la actualización del conocimiento representado en las ontologías se realiza de manera semi-automática requiriéndose un tratamiento previo de los datos en una base de datos relacional. Algunas herramientas de inteligencia artificial, como por ejemplo las técnicas de procesamiento del lenguaje natural, podrían analizar la literatura científica disponible en diferentes formatos, extrayendo información relevante y actualizada para garantizar la adecuación farmacológica y seguridad del paciente en el uso de medicamento.

Así mismo, algunas técnicas de inteligencia artificial pueden ayudar a comparar el conocimiento representado en las ontologías con la información procedente de otras fuentes de información, permitiendo detectar inconsistencias, errores o la necesidad de actualizar la relación entre los conceptos representados en las ontologías.

- **Mejora en la interoperabilidad**

Las herramientas de inteligencia artificial pueden contribuir a automatizar la traducción y el mapeo entre diferentes terminologías o conceptos médicos, facilitando la integración entre diferentes sistemas de información.

6.3.5 Soporte a la decisión clínica basado en problemas de salud

Actualmente el SSDC OntoPharma pretende mejorar la adecuación del tratamiento farmacológico y la seguridad de los pacientes en el uso de los medicamentos, generando alertas de errores relacionados con la medicación que ya se han producido. En el HCB ya se ha comenzado a implementar el proyecto “Lista de problemas de salud”. Hasta la fecha, la lista de problemas de salud del paciente en la historia clínica (SAP/IPA) estaba sin codificar, era incompleta y presentaba inconsistencias y duplicaciones. Por ello, su utilidad para los profesionales sanitarios era muy restringida. El objetivo de este proyecto es implementar una nueva lista de problemas de salud que sea única para cada paciente, completa, consistente, codificada y computable. Para ello se trabaja con un catálogo de problemas de salud codificado con la terminología clínica SNOMED que está ubicado y se gestiona desde un servidor terminológico. Esta nueva lista de problemas además de aportar una visión más clínica a los profesionales facilita la investigación y la gestión a partir de la reutilización de la información clínica registrada.

En este sentido, los códigos empleados para registrar los problemas de salud podrían emplearse como datos de entrada al SSDC OntoPharma. OntoPharma podría actuar previamente al proceso de prescripción, sugiriendo en base al problema de salud y a la situación clínica del paciente, el tratamiento más adecuado en cada caso.

6.3.6 Parametrización de alertas

Diversos estudios establecen que uno de los requerimientos para reducir la tasa de rechazo de las alertas generadas y la fatiga por alertas, es desarrollar SSDC personalizables según las preferencias del usuario final (80,216,217).

Los SSDC deben ser capaces de permitir la personalización de las alertas en función de los aspectos locales y organizativos del centro en que se implemente. Son distintos aspectos los que se pueden tener en cuenta, a destacar:

- Entorno o nivel asistencial.

El Sistema Nacional de Salud se organiza en dos entornos o niveles asistenciales: Atención Primaria y Atención Especializada. Ambos entornos pueden tener habilitado un entorno de atención de urgencias. Además, en el entorno de Atención Especializada se debe distinguir entre la asistencia en consultas, hospital de día, la hospitalización en régimen de internamiento, el área quirúrgica y la hospitalización a domicilio entre otros.

- Servicio o unidad organizativa.

El tipo de servicio o unidades organizativas de un centro sanitario dependerá no solamente del entorno asistencial sino también de la dotación y capacidad de atención sanitaria del centro. Por ejemplo, en Atención Especializada, los servicios son diferentes en función de si se trata de un Hospital Primario, Secundario, Terciario o Especializado.

- Situación clínica del paciente.

Para un mismo entorno asistencial, la utilidad de las alertas o recomendaciones de un SSDC pueden variar según la situación clínica del paciente. Por ejemplo, en el HCB se distinguen tres tipos de hospitalización en régimen de internamiento, sala general, intermedios y unidad de críticos.

- Nivel formativo del usuario final.

Las categorías profesionales indicativas del nivel formativo de los profesionales sanitarios pueden variar dependiendo del centro. En el HCB se distinguen los siguientes

niveles: residente, especialista, especialista senior, consultor I, consultor II y consultor senior.

Todos los aspectos anteriormente mencionados pueden tenerse en cuenta para personalizar las alertas o recomendaciones de un SSDC. En cualquier caso, es importante establecer unos criterios que aseguren la consistencia y estabilidad del SSDC, asegurando en todos los casos unos estándares mínimos de seguridad.

Hasta la fecha en OntoPharma no se tienen en cuenta criterios que permitan personalizar las alertas. La dificultad de desarrollar esta funcionalidad no radica tanto en el diseño de las ontologías sino en el mantenimiento de la información. En cualquier caso, es una necesidad para abordar en el futuro.

6.3.7 Extender OntoPharma a otras etapas del circuito de utilización del medicamento

El SSDC OntoPharma se ha implementado en el proceso de prescripción debido a que según la bibliografía es la etapa del circuito de utilización del medicamento en la que se produce un mayor número de errores relacionados con la medicación. Aunque es cierto que el SSDC se activa ante cambios en la prescripción producidos por el facultativo médico o farmacéutico, la prescripción se realiza mayoritariamente por facultativos médicos. En este sentido, es necesario extender OntoPharma a otras etapas, fundamentalmente a los procesos de validación y administración de medicamentos. La extensión a estas etapas requiere de diversas acciones:

- Definición de nuevos casos de uso de potencial interés para el personal sanitario implicado, farmacéuticos clínicos y enfermería, respectivamente.
- Análisis funcional que permita integrar OntoPharma sin interrupción del flujo de trabajo habitual y garantizando la usabilidad del mismo.
- Adaptación de la interfaz de usuario a cada escenario garantizando la existencia de un sistema de trazabilidad que permita conocer las acciones que han llevado a cabo previamente otros profesionales de la misma o diferente categoría profesional (médicos, farmacéuticos o enfermería).

6.3.8 Extender OntoPharma a otros entornos asistenciales

El SSDC OntoPharma está actualmente implementado en el ámbito de hospitalización y de Urgencias. Es necesario extenderlo a otros entornos, a destacar, consultas externas, hospital de día o atención primaria entre otros.

Previamente, sería conveniente haber desarrollado los mecanismos necesarios para la parametrización de las alertas previamente comentada.

6.3.9 Obtención del marcado CE como producto sanitario clase IIa

De acuerdo al reglamento (UE) 2017/745 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 5 de abril de 2017, sobre los productos sanitarios, el SSDC OntoPharma está considerado como producto sanitario clase IIa. En el momento actual, OntoPharma cuenta con la declaración de conformidad para su uso *in-house*. Con el fin de poder extender el uso del SSDC OntoPharma a otros centros, se está tramitando la obtención del marcado CE como producto sanitario clase IIa.

6.3.10 Evaluación y mejora de usabilidad

Consideramos que la usabilidad de la herramienta es adecuada debido a que en el proceso del diseño y desarrollo ha participado un grupo multidisciplinar y son los propios usuarios finales quienes han diseñado la interfaz de usuario, así como han decidido el momento del flujo de trabajo en el que implementar el SSDC. Sin embargo, para evaluar la evolución de la usabilidad y la satisfacción se debería utilizar una metodología formal como es el *System Usability Scale (SUS)* y un *Net Promoter Score (NPS)*, dos cuestionarios validados y ampliamente empleados para evaluación de estos parámetros en el ámbito informático.

A pesar de que la interfaz de usuario desarrollada es intuitiva y con bajo impacto en el flujo asistencial, todavía existen aspectos relacionados con la usabilidad susceptibles de mejora.

Atendiendo a las opciones del decisor, en la versión actual solamente la opción de eliminar está vinculada a un automatismo. Idealmente, la opción de modificar también debería estarlo. Por el momento no ha sido posible ya que la opción modificar puede

implicar múltiples cambios sobre la prescripción dependiendo del tipo de alerta. Por ejemplo, el usuario puede pretender modificar el fármaco, la dosis, la unidad de dosis, la vía de administración o la frecuencia de administración entre otros aspectos. Considerando la complejidad técnica del desarrollo y el tiempo que podía ralentizar el sistema, se decidió que por el momento la mejor opción era que el propio usuario modificará los aspectos que considerase oportunos.

Por otro lado, el sistema de trazabilidad actual permite el acceso al histórico de alertas ignoradas por algún usuario. Sin embargo, podría mejorarse la visualización indicando las alertas ignoradas directamente en la interfaz principal del usuario y aportando más datos del contexto en el que se ignoró esa alerta (usuario, fecha, motivo).

Por último, en las alertas generadas por una alteración de parámetros de laboratorio, la interfaz debería mostrar junto al texto de la alerta el valor, unidad y fecha de realización del parámetro de laboratorio para facilitar la toma de decisión del usuario sin tener que acceder al registro de laboratorios del paciente.

Por otro lado, en el momento actual la única salida de OntoPharma es una interfaz que se muestra en el momento de cambios en la prescripción. Sería conveniente valorar la posibilidad de integrar la respuesta en otros formatos, tales como mensajes al correo electrónico o teléfonos de los profesionales, o incluso la incorporación de un texto automático en el curso clínico del paciente en determinadas situaciones de especial relevancia previamente evaluadas e identificadas.

6.3.11 Evaluación del impacto del SSDC OntoPharma en resultados en salud

El presente trabajo describe el número de alertas generadas durante la fase piloto, indicando para cada tipo de alerta su frecuencia y el grado de aceptación. Se puede asumir que el número de alertas aceptadas que han conllevado una modificación del tratamiento farmacológico son errores de medicación que se han producido, pero que gracias a OntoPharma no han llegado al paciente. Sin embargo, es necesaria una evaluación formal del impacto del SSDC OntoPharma en resultados en salud, tales como duración de la estancia hospitalaria, reingreso a corto plazo o reporte de RAM.

6.4 REFLEXIÓN FINAL

El potencial beneficio de la utilización de SSDC para mejorar la seguridad del paciente en el uso del medicamento es claro. Sin embargo, los SSDC presentan limitaciones derivadas, entre otros motivos, de una inadecuada representación del conocimiento que emplean como base para la toma de decisiones.

Las ontologías representan de manera formal y explícita una conceptualización compartida que, en el caso de OntoPharma, pertenece al dominio del medicamento. La representación semántica favorece la comprensión del dominio representado, la flexibilidad y escalabilidad del sistema y la interoperabilidad, solucionando algunas de las principales limitaciones asociadas a los SSDC que emplean bases de datos relacionales como base de conocimiento.

Debido a estas características en los últimos años se han desarrollado SSDC que emplean ontologías como base de conocimiento. Sin embargo, y a diferencia de OntoPharma, la mayoría son modelos teóricos que no han llegado a implementarse en la práctica clínica real. Por otro lado, y hasta donde sabemos, ninguno de ellos cubre los aspectos modelados en OntoPharma, cobrando un especial interés el conocimiento modelado para generar alertas en poblaciones específicas.

Somos conscientes de que el razonamiento clínico es un proceso muy complejo altamente dependiente del contexto y que tiene en cuenta múltiples factores en la toma de decisiones. En la actualidad, la mayor parte de este contexto sigue sin estar disponible desde un punto de vista computacional, limitando en gran medida el potencial de OntoPharma. Sin embargo, el desarrollo de soluciones a este tipo de limitaciones, ajenas a la propia ontología, son áreas de investigación creciente que se irán resolviendo con el tiempo. En relación al resto de limitaciones, tales como la necesidad de parametrizar las alertas, garantizar la actualización del conocimiento representado o extender OntoPharma a otros ámbitos son tareas abordables que se plantean como líneas futuras de trabajo. Con la resolución de las mismas se pretende seguir mejorando el grado de aceptación de las alertas emitidas y en última instancia conseguir un impacto en resultados de salud, que debe ser evaluado formalmente.

En cualquier caso, a nuestro juicio y a pesar de las limitaciones, creemos que nuestros métodos han sido exitosos para modelar el conocimiento propuesto del dominio del medicamento y consideramos que las ontologías constituyen un paso importante para mejorar la adecuación de la medicación de manera generalizable y reutilizable.

En definitiva, con el presente trabajo confirmamos las hipótesis previas, avalando el uso de ontologías para representar conocimiento del dominio del medicamento y emplearlo como base de un SSDC que permite mejorar la adecuación del tratamiento farmacológico y la seguridad del paciente en el uso de los medicamentos.

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

1. El uso de ontologías ha permitido la representación formal y explícita de conocimiento del dominio del medicamento para mejorar la adecuación del tratamiento farmacológico y la seguridad del paciente en el uso del medicamento. Concretamente, se ha representado conocimiento relativo a la identificación e información técnica de todos los medicamentos autorizados y comercializados por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios y conocimiento dirigido a dar soporte a la decisión clínica en un conjunto de casos de uso previamente identificados mediante un Comité Editorial multidisciplinar.
2. Las ontologías desarrolladas han podido ser empleadas como base de conocimiento de un sistema de soporte a la decisión clínica, denominado OntoPharma.
3. La interoperabilidad del sistema de soporte a la decisión clínica OntoPharma con otros sistemas de información se ha conseguido mediante la utilización de estándares y la creación de una ontología que representa la relación entre los conceptos representados en OntoPharma y los códigos empleados en el sistema de información local.
4. El sistema de soporte a la decisión clínica OntoPharma ha sido validado e implementado de forma pasiva y activa en el proceso de prescripción de los ámbitos de hospitalización y de Urgencias de un Hospital de tercer nivel.
5. La aplicación del sistema de soporte a la decisión clínica OntoPharma en una fase piloto ha permitido identificar errores de medicación, lo que supone una mejora de la adecuación del tratamiento farmacológico y seguridad del paciente en el uso del medicamento.

BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Barker KN, McConnell WE. The problems of detecting medication errors in hospitals. *Am J Heal Syst Pharm*. 1962;19(8):360–9.
2. Brennan TA, Leape LL, Laird NM, Hebert L, Localio AR, Lawthers AG, et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study I. *N Engl J Med*. 1991;324(6):370-6.
3. Leape LL, Brennan TA, Laird N, Lawthers AG, Localio AR, Barnes BA, et al. The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. *N Engl J Med*. 1991;324(6):377-84.
4. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA*. 1995;274(1):29-34.
5. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, editors. *To err is human: Building a safer health system*. Committee on Health Care in America. Institute of Medicine. Washington (DC): National Academy Press; 1999
6. Aspden P, Wolcott JA, Bootman JL, Cronenwett LR, editors. *Preventing medication errors*. Committee on Identifying and Preventing Medication Errors. Institute of Medicine. Washington (DC): National Academy Press; 2007.
7. Otero-López MJ, Alonso-Hernández P, Maderuelo-Fernández JA, Garrido-Corro B, Domínguez-Gil A, Sánchez-Rodríguez A. Acontecimientos adversos prevenibles causados por medicamentos en pacientes hospitalizados [Preventable adverse drug events in hospitalized patients]. *Med Clin (Barc)*. 2006;126(3):81-7.
8. Otero López MJ, Alonso Hernández P, Maderuelo Fernández JA, Ceruelo Bermejo J, Domínguez-Gil Hurlé A, Sánchez Rodríguez A. Prevalencia y factores asociados a los acontecimientos adversos prevenibles por medicamentos que causan el ingreso hospitalario [Prevalence and factors associated with preventable adverse drug events leading to hospital admission]. *Farm Hosp*. 2006;30(3):161-70.
9. Martín MT, Codina C, Tuset M, Carné X, Nogué S, Ribas J. Problemas relacionados con la medicación como causa del ingreso hospitalario [Drug related

- problems as a cause of hospital admission]. *Med Clin (Barc)*. 2002;118(6):205-10.
10. Lisby M, Nielsen LP, Brock B, Mainz J. How are medication errors defined? A systematic literature review of definitions and characteristics. *Int J Qual Health Care*. 2010;22(6):507-18.
 11. Otero López MJ, Codina Jané C, Tamés Alonso MJ, Pérez Encinas M. Errores de medicación: estandarización de la terminología y clasificación. Resultados de la beca Ruiz Jarabo 2000 [Medication errors: standarizing the terminology and taxomany. Ruiz Jarabo 2000 grand results]. *Farm Hosp*. 2003;27(3):137-49.
 12. Gandhi TK, Seger DL, Bates DW. Identifying drug safety issues: from research to practice. *Int J Qual Health Care*. 2000;12(1):69-76.
 13. Allan EL, Barker KN. Fundamentals of medication error research. *Am J Hosp Pharm*. 1990;47(3):555-71.
 14. Cullen DJ, Sweitzer BJ, Bates DW, Burdick E, Edmondson A, Leape LL. Preventable adverse drug events in hospitalized patients: a comparative study of intensive care and general care units. *Crit Care Med*. 1997;25(8):1289-97.
 15. Jha AK, Kuperman GJ, Teich JM, Leape L, Shea B, Rittenberg E, et al. Identifying adverse drug events: development of a computer-based monitor and comparison with chart review and stimulated voluntary report. *J Am Med Inform Assoc*. 1998;5(3):305-14.
 16. Flynn EA, Barker KN, Pepper GA, Bates DW, Mikeal RL. Comparison of methods for detecting medication errors in 36 hospitals and skilled-nursing facilities. *Am J Health Syst Pharm*. 2002;59(5):436-46.
 17. Bates DW, Boyle DL, Vander Vliet MB, Schneider J, Leape L. Relationship between medication errors and adverse drug events. *J Gen Intern Med*. 1995;10(4):199-205.
 18. Lesar TS, Briceland L, Stein DS. Factors related to errors in medication prescribing. *JAMA*. 1997;277(4):312-7.
 19. Lesar TS. Prescribing errors involving medication dosage forms. *J Gen Intern Med*. 2002;17(8):579-87.
 20. LaPointe NM, Jollis JG. Medication errors in hospitalized cardiovascular patients.

- Arch Intern Med. 2003;163(12):1461-6.
21. Winterstein AG, Johns TE, Rosenberg EI, Hatton RC, Gonzalez-Rothi R, Kanjanarat P. Nature and causes of clinically significant medication errors in a tertiary care hospital. *Am J Health Syst Pharm*. 2004;61(18):1908-16.
 22. Lesar TS, Briceland LL, Delcoure K, Parmalee JC, Masta-Gornic V, Pohl H. Medication prescribing errors in a teaching hospital. *JAMA*. 1990;263(17):2329-34.
 23. Expert Group on Safe Medication Practices. Creation of a better medication safety culture in Europe: Building up safe medication practices. March 2007.
 24. Dean BS, Allan EL, Barber ND, Barker KN. Comparison of medication errors in an American and a British hospital. *Am J Health Syst Pharm*. 1995;52(22):2543-9.
 25. Taxis K, Dean B, Barber N. Hospital drug distribution systems in the UK and Germany--a study of medication errors. *Pharm World Sci*. 1999;21(1):25-31.
 26. Barker KN, Flynn EA, Pepper GA. Observation method of detecting medication errors. *Am J Health Syst Pharm*. 2002;59(23):2314-6.
 27. Tissot E, Cornette C, Limat S, Mourand JL, Becker M, Etievent JP, et al. Observational study of potential risk factors of medication administration errors. *Pharm World Sci*. 2003;25(6):264-8.
 28. Lisby M, Nielsen LP, Mainz J. Errors in the medication process: frequency, type, and potential clinical consequences. *Int J Qual Health Care*. 2005;17(1):15-22.
 29. Taxis K, Barber N. Ethnographic study of incidence and severity of intravenous drug errors. *BMJ*. 2003;326(7391):684.
 30. Runciman WB, Roughead EE, Semple SJ, Adams RJ. Adverse drug events and medication errors in Australia. *Int J Qual Health Care*. 2003;15 Suppl 1:i49-59.
 31. Beso A, Franklin BD, Barber N. The frequency and potential causes of dispensing errors in a hospital pharmacy. *Pharm World Sci*. 2005;27(3):182-90.
 32. Sha SNH, Aslam M, Avery AJ. A survey of prescription errors in general practice. *Pharm J*. 2001;267(7178):860-2.
 33. Buchanan TL, Barker KN, Gibson JT, Jiang BC, Pearson RE. Illumination and

- errors in dispensing. *Am J Hosp Pharm.* 1991;48(10):2137-45.
34. Kistner UA, Keith MR, Sergeant KA, Hokanson JA. Accuracy of dispensing in a high-volume, hospital-based outpatient pharmacy. *Am J Hosp Pharm.* 1994;51(22):2793-7.
 35. Flynn EA, Barker KN, Carnahan BJ. National observational study of prescription dispensing accuracy and safety in 50 pharmacies. *J Am Pharm Assoc (Wash).* 2003;43(2):191-200.
 36. Chua SS, Wong IC, Edmondson H, Allen C, Chow J, Peacham J, et al. A feasibility study for recording of dispensing errors and near misses' in four UK primary care pharmacies. *Drug Saf.* 2003;26(11):803-13.
 37. Wilson RM, Runciman WB, Gibberd RW, Harrison BT, Newby L, Hamilton JD. The Quality in Australian Health Care Study. *Med J Aust.* 1995;163(9):458-71.
 38. Thomas EJ, Studdert DM, Newhouse JP, Zbar BI, Howard KM, Williams EJ, et al. Costs of medical injuries in Utah and Colorado. *Inquiry.* 1999;36(3):255-64.
 39. Davis P, Lay-Yee R, Briant R, Ali W, Scott A, Schug S. Adverse events in New Zealand public hospitals I: occurrence and impact. *N Z Med J.* 2002;115(1167):U271.
 40. Neale G, Woloshynowych M, Vincent C. Exploring the causes of adverse events in NHS hospital practice. *J R Soc Med.* 2001;94(7):322-30.
 41. Baker GR, Norton PG, Flintoft V, Blais R, Brown A, Cox J, et al. The Canadian Adverse Events Study: the incidence of adverse events among hospital patients in Canada. *CMAJ.* 2004;170(11):1678-86.
 42. Michel P, Quenon JL, Djihoud A, Tricaud-Vialle S, Sarasqueta AM, Domecq S, et al. Les événements indésirables graves liés aux soins observés dans les établissements de santé: premiers résultats d'une étude nationale. *Études et résultats* 2005: 1-15.
 43. Estudio Nacional sobre los efectos adversos ligados a la Hospitalización (ENEAS 2005). Informe. Febrero 2006. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006.
 44. Kanjanarat P, Winterstein AG, Johns TE, Hatton RC, Gonzalez-Rothi R, Segal R. Nature of preventable adverse drug events in hospitals: a literature review. *Am J Health Syst Pharm.* 2003;60(17):1750-9.

45. Classen DC, Pestotnik SL, Evans RS, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA*. 1997;277(4):301-6.
46. Pastó-Cardona L, Masuet-Aumatell C, Bara-Oliván B, Castro-Cels I, Clopés-Estela A, Pàez-Vives F, et al. Estudio de incidencia de los errores de medicación en los procesos de utilización del medicamento: prescripción, transcripción, validación, preparación, dispensación y administración en el ámbito hospitalario [Incident study of medication errors in drug use processes: prescription, transcription, validation, preparation, dispensing and administering in the hospital environment]. *Farm Hosp*. 2009;33(5):257-68.
47. Lacasa C, Polo C, Andreu C, Roure C, Martínez J, Cot R. Detección de errores de medicación en hospitales. Evaluación de la calidad del proceso de prescripción, dispensación y administración de medicamentos. *Rev Calid Asist*. 1998;13:92–100.
48. Blasco P, Mariño EL, Aznar MT, Pol E, Alós M, Castells M, et al. Desarrollo de un método observacional prospectivo de estudio de Errores de Medicación para su aplicación en hospitales. *Farm Hosp*. 2001;25:253–73.
49. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA*. 2003;289(9):1107-16.
50. Gandhi TK, Weingart SN, Borus J, Seger AC, Peterson J, Burdick E, et al. Adverse drug events in ambulatory care. *N Engl J Med*. 2003;348(16):1556-64.
51. Estudio APEAS. Estudio sobre la seguridad de los pacientes en atención primaria de salud. Informe. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008.
52. Beijer HJ, de Blaey CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci*. 2002;24(2):46-54.
53. Abraham J, Kitsiou S, Meng A, Burton S, Vatani H, Kannampallil T. Effects of CPOE-based medication ordering on outcomes: an overview of systematic reviews. *BMJ Qual Saf*. 2020;29(10):1-2.
54. Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos (ISMP-España). Recomendaciones para el uso seguro de los sistemas automatizados de dispensación de medicamentos. 1.ª ed. Madrid: ISMP-España; 2011

55. Pedersen CA, Schneider PJ, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: dispensing and administration--2011. *Am J Health Syst Pharm.* 2012;69(9):768-85.
56. Zheng WY, Lichtner V, Van Dort BA, Baysari MT. The impact of introducing automated dispensing cabinets, barcode medication administration, and closed-loop electronic medication management systems on work processes and safety of controlled medications in hospitals: A systematic review. *Res Social Adm Pharm.* 2021;17(5):832-841.
57. Pennsylvania Patient Safety Advisory. Medication errors occurring with the use of bar-code administration technology. *Pa Patient Saf Advis.* 2008;5(4):122-6.
58. Michalek C, Carson SL. Implementing barcode medication administration and smart infusion pumps is just the beginning of the safety journey to prevent administration errors. *Farm Hosp.* 2020;44(3):114-121.
59. Gómez-Baraza C, Agustín-Fernández MJ, Palomo-Jiménez PI, Real-Campaña JM, Abad-Sazatornil R. Seguridad en la administración intravenosa de medicamentos mediante bombas de infusión inteligentes [Intravenous drugs infusion safety through smart pumps]. *Farm Hosp.* 2014;38(4):276-82.
60. Hassan E, Badawi O, Weber RJ, Cohen H. Using technology to prevent adverse drug events in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2010 Jun;38(6 Suppl):S97-S105.
61. Wilson K, Sullivan M. Preventing medication errors with smart infusion technology. *Am J Health Syst Pharm.* 2004;61(2):177-83.
62. Benner P, Hughes RG, Sutphen M. Clinical Reasoning, Decisionmaking, and Action: Thinking Critically and Clinically. In: Hughes RG, editor. *Patient Safety and Quality: An Evidence-Based Handbook for Nurses.* Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2008 Apr. Chapter 6.
63. Musen MA, Shahar Y, Shortliffe EH. Clinical decision-support systems. In: Shortliffe EH, Cimino JJ, editors. *Biomedical informatics.* 3rd ed. New York (NY): Springer; 2006. p. 698-736.
64. Berner ES, La Lande TJ. Overview of clinical decision support systems. In: Berner ES, editor. *Clinical decision support systems.* New York (NY): Springer; 2007

65. Garg AX, Adhikari NK, McDonald H, Rosas-Arellano MP, Devereaux PJ, Beyene J, et al. Effects of computerized clinical decision support systems on practitioner performance and patient outcomes: a systematic review. *JAMA*. 2005;293(10):1223-38.
66. Sutton RT, Pincock D, Baumgart DC, Sadowski DC, Fedorak RN, Kroeker KI. An overview of clinical decision support systems: benefits, risks, and strategies for success. *NPJ Digit Med*. 2020;3:17.
67. Powers EM, Shiffman RN, Melnick ER, Hickner A, Sharifi M. Efficacy and unintended consequences of hard-stop alerts in electronic health record systems: a systematic review. *J Am Med Inform Assoc*. 2018;25(11):1556-1566.
68. Kuperman GJ, Teich JM, Gandhi TK, Bates DW. Patient safety and computerized medication ordering at Brigham and Women's Hospital. *Jt Comm J Qual Improv*. 2001;27(10):509-21.
69. Holdsworth MT, Fichtl RE, Raisch DW, Hewryk A, Behta M, Mendez-Rico E, et al. Impact of computerized prescriber order entry on the incidence of adverse drug events in pediatric inpatients. *Pediatrics*. 2007;120(5):1058-66.
70. Griffey RT, Lo HG, Burdick E, Keohane C, Bates DW. Guided medication dosing for elderly emergency patients using real-time, computerized decision support. *J Am Med Inform Assoc*. 2012;19(1):86-93.
71. O'Sullivan D, O'Mahony D, O'Connor MN, Gallagher P, Gallagher J, Cullinan S, et al. Prevention of Adverse Drug Reactions in Hospitalised Older Patients Using a Software-Supported Structured Pharmacist Intervention: A Cluster Randomised Controlled Trial. *Drugs Aging*. 2016;33(1):63-73.
72. Kahan N, Waitman DA, Berkovitch M, Superstine SY, Glazer J, Weizman A, et al. Large-scale, community-based trial of a personalized drug-related problem rectification system. *Am J Pharm Benefits*. 2017;9:41-6.
73. Awdishu L, Coates CR, Lyddane A, Tran K, Daniels CE, Lee J, et al. The impact of real-time alerting on appropriate prescribing in kidney disease: a cluster randomized controlled trial. *J Am Med Inform Assoc*. 2016;23(3):609-16.
74. Boersma MN, Huibers CJA, Drenth-van Maanen AC, Emmelot-Vonk MH, Wilting I, Knol W. The effect of providing prescribing recommendations on appropriate prescribing: A cluster-randomized controlled trial in older adults in a preoperative

- setting. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(9):1974-1983.
75. Prasert V, Shono A, Chanjaruporn F, Ploylearmsang C, Boonnan K, Khampetdee A, et al. Effect of a computerized decision support system on potentially inappropriate medication prescriptions for elderly patients in Thailand. *J Eval Clin Pract*. 2019;25(3):514-520.
 76. Terrell KM, Perkins AJ, Dexter PR, Hui SL, Callahan CM, Miller DK. Computerized decision support to reduce potentially inappropriate prescribing to older emergency department patients: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(8):1388-94.
 77. Griffey RT, Lo HG, Burdick E, Keohane C, Bates DW. Guided medication dosing for elderly emergency patients using real-time, computerized decision support. *J Am Med Inform Assoc*. 2012;19(1):86-93.
 78. Paul M, Andreassen S, Tacconelli E, Nielsen AD, Almanasreh N, Frank U, et al. Improving empirical antibiotic treatment using TREAT, a computerized decision support system: cluster randomized trial. *J Antimicrob Chemother*. 2006;58(6):1238-45.
 79. Becker ML, Baypinar F, Pereboom M, Lilih S, van der Hoeven RTM, Giezen TJ, et al. The effect of medication related clinical decision support at the time of physician order entry. *Int J Clin Pharm*. 2021;43(1):137-143.
 80. Eppenga WL, Derijks HJ, Conemans JM, Hermens WA, Wensing M, De Smet PA. Comparison of a basic and an advanced pharmacotherapy-related clinical decision support system in a hospital care setting in the Netherlands. *J Am Med Inform Assoc*. 2012;19(1):66-71.
 81. van der Sijs H, Aarts J, Vulto A, Berg M. Overriding of drug safety alerts in computerized physician order entry. *J Am Med Inform Assoc*. 2006;13(2):138-47.
 82. Martínez-Romero M, Vázquez-Naya JM, Pereira J, Pereira M, Pazos A, Baños G. The iOSC3 system: using ontologies and SWRL rules for intelligent supervision and care of patients with acute cardiac disorders. *Comput Math Methods Med*. 2013;2013:650671.
 83. El-Sappagh S, Ali F, Hendawi A, Jang JH, Kwak KS. A mobile health monitoring-and-treatment system based on integration of the SSN sensor ontology and the HL7 FHIR standard. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2019;19(1):97.

84. Trivedi MH, Kern JK, Marcee A, Grannemann B, Kleiber B, Bettinger T, et al. Development and implementation of computerized clinical guidelines: barriers and solutions. *Methods Inf Med.* 2002;41(5):435-42.
85. Koppel R, Metlay JP, Cohen A, Abaluck B, Localio AR, Kimmel SE, et al. Role of computerized physician order entry systems in facilitating medication errors. *JAMA.* 2005;293(10):1197-203.
86. Ackoff RL. *Ackoff's best.* New York: John Wiley & Sons; 1999. p. 170-2.
87. Rowley J. The wisdom hierarchy: Representations of the DIKW hierarchy. *J Inf Sci.* 2007;33(2):163–80.
88. Guarino N. Formal ontology, conceptual analysis and knowledge representation. *Int J Hum Comput Stud.* 1995;43(5–6):625–40.
89. Neches R, Fikes R, Finin T, Gruber T, Patil R, Senator T, et al. Enabling Technology for Knowledge Sharing. *AI Magazine.* 1991;12(3):36-56.
90. Shadbolt N, Lee BT, Hall W. The semantic web revisited. *IEEE Intell Syst.* 2006;21(3):96–101.
91. Studer R, Benjamins V, Fensel D. Knowledge engineering: Principles and methods. *IEEE Trans Data Knowl Eng.* 1998;25(1–2):161–97.
92. Agarwal P. Ontological Considerations in GIScience. *Int J Geogr Inf Sci.* 2005;19(5):501–36.
93. Gruber TR. A translation approach to portable ontology specifications. *Knowl Acquis.* 1993;5(2):199–220.
94. Martinez-Cruz C, Blanco IJ, Vila MA. Ontologies versus relational databases: Are they so different? A comparison. *Artif Intell Rev.* 2012;38(4):271–90.
95. Uschold M. Ontology and database schema: What's the difference? *Appl Ontol.* 2015;10(3–4):243–58.
96. Tran T, Lewen H, Haase P. On the role and application of ontologies in information systems. In: *IEEE International Conference on Research, Innovation and Vision for the Future (RIVF);* 2007; Hanoi, Vietnam. p. 14–21.
97. BioPortal. BioPortal. [citado 2024 Aug 29]. Disponible en: <https://bioportal.bioontology.org/>

98. Bodenreider O, Stevens R. Bio-ontologies: current trends and future directions. *Brief Bioinform.* 2006;7(3):256-74.
99. Musen MA. Scalable software architectures for decision support. *Methods Inf Med.* 1999;38(4-5):229-38.
100. Uschold M, Gruninger M. Ontologies: principles, methods and applications. *The Knowledge Engineering Review.* 1996;11(2):93–136.
101. Haendel MA, Chute CG, Robinson PN. Classification, Ontology, and Precision Medicine. *N Engl J Med.* 2018;379(15):1452-1462.
102. Dissanayake PI, Colicchio TK, Cimino JJ. Using clinical reasoning ontologies to make smarter clinical decision support systems: a systematic review and data synthesis. *J Am Med Inform Assoc.* 2020;27(1):159-174.
103. Jing X, Min H, Gong Y, Biondich P, Robinson D, Law T, et al. Ontologies Applied in Clinical Decision Support System Rules: Systematic Review. *JMIR Med Inform.* 2023;11:e43053.
104. Jimenez-Molina A, Gaete-Villegas J, Fuentes J. ProFUSO: Business process and ontology-based framework to develop ubiquitous computing support systems for chronic patients' management. *J Biomed Inform.* 2018;82:106-127.
105. Sadki F, Bouaud J, Guézennec G, Séroussi B. Semantically Structured Web Form and Data Storage: A Generic Ontology-Driven Approach Applied to Breast Cancer. *Stud Health Technol Inform.* 2018;255:205-209.
106. Shen Y, Yuan K, Chen D, Colloc J, Yang M, Li Y, et al. An ontology-driven clinical decision support system (IDDAP) for infectious disease diagnosis and antibiotic prescription. *Artif Intell Med.* 2018;86:20-32.
107. Bright TJ, Yoko Furuya E, Kuperman GJ, Cimino JJ, Bakken S. Development and evaluation of an ontology for guiding appropriate antibiotic prescribing. *J Biomed Inform.* 2012;45(1):120-8.
108. Manjarrés Riesco A, Martínez Tomás R, Mira Mira J. A customisable framework for the assessment of therapies in the solution of therapy decision tasks. *Artif Intell Med.* 2000;18(1):57-82.
109. De Clercq PA, Blom JA, Hasman A, Korsten HH. GASTON: an architecture for the acquisition and execution of clinical guideline-application tasks. *Med Inform*

- Internet Med. 2000;25(4):247-63.
110. Wilk S, Michalowski W, Farion K, Sayyad Shirabad J. MET3-AE system to support management of pediatric asthma exacerbation in the emergency department. *Stud Health Technol Inform.* 2010;160(Pt 2):841-5.
 111. Adnan M, Warren J, Orr M. Ontology based semantic recommendations for discharge summary medication information for patients. In: *Proceedings of the 23rd IEEE International Symposium on Computer-Based Medical Systems (CBMS)*; 2010 Oct 1; Brisbane, Australia. p. 456–61.
 112. Cao F, Sun X, Wang X, Li B, Li J, Pan Y. Ontology-based knowledge management for personalized adverse drug events detection. *Stud Health Technol Inform.* 2011;169:699-703.
 113. Riaño D, Real F, López-Vallverdú JA, Campana F, Ercolani S, Mecocci P, et al. An ontology-based personalization of health-care knowledge to support clinical decisions for chronically ill patients. *J Biomed Inform.* 2012;45(3):429-46.
 114. Koutkias V, Kilintzis V, Stalidis G, Lazou K, Niès J, Durand-Texte L, et al. Knowledge engineering for adverse drug event prevention: on the design and development of a uniform, contextualized and sustainable knowledge-based framework. *J Biomed Inform.* 2012;45(3):495-506.
 115. Grando A, Farrish S, Boyd C, Boxwala A. Ontological approach for safe and effective polypharmacy prescription. *AMIA Annu Symp Proc.* 2012;2012:291-300.
 116. Farrish S, Grando A. Ontological approach to reduce complexity in polypharmacy. *AMIA Annu Symp Proc.* 2013;2013:398-407.
 117. Omaish M, Abidi S, Abidi SS. Ontology-based computerization of acute coronary syndrome clinical guideline for decision support in the emergency department. *Stud Health Technol Inform.* 2012;180:437-41.
 118. Martínez-Romero M, Vázquez-Naya JM, Pereira J, Pereira M, Pazos A, Baños G. The iOSC3 system: using ontologies and SWRL rules for intelligent supervision and care of patients with acute cardiac disorders. *Comput Math Methods Med.* 2013;2013:650671.
 119. Yao W, Kumar A. CONFlexFlow: Integrating Flexible clinical pathways into clinical

- decision support systems using context and rules. *Decis Support Syst.* 2013;55(2):499–515.
120. Yılmaz Ö, Erdur RC, Türksever M. SAMS--a systems architecture for developing intelligent health information systems. *J Med Syst.* 2013;37(6):9989.
 121. Bau CT, Chen RC, Huang CY. Construction of a clinical decision support system for undergoing surgery based on domain ontology and rules reasoning. *Telemed J E Health.* 2014;20(5):460-72.
 122. Shen Y, Colloc J, Jacquet-Andrieu A, Lei K. Emerging medical informatics with case-based reasoning for aiding clinical decision in multi-agent system. *J Biomed Inform.* 2015;56:307-17.
 123. Abidi SR, Cox J, Abusharekh A, Hashemian N, Abidi SS. A Digital Health System to Assist Family Physicians to Safely Prescribe NOAC Medications. *Stud Health Technol Inform.* 2016;228:519-23.
 124. Alsomali W, Razzak I, Alshammari R. Development of ontology for penicillin-related adverse events. *J Med Imaging Health Informatics.* 2016;6:620-6
 125. Zhang YF, Tian Y, Zhou TS, Araki K, Li JS. Integrating HL7 RIM and ontology for unified knowledge and data representation in clinical decision support systems. *Comput Methods Programs Biomed.* 2016;123:94-108.
 126. Shang Y, Wang Y, Gou L, Wu C, Zhou T, Li JS. Development of a Service-Oriented Sharable Clinical Decision Support System Based on Ontology for Chronic Disease. *Stud Health Technol Inform.* 2017;245:1153-1157.
 127. Chen RC, Jiang HQ, Huang CY, Bau CT. Clinical Decision Support System for Diabetes Based on Ontology Reasoning and TOPSIS Analysis. *J Healthc Eng.* 2017;2017:4307508.
 128. Abidi S. A Knowledge-Modeling Approach to Integrate Multiple Clinical Practice Guidelines to Provide Evidence-Based Clinical Decision Support for Managing Comorbid Conditions. *J Med Syst.* 2017;41(12):193.
 129. Seroussi B, Lamy JB, Muro N, Larburu N, Sekar BD, Guézennec G, et al. Implementing Guideline-Based, Experience-Based, and Case-Based Approaches to Enrich Decision Support for the Management of Breast Cancer Patients in the DESIREE Project. *Stud Health Technol Inform.* 2018;255:190-194.

130. Ben Souissi S, Abed M, El Hiki L, Fortemps P, Pirlot M. PARS, a system combining semantic technologies with multiple criteria decision aiding for supporting antibiotic prescriptions. *J Biomed Inform.* 2019;99:103304.
131. Lamy JB, Sedki K, Tsopra R. Explainable decision support through the learning and visualization of preferences from a formal ontology of antibiotic treatments. *J Biomed Inform.* 2020;104:103407.
132. Çelik Ertuğrul D, Toygar Ö, Foroutan N. A rule-based decision support system for aiding iron deficiency management. *Health Informatics J.* 2021;27(4):14604582211066054.
133. Román-Villarán E, Alvarez-Romero C, Martínez-García A, Escobar-Rodríguez GA, García-Lozano MJ, Barón-Franco B, et al. A Personalized Ontology-Based Decision Support System for Complex Chronic Patients: Retrospective Observational Study. *JMIR Form Res.* 2022;6(8):e27990.
134. Natsiavas P, Nikolaidis G, Pliatsika J, Chytas A, Giannios G, Karanikas H, et al. The PrescIT platform: An interoperable Clinical Decision Support System for ePrescription to Prevent Adverse Drug Reactions and Drug-Drug Interactions. *Drug Saf.* 2024.
135. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nomenclator. [citado 2024 Aug 29]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/nomenclator.html>
136. NHS Business Services Authority. Dictionary of Medicines and Devices (DM&D). [citado 2024 Aug 29]. Disponible en: <https://www.nhsbsa.nhs.uk/pharmacies-gp-practices-and-appliance-contractors/dictionary-medicines-and-devices-dmd>
137. SNOMED International. SNOMED CT. [citado 2024 Aug 29]. Disponible en: <https://www.snomed.org/?lang=es>
138. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index. [citado 2024 Aug 29]. Disponible en: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/
139. Kojima T, Mizokami F, Akishita M. Geriatric management of older patients with multimorbidity. *Geriatr Gerontol Int.* 2020;20(12):1105-1111.

140. Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995-2010. *BMC Med.* 2015;13:74.
141. Charlesworth CJ, Smit E, Lee DS, Alramadhan F, Odden MC. Polypharmacy Among Adults Aged 65 Years and Older in the United States: 1988-2010. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2015;70(8):989-95.
142. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13(1):57-65.
143. Sehgal V, Bajwa SJ, Sehgal R, Bajaj A, Khaira U, Kresse V. Polypharmacy and potentially inappropriate medication use as the precipitating factor in readmissions to the hospital. *J Family Med Prim Care.* 2013;2(2):194-9.
144. Hedna K, Hakkarainen KM, Gyllensten H, Jönsson AK, Petzold M, Hägg S. Potentially inappropriate prescribing and adverse drug reactions in the elderly: a population-based study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(12):1525-33.
145. Rodríguez M, Buti M, Esteban R, Lens S, Prieto M, Suárez E, et al. Consensus document of the Spanish Association for Study of the Liver on the treatment of hepatitis B virus infection (2020). *Gastroenterol Hepatol.* 2020;43(9):559-587.
146. Leopoldino RD, Santos MT, Costa TX, Martins RR, Oliveira AG. Drug related problems in the neonatal intensive care unit: incidence, characterization and clinical relevance. *BMC Pediatr.* 2019;19(1):134.
147. Garrido- Corro B, Otero MJ, Jiménez-Lozano I, Hernández-Gago Y, Álvarez-Del-Vayo C, Trujillo-Santos J, et al. Medication errors in children visiting pediatric emergency departments. *Farm Hosp.* 2023;47(4):141–7.
148. Ruggiero A, Ariano A, Triarico S, Capozza MA, Ferrara P, Attinà G. Neonatal pharmacology and clinical implications. *Drugs Context.* 2019;8:212608.
149. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. [citado 2024 Aug 29]. Disponible en: <https://aquas.gencat.cat/ca/inici>
150. Ingersoll KS, Cohen J. The impact of medication regimen factors on adherence to chronic treatment: a review of literature. *J Behav Med.* 2008;31(3):213-24.
151. Mansur N, Weiss A, Beloosesky Y. Looking beyond polypharmacy: quantification of medication regimen complexity in the elderly. *Am J Geriatr Pharmacother.*

- 2012;10(4):223-9.
152. George J, Phun YT, Bailey MJ, Kong DC, Stewart K. Development and validation of the medication regimen complexity index. *Ann Pharmacother.* 2004;38(9):1369-76.
 153. Saez de la Fuente J, Such Diaz A, Cañamares-Orbis I, Ramila E, Izquierdo-Garcia E, Esteban C, et al. Cross-cultural Adaptation and Validation of the Medication Regimen Complexity Index Adapted to Spanish. *Ann Pharmacother.* 2016;50(11):918-925.
 154. Fox C, Richardson K, Maidment ID, Savva GM, Matthews FE, Smithard D, et al. Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the older population: the medical research council cognitive function and ageing study. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(8):1477-83.
 155. Tune LE. Anticholinergic effects of medication in elderly patients. *J Clin Psychiatry.* 2001;62 Suppl 21:11-4.
 156. Villalba-Moreno AM, Alfaro-Lara ER, Pérez-Guerrero MC, Nieto-Martín MD, Santos-Ramos B. Systematic review on the use of anticholinergic scales in poly pathological patients. *Arch Gerontol Geriatr.* 2016;62:1-8.
 157. Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, Cao Y, Ling SM, Windham BG, Harris TB, Hanlon JT, Rubin SM, Shorr RI, Bauer DC, Abernethy DR. A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. *Arch Intern Med.* 2007;167(8):781-7.
 158. Byrne CJ, Walsh C, Cahir C, Ryan C, Williams DJ, Bennett K. Anticholinergic and sedative drug burden in community-dwelling older people: a national database study. *BMJ Open.* 2018;8(7):e022500.
 159. Classen DC, Resar R, Griffin F, Federico F, Frankel T, Kimmel N, et al. 'Global trigger tool' shows that adverse events in hospitals may be ten times greater than previously measured. *Health Aff (Millwood).* 2011;30(4):581-9.
 160. Toscano Guzmán MD, Galván Banqueri M, Otero MJ, Alfaro Lara ER, Casajus Lagranja P, Santos Ramos B. Development of a Trigger Tool to Identify Adverse Drug Events in Elderly Patients With Multimorbidity. *J Patient Saf.* 2021;17(6):e475-e482.

161. Aminu E, Oyefolahan I, Abdullahi M, Salaudeen M. A review on ontology development methodologies for developing ontological knowledge representation systems for various domains. *Int J Inf Eng Electron Bus.* 2020;12:28-39.
162. Noy NF, McGuinness DL. *Ontology Development 101: A Guide to Creating Your First Ontology.* Stanford Knowl Syst Lab. 2001. 25 p.
163. Knublauch H, Fergerson R, Noy N, Musen M. The Protégé OWL Plugin: An open development environment for semantic web applications. In: *Proceedings of the Third International Semantic Web Conference; 2004; Hiroshima, Japan.* p. 229-43.
164. McGuinness D, van Harmelen F. *OWL Web Ontology Language—Overview.* *J Web Semant.* 2004;1(1):1-4.
165. Sheeba T, Krishnan R. Semantic retrieval based on SPARQL and SWRL for learner profile. *Int J Appl Eng Res.* 2015;10(14):34549–54.
166. Apache Software Foundation. *Apache Jena Fuseki 2 Documentation.* [citado 2024 Aug 29]. Disponible en: <https://jena.apache.org/documentation/fuseki2/>
167. Apache Software Foundation. *Apache Jena TDB Documentation.* [citado 2024 Aug 29]. Disponible en: <https://jena.apache.org/documentation/tdb/>
168. Adadi A, Berrada M. Peeking Inside the Black-Box: A Survey on Explainable Artificial Intelligence (XAI). *IEEE Access.* 2018;6:52138–60.
169. El-Sappagh S, Kwak D, Ali F, Kwak KS. DMTO: a realistic ontology for standard diabetes mellitus treatment. *J Biomed Semantics.* 2018;9(1):8.
170. Zhang YF, Tian Y, Zhou TS, Araki K, Li JS. Integrating HL7 RIM and ontology for unified knowledge and data representation in clinical decision support systems. *Comput Methods Programs Biomed.* 2016;123:94-108.
171. Rosier A, Mabo P, Temal L, Van Hille P, Dameron O, Deleger L, et al. Remote Monitoring of Cardiac Implantable Devices: Ontology Driven Classification of the Alerts. *Stud Health Technol Inform.* 2016;221:59-63.
172. Eccher C, Scipioni A, Miller AA, Ferro A, Pisanelli DM. An ontology of cancer therapies supporting interoperability and data consistency in EPRs. *Comput Biol Med.* 2013;43(7):822-32.
173. Wilk S, Kezadri-Hamiaz M, Rosu D, Kuziemsy C, Michalowski W, Amyot D, et al.

- Using Semantic Components to Represent Dynamics of an Interdisciplinary Healthcare Team in a Multi-Agent Decision Support System. *J Med Syst.* 2016;40(2):42.
174. Achour SL, Dojat M, Rieux C, Bierling P, Lepage E. A UMLS-based knowledge acquisition tool for rule-based clinical decision support system development. *J Am Med Inform Assoc.* 2001;8(4):351-60.
 175. Denekamp Y, Peleg M. TiMeDDx--a multi-phase anchor-based diagnostic decision-support model. *J Biomed Inform.* 2010;43(1):111-24.
 176. Jimenez-Molina A, Gaete-Villegas J, Fuentes J. ProFUSO: Business process and ontology-based framework to develop ubiquitous computing support systems for chronic patients' management. *J Biomed Inform.* 2018;82:106-127.
 177. Wang HQ, Zhou TS, Tian LL, Qian YM, Li JS. Creating hospital-specific customized clinical pathways by applying semantic reasoning to clinical data. *J Biomed Inform.* 2014;52:354-63.
 178. Sene A, Kamsu-Foguem B, Rumeau P. Telemedicine framework using case-based reasoning with evidences. *Comput Methods Programs Biomed.* 2015;121(1):21-35.
 179. Mohammed O, Benlamri R. Developing a semantic web model for medical differential diagnosis recommendation. *J Med Syst.* 2014;38(10):79.
 180. Shen Y, Colloc J, Jacquet-Andrieu A, Lei K. Emerging medical informatics with case-based reasoning for aiding clinical decision in multi-agent system. *J Biomed Inform.* 2015;56:307-17.
 181. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Memoria de actividades de la AEMPS 2023. [citado 2024 Aug 22]. Disponible en: <https://memoria.aemps.gob.es/docs/memoria-2023.pdf>
 182. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información de Medicamentos. [citado 2024 Aug 29]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
 183. Muñoz Carrero A, Romero Gutierrez A, Marco Cuenca G, Abad Acebedo A, Cáceres Tello J, Sánchez de Madariaga R, et al. Manual práctico de interoperabilidad semántica para entornos sanitarios basada en arquetipos.

Madrid: Unidad de Investigación en Telemedicina y e-Salud, Instituto de Salud Carlos III; julio de 2013.

184. Lozano Rubi R, Musen M, Pastor Durán X, Puyol Gruart J. A metamodel for clinical data integration. In: Proceedings of the Conference on Biomedical Informatics; 2016.
185. Lozano-Rubí R, Pastor X, Lozano E. OWLing Clinical Data Repositories With the Ontology Web Language. *JMIR Med Inform.* 2014;2(2):e14.
186. Uschold M, Grüninger M. Ontologies and semantics for seamless connectivity. *SIGMOD Rec.* 2004;33:58-64.
187. Konstantinou N, Spanos D-E, Mitrou N. Ontology and database mapping: A survey of current implementations and future directions. *J Web Eng.* 2008;7:1-24
188. Miller K, Mosby D, Capan M, Kowalski R, Ratwani R, Noaiseh Y, et al. Interface, information, interaction: a narrative review of design and functional requirements for clinical decision support. *J Am Med Inform Assoc.* 2018;25(5):585-592.
189. Baysari MT, Zheng WY, Van Dort B, Reid-Anderson H, Gronski M, Kenny E. A Late Attempt to Involve End Users in the Design of Medication-Related Alerts: Survey Study. *J Med Internet Res.* 2020;22(3):e14855.
190. Uciteli A, Neumann J, Tahar K, Saleh K, Stucke S, Faulbrück-Röhr S, et al. Ontology-based specification, identification and analysis of perioperative risks. *J Biomed Semantics.* 2017;8(1):36.
191. Bau CT, Chen RC, Huang CY. Construction of a clinical decision support system for undergoing surgery based on domain ontology and rules reasoning. *Telemed J E Health.* 2014;20(5):460-72.
192. Merlo G, Chiazese G, Taibi D, Chifari A. Development and Validation of a Functional Behavioural Assessment Ontology to Support Behavioural Health Interventions. *JMIR Med Inform.* 2018;6(2):e37.
193. Abidi SR, Abidi SS, Hussain S, Shepherd M. Ontology-based modeling of clinical practice guidelines: a clinical decision support system for breast cancer follow-up interventions at primary care settings. *Stud Health Technol Inform.* 2007;129(Pt 2):845-9.
194. El-Sappagh SH, El-Masri S, Elmogy M, Riad AM, Saddik B. An ontological case

- base engineering methodology for diabetes management. *J Med Syst.* 2014;38(8):67.
195. Berges I, Antón D, Bermúdez J, Goñi A, Illarramendi A. TrhOnt: building an ontology to assist rehabilitation processes. *J Biomed Semantics.* 2016;7(1):60.
 196. Budovec JJ, Lam CA, Kahn CE Jr. Informatics in radiology: radiology gamuts ontology: differential diagnosis for the Semantic Web. *Radiographics.* 2014;34(1):254-64.
 197. Zhang YF, Gou L, Tian Y, Li TC, Zhang M, Li JS. Design and Development of a Sharable Clinical Decision Support System Based on a Semantic Web Service Framework. *J Med Syst.* 2016;40(5):118.
 198. Jafarpour B, Abidi SR, Abidi SS. Exploiting Semantic Web Technologies to Develop OWL-Based Clinical Practice Guideline Execution Engines. *IEEE J Biomed Health Inform.* 2016;20(1):388-98.
 199. Prcela M, Gamberger D, Jovic A. Semantic web ontology utilization for heart failure expert system design. *Stud Health Technol Inform.* 2008;136:851-6.
 200. Fox J, Alabassi A, Patkar V, Rose T, Black E. An ontological approach to modelling tasks and goals. *Comput Biol Med.* 2006;36(7-8):837-56.
 201. Wheeler TS, Michael Vallis T, Giacomantonio NB, Abidi SR. Feasibility and usability of an ontology-based mobile intervention for patients with hypertension. *Int J Med Inform.* 2018;119:8-16.
 202. Rodríguez-Pérez A, Alfaro-Lara ER, Sierra-Torres MI, Villalba-Moreno Á, Nieto-Martin MD, Galván-Banqueri M, et al. Validation of the LESS-CHRON criteria: reliability study of a tool for deprescribing in patients with multimorbidity. *Eur J Hosp Pharm.* 2019;26(6):334-338.
 203. O'Mahony D, Cherubini A, Guiteras AR, Denkinger M, Beuscart JB, Onder G, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 3. *Eur Geriatr Med.* 2023;14(4):625-632.
 204. Hassanpour S, Langlotz CP. Information extraction from multi-institutional radiology reports. *Artif Intell Med.* 2016;66:29-39.
 205. Burger G, Abu-Hanna A, de Keizer N, Cornet R. Natural language processing in pathology: a scoping review. *J Clin Pathol.* 2016;jclinpath-2016-203872.

206. Nguyen QD, Wu C, Odden MC, Kim DH. Multimorbidity Patterns, Frailty, and Survival in Community-Dwelling Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2019;74(8):1265-1270.
207. Fujita K, Hooper P, Masnoon N, Lo S, Gnjidic D, Etherton-Beer C, et al. Impact of a Comprehensive Intervention Bundle Including the Drug Burden Index on Deprescribing Anticholinergic and Sedative Drugs in Older Acute Inpatients: A Non-randomised Controlled Before-and-After Pilot Study. *Drugs Aging.* 2023;40(7):633-642.
208. González-Bueno J, Sevilla-Sánchez D, Puigoriol-Juvanteny E, Molist-Brunet N, Codina-Jané C, Espauella-Panicot J. Improving medication adherence and effective prescribing through a patient-centered prescription model in patients with multimorbidity. *Eur J Clin Pharmacol.* 2022;78(1):127-137.
209. Stead WW, Miller RA, Musen MA, Hersh WR. Integration and beyond: linking information from disparate sources and into workflow. *J Am Med Inform Assoc.* 2000;7(2):135-45.
210. Ciccarese P, Caffi E, Quaglini S, Stefanelli M. Architectures and tools for innovative Health Information Systems: the Guide Project. *Int J Med Inform.* 2005;74(7-8):553-62.
211. Sempere J. Problemas terminológicos en medicina: ¿alguna novedad? *Papeles Médicos.* 2001;10(3):136-43.
212. Hripcsak G, Johnson SB, Clayton PD. Desperately seeking data: knowledge base-database links. *Proc Annu Symp Comput Appl Med Care.* 1993:639-43.
213. Cimino JJ. Putting the "why" in "EHR": capturing and coding clinical cognition. *J Am Med Inform Assoc.* 2019;26(11):1379-1384.
214. Sim I, Gorman P, Greenes RA, Haynes RB, Kaplan B, Lehmann H, et al. Clinical decision support systems for the practice of evidence-based medicine. *J Am Med Informatics Assoc.* 2001;8(6):527–34.
215. Sim I, Owens DK, Lavori PW, Rennels GD. Electronic trial banks: a complementary method for reporting randomized trials. *Med Decis Making.* 2000;20(4):440-50.
216. Berner ES. Clinical decision support systems: State of the art. AHRQ Publication

- No. 09-0069-EF. Rockville, Maryland: Agency for Healthcare Research and Quality; Junio 2009.
217. Sittig DF, Wright A, Osheroff JA, Middleton B, Teich JM, Ash JS, Campbell E, Bates DW. Grand challenges in clinical decision support. *J Biomed Inform.* 2008;41(2):387-92.

ANEXOS

9. ANEXOS

Anexo 1. Primera publicación

Calvo-Cidoncha *et al.*
BMC Medical Informatics and Decision Making (2022) 22:238
<https://doi.org/10.1186/s12911-022-01979-3>

BMC Medical Informatics and
 Decision Making

RESEARCH

Open Access



OntoPharma: ontology based clinical decision support system to reduce medication prescribing errors

Elena Calvo-Cidoncha^{1*}, Concepción Camacho-Hernando², Faust Feu³, Xavier Pastor-Duran⁴, Carles Codina-Jané¹ and Raimundo Lozano-Rubí⁴

Abstract

Background: Clinical decision support systems (CDSS) have been shown to reduce medication errors. However, they are underused because of different challenges. One approach to improve CDSS is to use ontologies instead of relational databases. The primary aim was to design and develop OntoPharma, an ontology based CDSS to reduce medication prescribing errors. Secondary aim was to implement OntoPharma in a hospital setting.

Methods: A four-step process was proposed. (1) Defining the ontology domain. The ontology scope was the medication domain. An advisory board selected four use cases: maximum dosage alert, drug-drug interaction checker, renal failure adjustment, and drug allergy checker. (2) Implementing the ontology in a formal representation. The implementation was conducted by Medical Informatics specialists and Clinical Pharmacists using Protégé-OWL. (3) Developing an ontology-driven alert module. Computerised Physician Order Entry (CPOE) integration was performed through a REST API. SPARQL was used to query ontologies. (4) Implementing OntoPharma in a hospital setting. Alerts generated between July 2020/ November 2021 were analysed.

Results: The three ontologies developed included 34,938 classes, 16,672 individuals and 82 properties. The domains addressed by ontologies were identification data of medicinal products, appropriateness drug data, and local concepts from CPOE. When a medication prescribing error is identified an alert is shown. OntoPharma generated 823 alerts in 1046 patients. 401 (48.7%) of them were accepted.

Conclusions: OntoPharma is an ontology based CDSS implemented in clinical practice which generates alerts when a prescribing medication error is identified. To gain user acceptance OntoPharma has been designed and developed by a multidisciplinary team. Compared to CDSS based on relational databases, OntoPharma represents medication knowledge in a more intuitive, extensible and maintainable manner.

Keywords: "Biological ontologies" [Mesh], "Decision support systems clinical" [Mesh], "Medication errors" [Mesh], "Drug prescriptions" [Mesh]

Background

Medication errors are a serious public health problem and a leading cause of high morbidity and mortality [1–6]. Medication management is a complex multistep process. Errors can occur at any step, from prescribing to administering the medication. However, studies have

*Correspondence: elcalvo@clinic.cat

¹ Pharmacy Service, Division of Medicines, Hospital Clínic of Barcelona, 170 Villarroel Street, 08036 Barcelona, Spain
 Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2022. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

shown that drug prescription errors are the most frequent [7, 8].

Clinical decision-making at the time of prescription depends on the ability of the clinician to collect and evaluate all patient data to make the most appropriate decision that improves their health outcomes [9]. The segmentation of health services and the complexity, volume and dynamics of clinical information are factors that increase the likelihood of a medication error.

Approaches involving information systems, such as computerised physician order entry (CPOE) [10] combined with clinical decision support systems (CDSS) [11] have been shown to reduce drug prescription errors.

CDSS link patient data with a knowledge base to generate information that help clinician make decisions [12]. Relational databases are in most cases the system of choice when it comes to designing a CDSS. The potential of CDSS to reduce medication errors is clear. However, they are underused. There is growing literature about why clinicians fail to utilize CDSS suggestions [13]. Lack of interoperability or alert fatigue explain high alert override rates [14–17]. Another challenge is the maintenance of the knowledge base up to date with the literature-based and practice-based evidence [18].

In order to overcome the challenges described above, one approach to improve CDSS is to use ontologies instead of relational databases [19].

An ontology is an explicit conceptualization of the entities of a domain. It includes machine-interpretable definitions of concepts in the domain and relations among them [20, 21]. Since ontologies define the terms used to describe and represent an area of knowledge, they are used in many applications to facilitate data annotation, information retrieval or aid in education [22, 23]. Ontologies have the potential to support the development of CDSS in a manner that enhances reusability of data and knowledge. There are already existing ontology based CDSS representing a wide range of medical domains [24]. However, only a few are addressed to medication management and usually, they are restricted to a specific disease or specialty.

The primary aim was to design and develop OntoPharma, an ontology based CDSS to reduce medication prescribing errors. Secondary aim was to implement OntoPharma in a hospital setting.

Methods

The study was conducted between 2016 and 2021 at a 710-bed tertiary hospital in Spain equipped with CPOE and an Electronic Health Record (EHR) system provided by SAP®. A four-step development process was designed: defining the ontology domain and scope; implementing the ontology in a formal representation; developing an

ontology-driven alert module and implementing OntoPharma in a hospital setting.

Defining the ontology domain and scope

The ontology scope focused on the medication domain. Given the range and complexity of the domain, a multidisciplinary advisory board selected four use cases: maximum dosage alert, drug-drug interaction checker, renal failure adjustment, and drug allergy checker.

We used three different sources of information:

Nomenclator for prescription

The dataset was provided by the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices (AEMPS) [25]. It contains identification and technical data of all medicinal products that have been authorised and marketed, financed and unfunded.

Agency for Health Quality and Assessment of Catalonia (AQuAS) [26]

AQuAS offers different datasets with information to improve medication safety. These datasets are collected and reviewed periodically by experts in the field of medication safety.

Maximum daily dose dataset contained 1013 entries. The dataset included maximum daily doses for high-risk medications. Each entry consisted of the following fields: code type (Anatomical Therapeutic Chemical code (ATC), National Drug Code, SNOMED CT code); code description; route of administration; maximum daily dose and unit; indication (just if dosage differs for different indications); age range; gravity; alert description; recommendation and bibliography.

Drug-drug interactions dataset contained 3229 entries. Each entry referred to a pair of drug-drug interactions and consisted of the following fields: code type (ATC, National Drug Code, SNOMED CT code); code description; route of administration; gravity; alert description; recommendation and bibliography.

ABX dosage

The dataset was provided by local experts in medication renal failure adjustment and contained 179 entries of antimicrobial agents. Each entry consisted of the following fields: drug description (non-standardized); route of administration; dosage by clearing interval; dosage for patients on dialysis and bibliography.

Implementing the ontology in a formal representation

Nomenclator for Prescription contains structured data in xml format. Contents from other resources are semi-structured data. Prior to modelling drug-related knowledge through ontologies, we processed all the

information in a relational database to clean the data, detect redundancies and detect relationships between different concepts.

The design, development and maintenance of the ontologies have been driven by Medical Informatics specialists and Clinical Pharmacists. The information was represented in the Web Ontology Language (OWL) [27]. For encoding the OWL ontologies, we used the Protégé 3.5 editor tool [28].

The concepts of the medication domain were organized hierarchically following a top-down approach. This process starts with the definition of the most general concepts in the domain and subsequent specialization of the concepts. The class hierarchy development, defining properties and slots of concepts were carried out at the same time. Finally, we defined individual instances of the classes represented.

In any case, ontology development is an iterative process based on the review of the state of the art which continues through the entire lifecycle of the ontology.

Ontology-driven alert module development

The integration between the CPOE system and the ontologies was performed through a REST API. A REST API call is published (in JSON format) each time a clinician adds a new medication in the CPOE, modify an existing one or request on demand CDSS information.

The request contains patient-specific clinical data: demographic data, prescription data, laboratory parameters and history of drug allergy. Our EHR does not use standardized terminology. In order to ensure interoperability, local concepts were manually mapped with existing concepts in the ontologies.

SPARQL was used to query ontologies [29]. SPARQL lets pull values from structured data by utilizing a set of semantic relationships. SPARQL queries were used to check the appropriateness of the prescription using the assertional knowledge represented in the ontologies and generate a set of alerts if needed. We have used Apache Jena Fuseki as SPARQL Server due to its ease of installation and configuration [30]. This application allows to make consultations and remote updating/modifications using SPARQL 1.1 protocol. After applying the queries, a returning REST API with the results is published.

Alerts are shown in the CPOE only in case of overdosing, drug-drug interactions, dose adjustment for renal failure required or allergies. The final user interface was designed by the advisory board to ensure usability and the minimum interference with the clinician workflow. A formal testing was performed to demonstrate that the ontology-driven alert module met functional requirements. Manual testing was also performed. Clinical Pharmacists interacted with all the prescribing alerts

represented in OntoPharma in a control environment (SAP-QAS®).

A relational database management system (MariaDB) is used for auditing. Each input and output data are recorded in order to allow traceability.

OntoPharma implementation in a hospital setting

In July 2020, OntoPharma was implemented at one ward of Internal Medicine Unit with capacity for twenty admissions. Informatics staff and Clinical Pharmacists were responsible for the diffusion and for providing support.

A retrospective analysis of the alerts generated by OntoPharma was performed. We included patients admitted to Internal Medicine ward from July 2020 to November 2021. The following patient data were collected: gender, age, duration of hospital stay and number of medications during hospital stay. We further examined the alerts including the number, type of alert, clinical relevance and the acceptance rate.

Quantitative variables are expressed as mean and standard deviation or as median and percentile P25 and P75 in case of a skewed distribution. Qualitative variables are expressed as percentages. Data analysis was carried out using SPSS 20.0.

Results

Knowledge representation using ontologies

For modelling drug-related knowledge we have developed a total of three ontologies. Each ontology has been divided into two parts. The first part provides concepts/classes (also known as T-Box) and the second provides the instances of these concepts (also known as A-Box).

Table 1 shows the details about the name and the domain of ontologies.

The three ontologies are interconnected. Import schema of ontologies is shown in Fig. 1. This means concepts described in the ontologies depend on other concepts previously defined. For example, Dose appropriateness concept (DSS ontology) is linked to Unit concept (Drug ontology) through object properties.

In total we have proposed 34,938 classes, 16,672 individuals and 82 properties. See Additional file 1 for full list

Table 1 Description of the ontologies used in OntoPharma

Ontology name	Ontology domain
Drugs	Identification and technical data of medicinal products
DSS	Appropriateness drug data
Local_Pharmacy	Local concepts from electronic health record and computerised physician order entry

DSS decision support system

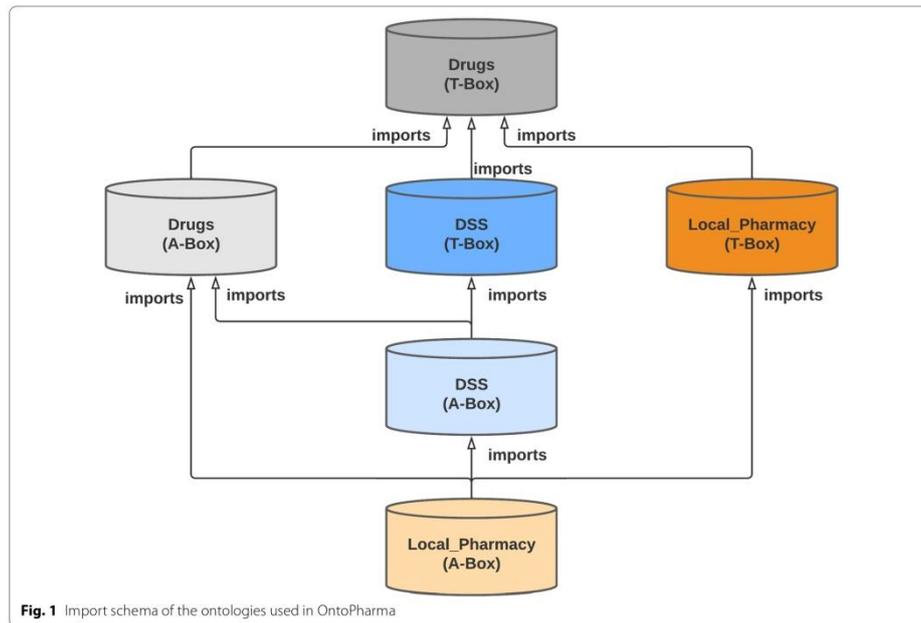


Fig. 1 Import schema of the ontologies used in OntoPharma

of the medication knowledge concepts and their definitions. Additional file 2 displays a list of properties and their facets. It should be noted that classes are linked between them through object properties and that slots are attached at the most general class that can have that property. For instance, ingredient is attached at the class Drug appropriateness, so ingredient is inherited to all subclasses of Drug appropriateness, including Maximum dose adult class and Renal adjustment class.

Drugs ontology

Drugs ontology was designed to represent the identification and technical data of medicinal products. Figure 2 provides a diagram showing the class interactions.

The most notable classes are the following: Medicinal Product; Package Medicinal Product and Product ingredient.

Medicinal products are substances which has a physiological effect when are administered. Depending on the detail there are three medicinal products: Virtual Therapeutic Moiety (VTM); Virtual Medicinal Product (VMP) and Actual Medicinal Product (AMP).

A VTM is an abstract representation of an active medicinal ingredient or substance devoid of strength

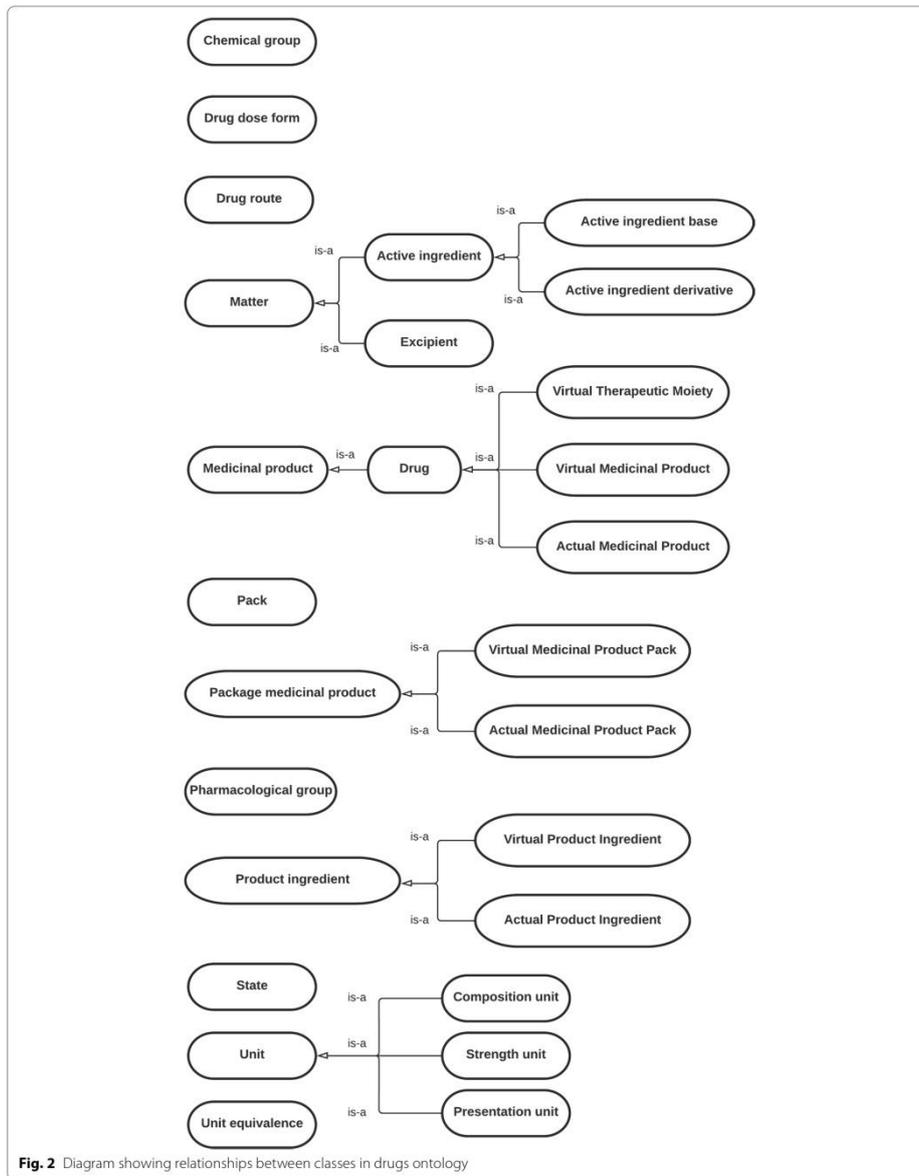
and form (omeprazole). A VMP is a representation of a VTM associated with strength information and a route of administration (omeprazole 20 mg capsule). An AMP is a medicinal product that has been made available by a supplier. It is the medicinal product that is taken by a patient (omeprazole Pfizer 20 mg capsule).

Package medicinal product includes two types of products: Virtual Medicinal Product Pack (VMPP) and Actual Medicinal Product Pack (AMPP).

A VMPP is an abstract concept representing one or more quantitatively equivalent AMPP (omeprazole 20 mg 28 capsules). An AMPP is the commercially produced packaged product which is supplied for direct patient use (omeprazole Pfizer 20 mg 28 capsules). The concept contains information on the pack size, the inner packaging, price and reimbursement information, and other administrative information.

Information of VTM, VMP and VMPP was provided using SNOMED CT terminology.

Product ingredient is any substance used in a pharmaceutical product, intended to furnish pharmacological activity or to otherwise have direct effect in the diagnosis, cure, mitigation, treatment or prevention of disease. Ingredients used in VMP are virtual product ingredient



(VPI). Ingredients used in AMP are actual product ingredient (API). API and VPI relate to the same ingredient (omeprazole sodium) but are identified by different code numbers.

Other concepts represented were pharmacological group (ATC_A02BC01), drug dose form (capsule), drug route (oral), pack (carton), state (authorized and marketed), chemical group (proton pump inhibitors), excipient (sucrose) and unit (mg).

DSS ontology

DSS ontology provides appropriateness drug data. Figure 3 provides a diagram showing the class interactions.

The most notable classes are the following: Appropriateness criteria and Alert.

Appropriateness criteria include criteria to ensure safe use of medicines in three use cases: maximum dosage alert, drug-drug interaction checker and renal failure adjustment.

Appropriateness criteria class has two subclasses, drug interaction and drug appropriateness.

Drug interaction class contains 2242 individuals defined at different ATC levels. Each individual only contains the ATC for both drugs (ATC N06AF and ATC R05FB02) and the alert.

Drug appropriateness class include criteria based on medication dose (Dose appropriateness) and criteria based on lab test (Appropriateness lab test).

Maximum dose adult class, subclass of dose appropriateness, contains 562 individuals. Each individual contains the following knowledge: ingredient (atorvastatin), route of administration (oral), maximum dose (80), unit (mg), base unit (every 24 h), age range (18–99), and alert.

Renal adjustment class, subclass of appropriateness lab test, contains 268 individuals. Each individual contains the following knowledge: ingredient (dalvabancin), route of administration (parenteral), laboratory test (glomerular filtration rate (GFR)), laboratory test unit (ml/min/1.73 m2), low GFR value (31), high GFR value (130), adjusted loading dose (1000), adjusted loading unit (mg), adjusted loading base unit (every 24 h), minimum adjusted dose (500), maximum adjusted dose (500), adjusted dose unit (mg), adjusted base unit (every 24 h) and alert.

Regarding the fourth use case, drug allergy checker, the allergens were defined as subclasses of the matter class (Drug ontology). We represented two levels, chemical group (proton pump inhibitors) and ingredients (omeprazole). Thus, patients with an allergic reaction to a chemical group are supposed to be allergic to all ingredients included in that group.

Alert class include the displayed information when appropriateness criteria are not met. It contains 4533 individuals. Each individual contains the following knowledge: alert description, alert recommendation, alert source, alert date (last updated) and alert level (not recommended, contraindicated or not allowed prescription).

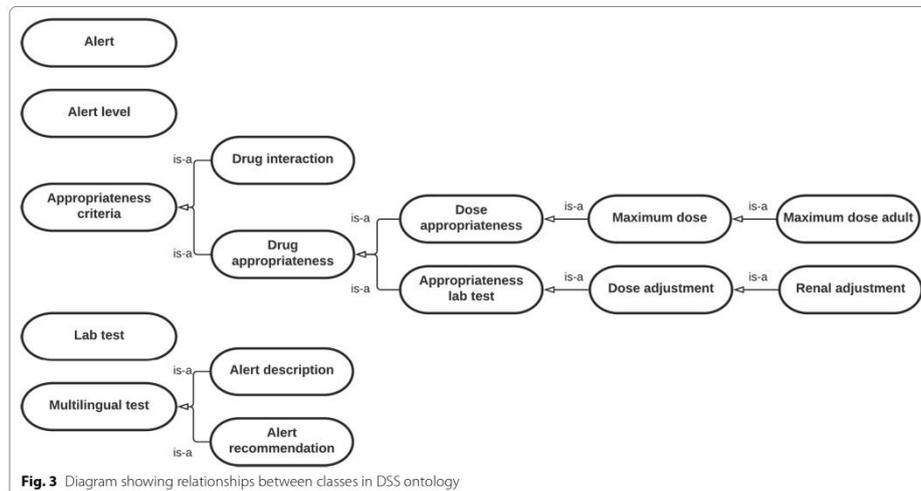


Fig. 3 Diagram showing relationships between classes in DSS ontology

We have not considered the lowest level of alert (to take into account) for reducing alert fatigue.

Local pharmacy ontology

Local pharmacy ontology was designed to represent local concepts from EHR and CPOE including local allergens, local drugs, local pharmaceutical forms, local frequencies, local lab tests, local administration routes and local units. Each local concept is mapped to the corresponding OntoPharma concept. Figure 4 provides a diagram showing the class interactions.

Knowledge not represented using ontologies

Concerning maximum dose class, we did not represent maximum dose in the following situations: Maximum dose depends on the indication (acetylsalicylic acid as antiplatelet or analgesic). Maximum dose of an ingredient differs when administered alone or in combination (oral amoxicillin (6000 mg every 24 h); oral amoxicillin/clavulanic acid (2625 mg every 24 h). Maximum dose depends on pharmaceutical form with the same administration

route (Hydroxycarbamide tablet (4200 mg every 24 h); Hydroxycarbamide capsule (9600 mg every 24 h).

Concerning renal adjustment class, we did not represent dosage for patients on dialysis or when the dosage depended on the indication. In addition, if the dosage recommended by clearing interval included several frequencies, we simplified to one (Dosage recommended: 500–2000 mg/8–12 h; Dosage represented: 1000–6000 mg/24 h).

Ontology-driven alert module development

Once the patient-specific clinical data are sent from the CPOE/EHR to ontologies, local concepts are matched to their equivalent OntoPharma concepts. Depending on the type of alert, we defined the following decision rules.

To check that drugs do not exceed the recommended maximum dosage, total daily dose is calculated considering the dose, dose unit and frequency. We have defined conversion factors just in case the drug dose unit prescribed is different from the unit dose defined in the ontologies. If a maximum dose for an ingredient does not depend on the route of administration, all the doses prescribed for a same ingredient are added (parenteral acetaminophen 1000 mg/8 h and oral acetaminophen 500 mg/8 h is considered 3500 mg/24 h).

Drug–drug interactions checking considers the ATC codes of the drugs prescribed. Interaction is only considered if drugs overlap temporarily.

To evaluate prescription appropriateness in patients with renal failure, total daily dose is calculated in the same way as the maximum dosage checking. If a patient has several glomerular filtration rates values, we considered the most recent value.

In none of the previous cases medications prescribed “as needed” are considered.

Drug allergy checking considers if prescribed drugs are listed in the patient’s allergy history. Patient can be allergic to an entire drug class or to a specific drug. In the first instance, it is checked that none of the drugs included in the class are prescribed. Dose or administration route are not considered.

Regarding the interface, alerts are shown in different colours (red, orange, yellow) according to their clinical relevance. The advisory text contains the generic drug name and a short description of the possible concern. We defined such as soft-stop alerts those related with overdosing, drug–drug interactions, or dose adjustment for renal insufficiency. In these cases, the clinician can decide whether to ignore or to accept the alert. In case of acceptance and if there are more than two medications implied (Drug–drug interaction) clinician is asked about which medication wants to modify. To avoid alert fatigue, if an alert is ignored once, it will not display again.

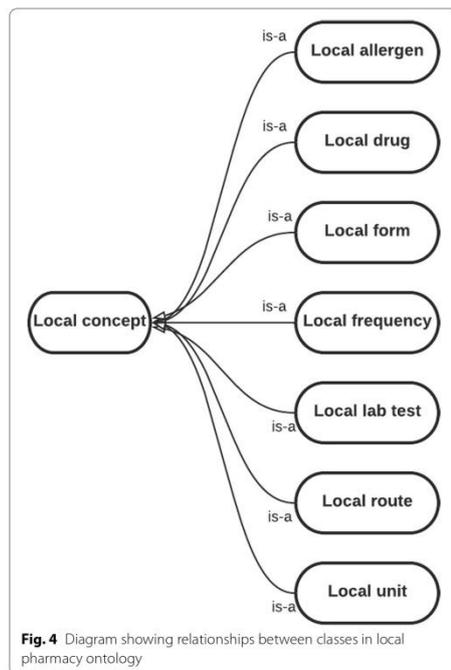


Fig. 4 Diagram showing relationships between classes in local pharmacy ontology

The only hard-stop alerts defined was those related with an allergy. In these cases, the clinician cannot ignore the alert.

The interface which displays the alerts also includes a link to a user's guide and an activity register which serves as traceability system.

The results show that the response time to generate decision support is of the order of milliseconds with the minimum impact on the workflow of the users.

OntoPharma implementation

1046 patients were included. The median age was 69 (interquartile range (IQR) 52–81) years, and the majority were male (55.2%). The median length of hospital stay was 7 (IQR 4–13) days. Patients had a median number of 9 (IQR 6–12) medications.

574 (54.8%) patients received at least on alert. OntoPharma generated 823 alerts (mean of 1.4 ± 0.8 alerts per patient). 53 (6.4%) alerts were considered of low relevance, 761 (92.5%) as moderate and 9 (1.1%) as serious. 401 (48.7%) alerts were accepted.

Details of the type of alert and the acceptance rate are included in Table 2. The most frequently occurring alert was due to overdosing (47.1%), followed by inappropriate dosing in patients with kidney disease (30.3%), drug-drug interactions (21.5%), and allergy (1.1%).

Discussion

This paper describes the design, development and implementation of OntoPharma, a CDSS for reducing medication prescribing errors based on ontologies.

The main innovation in this paper is the development of a knowledge based CDSS using ontologies instead of relational databases, which are the predominant choice in current commercial applications. Both data models consist of set of type definitions expressed in a formal notation. However, ontologies are focused on meaning and databases on data. Because ontologies add semantics to the models, they are more flexible and efficient to deal with changing and maintenance requirements than a database scheme [31, 32]. For example, interactions between drugs causing torsade de pointe could be

implemented via a class "DrugCausingTorsadeDePointe". In that case, when a new such drug is commercialized, one just have to add it to the class, while in a traditional database that lists pairs of interacting drugs, one have to add one pair for each already existing drug causing torsade de pointe, with the risk of forgetting one.

Ease in evolving ontologies is particularly important in the field of medicine considering that medical knowledge grows every day and CDSS have to reflect the current state of the underlying evidence to be effective [18]. It is also important to notice that explicitly declared knowledge can be used to argue proposed actions increasing user confidence in the CDSS.

In addition, semantic approach and the use of OWL enable a convenient infrastructure for reusing. By contrast, databases are designed mainly to meet the requirements of a particular application. This makes it hard to reuse a database when requirements change, resulting in higher maintenance costs [31, 32]. Despite ontologies can readily be reused, OntoPharma was developed from scratch because none of the existing ontologies met our needs.

Compared to commercial CDSS, most may contain a greater amount of drug data than OntoPharma. However, a high proportion of them are considered as basic, drug-oriented CDSS. Basic CDSS increase the risk of overriding an alert because of low specificity. The challenge to develop advanced CDSS which combines medication orders with patient characteristics, lies in ensuring interoperability [12]. To provide semantic interoperability we have integrated the use of ontologies and the use of a standardized controlled vocabulary such as SNOMED CT to encode medicinal products (VTM, VMP and VMPP) [33]. If an application uses a terminology different from the terminology used in OntoPharma, transformation mappings can be established using the ontology Local Pharmacy. Using ontologies, OntoPharma integrates structured clinical data with clinical knowledge, making a more refined and dynamic classification of patients in a mechanistic way [23].

Because of these features previously discussed, in the last decade there is an increasing interest in the use of ontologies based CDSS [24]. Some of them are addressed to medication management. However, they are focused on a specific subspecialty such as the management of chronic disease [34], cancer [35], antibiotic prescriptions [36], or diabetes [37], among others. In any case, it is not easy to make comparisons between ontologies. Although there are some guides about how to create ontologies, there is no one correct way to model a domain [38, 39]. The best solution depends on the final application and the extensions anticipated. For this reason, specialists in Medical Informatics have guided our ontologies design

Table 2 Description of the type of alerts generated by OntoPharma and the acceptance rate

Type of alert	Frequency n (%)	Acceptance rate n (%)
Maximum dosage alert	388 (47.1)	181 (46.6)
Drug-drug interaction checker	177 (21.5)	80 (45.2)
Renal failure adjustment	249 (30.3)	131 (52.6)
Drug allergy checker	9 (1.1)	9 (100.0)

choices considering the clinician's understanding and view of the medication domain. In addition, end users participation all along the design and development of OntoPharma ensures not interfere with their workflow and gain user acceptance [40, 41].

We have defined up to three ontologies. We have not combined everything into a single ontology for security and maintenance reasons. In this way, when we update A-Box we avoid making inadvertent mistakes in T-Box.

Ontologies enable operate on a higher level of abstraction so medication knowledge is represented in a more intuitive, extensible and maintainable manner in comparison with the initial dataset. For example, maximum daily dose source dataset contains various entries identified by the National Drug Code. In many cases, National Drug Codes are clinically equivalent pharmaceutical products with the same strength, dose form and the same routes of administration. We have defined maximum daily dose considering the ingredient and the route of administration. Thus, we have represented the same information using 562 individuals instead of 1013 entries. Similarly, we have defined drug-drug interactions considering ATC instead of National Drug Codes, so we have needed 2242 individuals instead of 3229 entries. We have also implemented the class "drug_route" which comprises all possible routes of administration. If, for example, the maximum dose of a drug is the same for all routes of administration, we only need one entry. In contrast, in traditional databases, an entry is needed for each route. To describe medication with a high level of detail, Drugs considers since the ingredient until the commercially produced packaged product. More than fifty properties defined at Drugs have been needed to represent all the technical data of medicinal products.

By contrast, we have failed to represent all the knowledge from the datasets containing appropriateness drug criteria. There is a wide variability among dosage recommendations in patients with renal failure, so we had to simplify the information. Any modification from the initial dataset was previously agreed with the advisory board. We have also not represented dosage for patients on dialysis or when the dosage depended on the indication because at the present time, dialysis modality or health problems are not structure fields in our EHR system. The wide adoption of electronic health record systems has led to the creation of large amounts of healthcare data. However, much of the patient data, especially reasons for clinicians' decisions, are in unstructured text format. Thus, there is an urgent need for an automated way that converts free text data into structured fields computationally [42, 43].

Another limitation of our study is to keep up with evidence. To date, we incorporate information from

different sources including regulatory agencies and local practice-based evidence. However, evidence review is an extremely demanding and time-consuming process and often not easy to come by. Automatic update from resources for evidence-based medicine is an active area of inquiry [44]. We consider that is a critical priority that has not been resolve.

Similarly, manual mapping local terms to standard vocabularies is challenging. Specific domain knowledge and knowledge of the target vocabulary standards is required to ensure high clinical quality mappings. In addition, maintain the manual mappings is a resource-intensive and ongoing process. Although there are tools for auto-mapping, the clinical domain is complex and expert human review is still needed.

Because of clinician's limited time and attention, another challenge of OntoPharma is to display alerts based on user purpose and preferences [45, 46]. We have already started working on customisation according to user needs.

In terms of evaluation, the proposed system has not been compared directly to classical database-based systems. Testing retroactively the patient data with a commercial drug database could have provided interesting comparative data. In practice, we know 49–96% of alerts generated by CDSS based on relational databases are overridden [14]. Findings from other studies provide evidence of the potential usefulness of ontologies for improving alert generation. However, our acceptance rate was lower than expected (49%). We have showed that ontologies can replace database for drug knowledge, but not really that they can do better. It may be partly explained by the limitations mentioned above. Furthermore, we are aware that the alerts generated by OntoPharma are nowadays commonly available. In fact, we have modelled drug knowledge using information contained in databases, so we have not taken advantage of all the potential of ontologies. For instance, interactions between more than two drugs do exist, but they are almost never considered in knowledge sources. In addition, OntoPharma has been implemented in a tertiary referral hospital. We have not considered the care delivery setting for which the CDSS is applicable, so alerts for stable outpatients were overridden. We are currently placing a high priority on specifying the clinical context and constructing models of scalable specificity. We also have to consider that evaluations from lots of studies using ontologies occurred in a controlled environment, thus usefulness might vary in a clinical setting [47, 48]. Another aspect to consider is the usability of OntoPharma. We have not received any complaints from users. We believe that active involvement of users and iterative design solutions during the

development stage ensure satisfaction of the end-users. However, in future, it would be interesting to conduct formal usability testing.

In any case, it is necessary to investigate not only the factors influencing alert acceptance but the impact of OntoPharma on health outcomes too.

Medication safety is a high complexity problem that requires a progressive approach. Despite the results are close to those obtained in the existent database-based systems, ontology-based approach is more efficient to deal with complexity than a traditional system. For this reason, the work described in this paper is only a starting point for developing more complex use cases focus on specific populations [49]. Currently we are representing complex drug knowledge absent in usual commercial databases for supporting older patients with chronic conditions and for neonatal population. In future, based on structured patient data, knowledge representation could also offer advice to aid diagnostic and therapeutic decision-making instead of detect medication errors once occurred.

Considering that OntoPharma is restricted to the medication prescription process, developing a more complex CDSS that applies across the entire treatment process is also desirable for future work.

On the other hand, the use of OWL lead to other benefits adding reasoning capabilities which could provide new knowledge, a promising avenue for future research [23].

We recognize that the best ontology based CDSS will not probably replace clinicians [50]. Clinical reasoning is a context-dependent complex process that requires taking into account many factors to guide practice actions. Despite the limitations, we consider that developing ontologies to support the medication domain knowledge is a great first step for reducing medication errors.

Conclusions

Medication prescribing errors are a significant global health problem with important impact in patient safety. OntoPharma, an ontology based CDSS, solves some of the challenges of CDSS based on relational databases and provides more flexibility, scalability and sustainability. Our approach has been designed and developed by a multidisciplinary team to reflect the expert's view. OntoPharma is implemented in clinical practice and generates alerts when a prescribing medication error is identified according to patient data. Using ontologies as the knowledge base of a CDSS provides a good opportunity to reduce medication errors.

Abbreviations

AEMPS: Spanish agency of medicines and medical devices; AMP: Actual medicinal product; AMPP: Actual medicinal product pack; API: Actual product ingredient; AQUAS: Agency for Health Quality and Assessment of Catalonia; ATC: Anatomical therapeutic chemical code; CDSS: Clinical decision support system; CPOE: Computerised physician order entry; DSS: Decision support system; EHR: Electronic health record, IQR: Interquartile range; OWL: Web ontology language; VMP: Virtual medicinal product; VMPP: Virtual medicinal product pack; VTM: Virtual therapeutic moiety.

Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s12911-022-01979-3>.

Additional file 1. Medication knowledge concepts represented in OntoPharma. Full list of the medication knowledge concepts and their definitions represented in OntoPharma.

Additional file 2. Properties and their facets represented in OntoPharma. Full list of the properties and their facets represented in OntoPharma.

Acknowledgements

Not applicable.

Author contributions

All persons who meet authorship criteria are listed as authors, and all authors certify that they have participated sufficiently in the work to take public responsibility for the content, including participation in the concept, design, analysis, drafting, review, and final approval of the manuscript. All authors ensure that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. ECC: Conceptualization, Formal analysis, Data Curation, Writing-Original Draft, Final approval. CCH: Writing—Review and Editing, Analysis and Interpretation, Final approval. FF: Writing—Review and Editing, Analysis and Interpretation, Final approval. XPD: Writing—Review and Editing, Analysis and Interpretation, Final approval. CCJ: Conceptualization, Writing-Review and Editing, Analysis and Interpretation, Final approval. RLR: Conceptualization, Data Curation, Writing—Review and Editing, Analysis and Interpretation, Final approval. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Availability of data and materials

The datasets generated and/or analysed during the current study are not publicly available due to their containing information that could compromise the privacy of research participants but are available from the corresponding author on reasonable request.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

Protocol was approved by the Ethics Committee of our institution (Hospital Clinic of Barcelona); Reference Number HCB/2019/0735. Informed Consent was obtained from all subjects and/or their legal guardian(s). All methods were carried out in accordance with relevant guidelines and regulations.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no financial competing interests or non-financial competing interests.

Author details

¹Pharmacy Service, Division of Medicines, Hospital Clinic of Barcelona, 170 Villarroel Street, 08036 Barcelona, Spain. ²Division of Medicines, Hospital Clinic of Barcelona, 170 Villarroel Street, 08036 Barcelona, Spain. ³Management Team, Hospital Clinic of Barcelona, 170 Villarroel Street, 08036 Barcelona, Spain. ⁴Unit of Medical Informatics, Hospital Clinic of Barcelona, 170 Villarroel Street, 08036 Barcelona, Spain.

Received: 10 May 2022 Accepted: 25 August 2022
Published online: 10 September 2022

References

- Alonso Hernández P, Otero López MJ, Maderuelo Fernández JA. Ingresos hospitalarios causados por medicamentos: Incidencia, características y coste. *Farm Hosp*. 2002;26:77–89.
- Von Laue NC, Schwappach DLB, Koeck CM. The epidemiology of preventable adverse drug events: a review of the literature. *Wien Klin Wochenschr*. 2003;115:407–15.
- Bejler HJM, De Blaeij CJ. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci*. 2002;24:46–54.
- Classen DC, Resar R, Griffin F, Federico F, Frankel T, Kimmel N, et al. "Global trigger tool" shows that adverse events in hospitals may be ten times greater than previously measured. *Health Aff*. 2011;30:581–9.
- De Vries EN, Ramrattan MA, Smorenburg SM, Gouma DJ, Boermeester MA. The incidence and nature of in-hospital adverse events: a systematic review. *Qual Saf Health Care*. 2008;17:216–23.
- Kohn LT, Corrigan J, Donaldson MS. *To err is human: building a safer health system*. Washington, D.C.: National Academies Press; 2000.
- Kaushal R. Using chart review to screen for medication errors and adverse drug events. *Am J Health Syst Pharm*. 2002;59:2323–5.
- Winterstein AG, Johns TE, Rosenberg EI, Hatton RC, Gonzalez-Rothi R, Kanjanarat P. Nature and causes of clinically significant medication errors in a tertiary care hospital. *Am J Health Pharm*. 2004;61:1908–16.
- Benner P, Hughes RG, Sutphen M. *Clinical reasoning, decisionmaking, and action: thinking critically and clinically*. Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2008.
- Kuperman GJ, Gibson RF. Computer physician order entry: benefits, costs, and issues. *Ann Intern Med*. 2003;139:31–9.
- Kuperman GJ, Bobb A, Payne TH, Avery AJ, Gandhi TK, Burns G, et al. Medication-related clinical decision support in computerized provider order entry systems: a review. *J Am Med Inform Assoc*. 2007;14:29–40.
- Sutton RT, Pincock D, Baumgart DC, Sadowski DC, Fedorak RN, Kroeker KI. An overview of clinical decision support systems: benefits, risks, and strategies for success. *NPJ Digit Med*. 2020. <https://doi.org/10.1038/s41746-020-0221-y>.
- Khairat S, Marc D, Crosby W, Al Sanousi A. Reasons for physicians not adopting clinical decision support systems: critical analysis. *JMIR Med Inform*. 2018;6:e24.
- Van Der Sijs H, Aarts J, Vulto A, Berg M. Overriding of drug safety alerts in computerized physician order entry. *J Am Med Inform Assoc*. 2006;13:138–47.
- McCoy AB, Thomas EJ, Krousel-Wood M, Sittig DF. Clinical decision support alert appropriateness: a review and proposal for improvement. *Ochsner J*. 2014;14:195–202.
- Ancker JS, Edwards A, Nosal S, Hauser D, Mauer E, Kaushal R. Effects of workload, work complexity, and repeated alerts on alert fatigue in a clinical decision support system. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2017. <https://doi.org/10.1186/s12911-017-0430-8>.
- Wright A, McEvoy DS, Aaron S, McCoy AB, Amato MG, Kim H, et al. Structured override reasons for drug-drug interaction alerts in electronic health records. *J Am Med Inform Assoc*. 2019;26:934–42.
- Sim I, Gorman P, Greenes RA, Haynes RB, Kaplan B, Lehmann H, et al. Clinical decision support systems for the practice of evidence-based medicine. *J Am Med Inform Assoc*. 2001;8:527–34.
- Musen MA. Scalable software architectures for decision support. *Methods Inf Med*. 1999;38:229–38.
- Uschold M, Gruninger M. Ontologies: principles, methods and applications. *Knowl Eng Rev*. 1996;11:93–136.
- Gruber TR. A translation approach to portable ontology specifications. *Knowl Acquis*. 1993;5:199–220.
- Bodenreider O. Bio-ontologies: current trends and future directions. *Brief Bioinform*. 2006;7:256–74.
- Haendel MA, Chute CG, Robinson PN. Classification, ontology, and precision medicine. *N Engl J Med*. 2018;379:1452–62.
- Dissanayake PJ, Colicchio TK, Cimino JJ. Using clinical reasoning ontologies to make smarter clinical decision support systems: a systematic review and data synthesis. *J Am Med Inform Assoc*. 2020;27:159–74.
- CIMA: Nomenclador de prescripció. <https://cima.aemps.es/cima/publico/nomenclador.html>. Accessed 30 Apr 2022.
- AQuAS. (AQuAS) Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. <https://aquas.gencat.cat/ca/inici/>. Accessed 30 Apr 2022.
- OWL Web Ontology Language Overview. <https://www.w3.org/TR/owl-features/>. Accessed 30 Apr 2022.
- Knublauch H, Fergerson RW, Noy NF, Musen MA. The Protégé OWL plugin: an open development environment for semantic web applications. *Lect Notes Comput Sci*. 2004;3298:229–43.
- Sheeba T, Krishnan R. Semantic retrieval based on SPARQL and SWRL for learner profile. *Int J Appl Eng Res*. 2015;10:34549–54.
- Apache Jena Fuseki. <https://jena.apache.org/documentation/fuseki2/index.html>. Accessed 04 Aug 2022.
- Uschold M. Ontology and database schema: what's the difference? *Appl Ontol*. 2015;10:243–58.
- Martinez-Cruz C, Blanco IJ, Vila MA. Ontologies versus relational databases: are they so different? A comparison. *Artif Intell Rev*. 2012;38:271–90.
- SNOMED International: SNOMED – Home. <https://www.snomed.org/>. Accessed 30 Apr 2022.
- Jimenez-Molina A, Gaete-Villegas J, Fuentes J. ProFUSO: business process and ontology-based framework to develop ubiquitous computing support systems for chronic patients' management. *J Biomed Inform*. 2018;82:106–27.
- Sadki F, Bouaud J, Guézennec G, Séroussi B. Semantically structured web form and data storage: a generic ontology-driven approach applied to breast cancer. In: *Studies in health technology and informatics*. 2018. p. 205–9.
- Shen Y, Yuan K, Chen D, Colloc J, Yang M, Li Y, et al. An ontology-driven clinical decision support system (IDDAP) for infectious disease diagnosis and antibiotic prescription. *Artif Intell Med*. 2018;86:20–32.
- El-Sappagh S, Kwak D, Ali F, Kwak KS. DMTO: a realistic ontology for standard diabetes mellitus treatment. *J Biomed Semant*. 2018;9:1–30.
- Femi Aminu E, Oyefolahan IO, Bashir Abdullahi M, Salaudeen MT. A review on ontology development methodologies for developing ontological knowledge representation systems for various domains. *Int J Inf Eng Electron Bus*. 2020;12:28–39.
- Noy NF, McGuinness DL. *Ontology development 101: a guide to creating your first ontology*. Stanford Knowledge Systems Laboratory; 2001.
- Miller K, Mosby D, Capan M, Kowalski R, Ratwani R, Noaiseh Y, et al. Interface, information, interaction: a narrative review of design and functional requirements for clinical decision support. *J Am Med Inform Assoc*. 2018;25:585–92.
- Baysari MT, Zheng WY, van Dort B, Reid-Anderson H, Gronski M, Kenny E. A late attempt to involve end users in the design of medication-related alerts: Survey study. *J Med Internet Res*. 2020;22:e14855.
- Hassanpour S, Langlotz CP. Information extraction from multi-institutional radiology reports. *Artif Intell Med*. 2016;66:29–39.
- Burger G, Abu-Hanna A, De Keizer N, Cornet R. Natural language processing in pathology: a scoping review. *J Clin Pathol*. 2016;69:949–55.
- Sim I, Owens DK, Lavori PW, Rennels GD. Electronic trial banks: a complementary method for reporting randomized trials. *Med Decis Mak*. 2000;20:440–50.
- Berner ES. *Clinical decision support systems: State of the Art*. AHRQ Publication No. 09-0069-EF. Rockville, Maryland: Agency for Healthcare Research and Quality; 2009.

46. Sittig DF, Wright A, Osheroff JA, Middleton B, Teich JM, Ash JS, et al. Grand challenges in clinical decision support. *J Biomed Inform.* 2008;41:387–92.
47. Bright TJ, Yoko Furuya E, Kuperman GJ, Cimino JJ, Bakken S. Development and evaluation of an ontology for guiding appropriate antibiotic prescribing. *J Biomed Inform.* 2012;45:120–8.
48. Farrish S, Grando A. Ontological approach to reduce complexity in polypharmacy. *AMIA Annu Symp Proc.* 2013;2013:398–407.
49. Eppenga WL, Derijks HJ, Conemans JMH, Hermens WAJJ, Wensing M, De Smet PAGM. Comparison of a basic and an advanced pharmacotherapy-related clinical decision support system in a hospital care setting in the Netherlands. *J Am Med Inform Assoc.* 2012;19:66–71.
50. Bates DW. Using information technology to reduce rates of medication errors in hospitals. *BMJ.* 2000;320:788–91.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



Anexo 2. Segunda publicación

JMIR MEDICAL INFORMATICS

Calvo-Cidoncha et al

Original Paper

An Ontology-Based Approach to Improving Medication Appropriateness in Older Patients: Algorithm Development and Validation Study

Elena Calvo-Cidoncha¹, PharmD; Julián Verdinelli², PharmD; Javier González-Bueno³, PharmD, PhD; Alfonso López-Soto⁴, MD, PhD; Concepción Camacho Hernando¹, MBA, PharmD; Xavier Pastor-Duran², MD, PhD; Carles Codina-Jané¹, PharmD, PhD; Raimundo Lozano-Rubí², BSCS, MD, PhD

¹Pharmacy Service, Hospital Clínic of Barcelona, Barcelona, Spain

²Clinical Informatics Service, Hospital Clínic of Barcelona, Barcelona, Spain

³Pharmacy Service, Hospital Dos de Maig, Consorci Sanitari Integral, Barcelona, Spain

⁴Geriatric Unit, Department of Internal Medicine, Hospital Clínic of Barcelona, Barcelona, Spain

Corresponding Author:

Elena Calvo-Cidoncha, PharmD
Pharmacy Service
Hospital Clínic of Barcelona
Villaruel 170
Barcelona, 08036
Spain
Phone: 34 932279206
Email: elcalvo@clinic.cat

Abstract

Background: Inappropriate medication in older patients with multimorbidity results in a greater risk of adverse drug events. Clinical decision support systems (CDSSs) are intended to improve medication appropriateness. One approach to improving CDSSs is to use ontologies instead of relational databases. Previously, we developed OntoPharma—an ontology-based CDSS for reducing medication prescribing errors.

Objective: The primary aim was to model a domain for improving medication appropriateness in older patients (chronic patient domain). The secondary aim was to implement the version of OntoPharma containing the chronic patient domain in a hospital setting.

Methods: A 4-step process was proposed. The first step was defining the domain scope. The chronic patient domain focused on improving medication appropriateness in older patients. A group of experts selected the following three use cases: medication regimen complexity, anticholinergic and sedative drug burden, and the presence of triggers for identifying possible adverse events. The second step was domain model representation. The implementation was conducted by medical informatics specialists and clinical pharmacists using Protégé-OWL (Stanford Center for Biomedical Informatics Research). The third step was OntoPharma-driven alert module adaptation. We reused the existing framework based on SPARQL to query ontologies. The fourth step was implementing the version of OntoPharma containing the chronic patient domain in a hospital setting. Alerts generated from July to September 2022 were analyzed.

Results: We proposed 6 new classes and 5 new properties, introducing the necessary changes in the ontologies previously created. An alert is shown if the Medication Regimen Complexity Index is ≥ 40 , if the Drug Burden Index is ≥ 1 , or if there is a trigger based on an abnormal laboratory value. A total of 364 alerts were generated for 107 patients; 154 (42.3%) alerts were accepted.

Conclusions: We proposed an ontology-based approach to provide support for improving medication appropriateness in older patients with multimorbidity in a scalable, sustainable, and reusable way. The chronic patient domain was built based on our previous research, reusing the existing framework. OntoPharma has been implemented in clinical practice and generates alerts, considering the following use cases: medication regimen complexity, anticholinergic and sedative drug burden, and the presence of triggers for identifying possible adverse events.

JMIR Med Inform 2023;11:e45850; doi: [10.2196/45850](https://doi.org/10.2196/45850)

<https://medinform.jmir.org/2023/1/e45850>

JMIR Med Inform 2023 | vol. 11 | e45850 | p. 1
(page number not for citation purposes)

Keywords: biological ontologies; decision support systems; inappropriate prescribing; elderly; medication regimen complexity; anticholinergic drug burden; trigger tool; clinical; ontologies; pharmacy; medication; decision support; pharmaceutical; pharmacology; chronic condition; chronic disease; domain; adverse event; ontology-based; alert

Introduction

Medical advances have resulted in a rise of life expectancy. The prevalence of multimorbidity, which is defined as the coexistence of 2 or more chronic conditions, tends to be higher among older people [1]. As a result, the use of multiple medicines, which is commonly referred to as *polypharmacy*, has become a common phenomenon in this population [2,3].

Polypharmacy increases the risk of inappropriate medication [4,5], leading to a greater risk of adverse drug events (ADEs) [6]. ADEs are associated with hospital admissions, higher mortality rates, and increased health care expenditures [7-10]; therefore, improving medication appropriateness in older patients with multimorbidity is a priority [11].

One approach to improving medication appropriateness is to use clinical decision support systems (CDSSs) for assistance during the prescription process. CDSSs are intended to improve health care delivery by enhancing medical decisions with targeted clinical knowledge and patient information [12,13]. Relational databases are the predominant choice when it comes to designing a CDSS. However, due to the main challenges of CDSSs, such as the lack of interoperability or alert fatigue [14-16], there is increasing interest in using ontology-based CDSSs to overcome these challenges. An ontology is an explicit conceptualization of the entities of a domain [17,18]. Because ontologies add semantics to models, they enhance the reusability of data and are more efficient in dealing with changing requirements and maintenance requirements [19-21].

Previously, we used Protégé-OWL (Stanford Center for Biomedical Informatics Research) to develop OntoPharma—an ontology-based CDSS for reducing medication prescribing errors [22]. The domains addressed by OntoPharma include the identification and technical data of medicinal products, as well as data on drug appropriateness for ensuring the safe use of medicines. These domains were addressed in the following four use cases: maximum dosage alerts, a drug-drug interaction checker, renal failure adjustment, and a drug allergy checker. OntoPharma is currently implemented in a tertiary referral hospital.

Alerts generated by OntoPharma are, nowadays, commonly available. To leverage the ease of using ontologies to represent rich and complex knowledge, the modeling of drug knowledge that is absent in usual commercial databases is needed.

For this reason and on the basis of our previous research, the primary aim of this study was to model a domain for improving medication appropriateness in older patients with multimorbidity (hereinafter called the *chronic patient domain*). The secondary aim was to implement the version

of OntoPharma containing the chronic patient domain in a hospital setting.

Methods

This study was conducted between 2020 and 2022 at a 710-bed tertiary hospital in Spain, which was equipped with computerized physician order entry (CPOE) and an electronic health record (EHR) system provided by SAP SE. The following 4-step development process was designed: defining the domain scope, representing the domain in the model, adapting the OntoPharma-driven alert module, and implementing the version of OntoPharma containing the chronic patient domain in a hospital setting.

Ethics Approval

This study was approved by the ethics committee of the Hospital Clínic of Barcelona (reference number HCB/2019/0735).

Defining the Domain Scope

Overview of the Domain Scope

The chronic patient domain focused on improving medication appropriateness in older patients with multimorbidity. Given the dimension of the domain, we decided to establish an expert advisory panel to limit the scope of the domain. The group of experts included geriatricians and clinical pharmacists, of whom all were members of the C3RG (Central Catalonia Chronicity Research Group) and had expertise in ensuring medication appropriateness in older patients with multimorbidity. Focus group sessions yielded consensus on the importance of the following three use cases: medication regimen complexity, anticholinergic and sedative drug burden, and the presence of triggers for identifying possible adverse events.

Medication Regimen Complexity

Complex medication regimens are challenging for patients, which may impact medication adherence and safety [23,24]. The Medication Regimen Complexity Index (MRCI), which was developed by George et al [25], is currently the most widely used scale for assessing medication regimen complexity. Medication complexity considers more factors than a simple medication count. The MRCI consists of 65 items, including weighted scores for types of prescribed dosage forms (section A), dosing frequency (section B), and additional administration instructions (section C). The sum of the scores of the three sections provides a total score, with higher scores indicating greater regimen complexity.

The MRCI has been translated and validated for other languages, including Spanish (Spanish MRCI [MRCI-E]) [26]. We used the MRCI-E as a source of information.

Section A provides weights for 32 dosage form and administration route combinations. For example, an oral tablet medication is given a weight of 1. More complex combinations result in higher weights.

Section B provides weights for 23 dosing frequencies (“scheduled” or “as needed”). The “once daily” frequency is used as the baseline (weight of 1), on which the other weightings are built.

Section C provides weights for 10 additional instructions that a patient may need to follow in adhering to a prescribed regimen. Additional administration instructions are related to taking medication at specific times, taking medication in relation to food, taking multiple units at one time, and needing to break or crush a tablet or needing to taper or increase a dose.

Anticholinergic and Sedative Drug Burden

Anticholinergic burden is defined as the cumulative effect of taking 1 or more drugs that are capable of causing anticholinergic adverse effects, and the load increases with the number of medications prescribed [27]. Anticholinergic toxicity is a common problem in older people. Anticholinergic effects are associated with peripheral manifestations (urinary retention, constipation, decreased secretions, etc) and central manifestations (delirium, cognitive disorders, and functional disorders) [27,28].

Several tools have been developed to estimate anticholinergic burden by giving a score to drugs according to their anticholinergic potential [29]. The Drug Burden Index (DBI) is the only scale that accounts for a patient’s dose [30]. In addition, the DBI considers not only anticholinergic effects but also sedative effects. The total DBI exposure is calculated as the sum of exposure to any DBI medication, according to the following formula:

$$DBI = \sum D/(\delta + D) \quad (1)$$

where “D” is the daily dose taken and “δ” is the minimum effective daily dose for that drug.

Byrne et al [31] provided a master DBI list containing a final list of DBI medications and their minimum effective daily doses. The master DBI list included 156 entries. Each entry consisted of the following fields: drug description (ingredient), World Health Organization Anatomical Therapeutic Classification codes, anticholinergic and sedative effects, and minimum effective daily dose (expressed as mg) by route of administration (parenteral, sublingual, buccal, transdermal, rectal, and inhalation).

Triggers

A trigger is defined as a flag, occurrence, or prompt that alerts reviewers to initiate further in-depth investigations regarding a patient’s record to determine the presence or absence of an adverse event [32]. An example of a trigger is a potassium level of <2.9 mEq/L in a patient with loop diuretics. Triggers are based on the assumption that any new condition may be

due to the use of a drug. Multiple sets of triggers have been developed. Guzmán et al [33] identified the most appropriate triggers for detecting ADEs in older patients with multiple chronic conditions.

The trigger set developed by Guzmán et al [33] included a total of 51 entries. Each entry consisted of the following fields: high-alert medications for patients with chronic illnesses (therapeutic class or ingredient) and triggers for detecting potential ADEs (11 care module triggers, 9 antidote- and treatment-based triggers, 11 medication concentration-based triggers, 18 triggers based on abnormal laboratory values, and 1 emergency department trigger).

Domain Model Representation

Data sets were not organized in a predefined format. Prior to modeling the chronic patient domain through ontologies, we processed all of the information in a relational database to clean the data, detect redundancies, and detect relationships between different concepts.

To add this new domain to OntoPharma, we built on our previous research by using the existing framework, which was composed of 3 ontologies (*Drugs*, *Decision support system [DSS]*, and *Local pharmacy*) [22]. The *Drugs* ontology was designed to represent the identification and technical data of medicinal products. The *DSS* ontology provides data on drug appropriateness. The *Local pharmacy* ontology was designed to represent local concepts from EHRs and CPOE in order to ensure interoperability.

The design, development, and maintenance of the chronic patient domain was driven by medical informatics specialists and clinical pharmacists. The information was represented in the Web Ontology Language (OWL) [34]. For encoding the OWL ontologies, we used the Protégé 3.5 editor tool [35]. The concepts of the chronic patient domain were organized hierarchically, following a top-down approach, as we did with all previous domains of OntoPharma. The development of the class hierarchy, the defining of properties, and the slotting of concepts were carried out at the same time. Finally, we defined individual instances of the classes represented.

OntoPharma-Driven Alert Module Adaptation

We reused the OntoPharma-driven alert module that was proposed in our previous research [22]. The integration between the CPOE system and the ontologies was performed through a REST API. A REST API call was published (in JSON format) each time a clinician added a new medication in the CPOE system, modified an existing one, or requested on-demand CDSS information. The request contained patient-specific clinical data. SPARQL (Apache Jena Fuseki server) was used to query ontologies [36]. After applying the queries, a returning REST API, with the results, was published.

It was necessary to update the content of the REST API published each time OntoPharma was triggered. We specifically had to add more laboratory parameters (to date, the only one considered was glomerular filtration rate). New

local concepts were manually mapped with existing concepts in the ontologies. In addition, we created new SPARQL queries to ensure the safe use of medicines in older patients.

Alerts were shown in the CPOE system in cases of high medication regimen complexity, in cases of high anticholinergic and sedative drug burden, or in cases where triggers for detecting ADEs in older patients were present. In addition, patients were required to be older than 65 years.

In accordance with the recommendations of end users, the user interface proposed in the previous paper [22] was slightly modified to ensure usability and minimal interference with the clinician’s workflow.

Formal testing was performed to demonstrate that the new version of the ontology-driven alert module met functional requirements. In addition, clinical pharmacists performed manual testing in a control environment (the SAP quality assurance server) to evaluate whether the alert module functioned properly when generating the prescribing alerts.

Implementation of the Version of OntoPharma Containing the Chronic Patient Domain in a Hospital Setting

In July 2022, the version of OntoPharma containing the chronic patient domain was implemented at one ward of the internal medicine unit, which had capacity for 20 admissions. Informatics staff and clinical pharmacists were responsible for the diffusion and for providing support.

A retrospective analysis of the alerts generated was performed. We included patients who were admitted to the internal medicine ward from July to September 2022. The following patient data were collected: gender, age, duration

of hospital stay, and number of medications during hospital stay. We further examined the alerts, including the number of alerts, the types of alerts, clinical relevance, and the acceptance rates.

Quantitative variables were expressed as means and SDs for variables with a normal distribution or as medians and IQRs for variables with a skewed distribution. Qualitative variables were expressed as percentages. Data analysis was carried out by using SPSS 20.0 (IBM Corp).

Results

Knowledge Representation Using Ontologies

Overview of Ontologies

For modeling the chronic patient domain, we proposed new classes and properties, introducing the necessary changes in the ontologies previously created (*Drugs*, *DSS*, and *Local pharmacy*). The three ontologies are interconnected. The import schema of ontologies is shown in Figure 1.

Figures 2-4 provide diagrams showing the relationships between classes for defining the chronic patient domain in the *Drugs* ontology, *DSS* ontology, and *Local pharmacy* ontology, respectively.

Multimedia Appendix 1 contains a list of the medication knowledge concepts and their definitions, which were used to define the chronic patient domain. Multimedia Appendix 2 contains a list of properties and their facets, which were also used to define the chronic patient domain.

Figure 1. Import schema of the ontologies used in OntoPharma. For modeling drug-related knowledge, 3 ontologies have been developed (*Drugs*, *DSS*, and *Local pharmacy*). Each ontology has been divided into 2 parts. The first part provides concepts and classes (also known as *T-Box*), and the second provides the instances of these concepts (also known as *A-Box*). The three ontologies are interconnected, as shown in Figure 1. *DSS*: Decision support system.

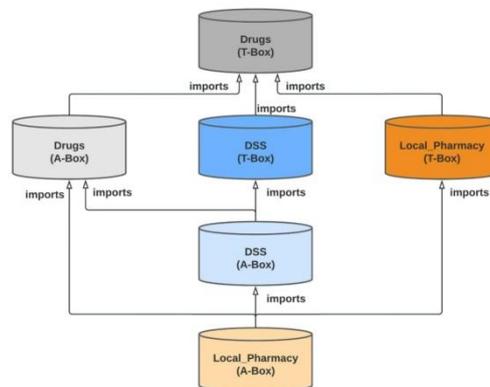


Figure 2. Diagram showing the relationships between classes in the *Drugs* ontology for defining the chronic patient domain. The *Drugs* ontology was designed to represent the identification and technical data of medicinal products.

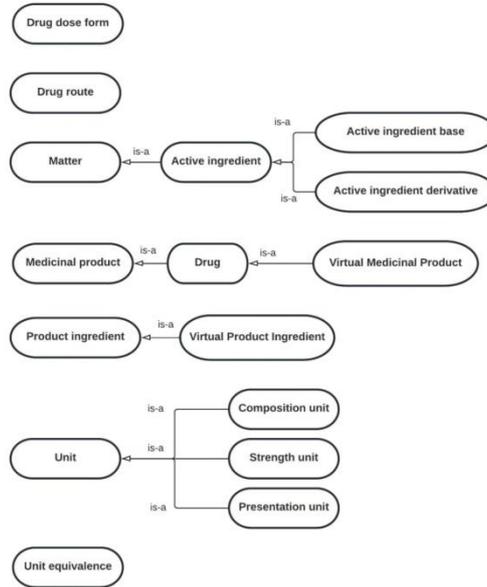


Figure 3. Diagram showing the relationships between classes in the *DSS* ontology for defining the chronic patient domain. The *DSS* ontology provides data on drug appropriateness. Concepts that were specifically created to define the chronic patient domain are highlighted in yellow. DBI: Drug Burden Index; DSS: Decision support system; MRCI: Medication Regimen Complexity Index.

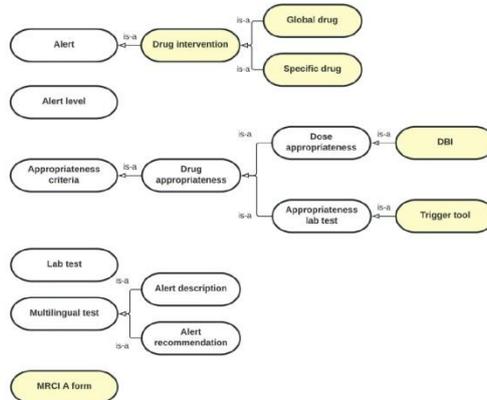
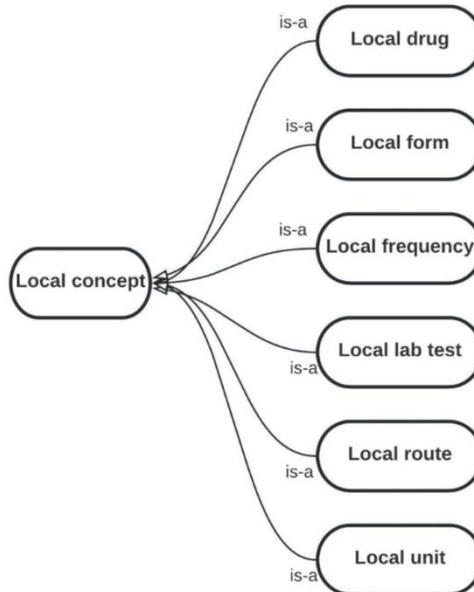


Figure 4. Diagram showing the relationships between classes in the *Local pharmacy* ontology for defining the chronic patient domain. The *Local pharmacy* ontology was designed to represent local concepts from electronic health records and computerized physician order entry. Each local concept is mapped to the corresponding OntoPharma concept.



Medication Regimen Complexity

The MRCI quantifies drug regimen complexity based on dosage form, dosage frequency, and additional instructions.

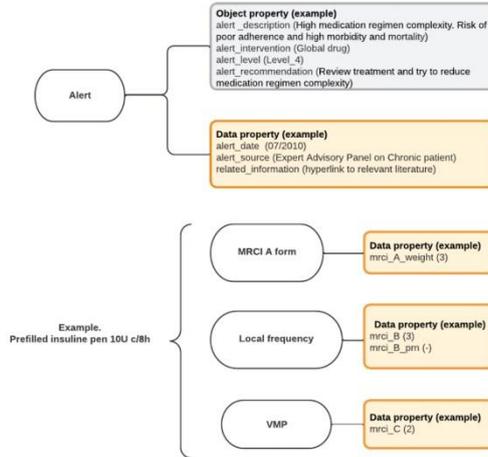
To represent the weighted scores for types of prescribed dosage forms (section A), we first created the concept “MRCI A form” (*DSS* ontology), which comprises 30 subclasses for identifying the possible dosage form and route of administration combinations. To provide the weight for each dosage form and route of administration combination, we introduced the property “mrci A weight.”

To represent the weighted scores for dosage frequency (section B), we introduced the following two attached properties within the class “Local frequency” (*Local pharmacy* ontology): “mrci B,” which provides weights for “scheduled” dosing frequencies, and “mrci B PRN,” which provides weights for “as needed” dosing frequencies.

We identified 231 distinct frequency combinations. Frequency weights were assigned, considering that frequency data also contained indicators that qualify for component C scoring, such as indicators to take medication less often than once per day (eg, once every 48 hours) or indicators to take medication at specific times (before a meal, at bedtime, etc).

To represent the weighted scores for additional administration instructions (section C) related to taking medication with or without food, we introduced 1 attached property (“mrci C”) within the class “Virtual medicinal product (VMP)” (*Drugs* ontology). A virtual medicinal product is an abstract representation of an active medicinal ingredient associated with strength information and a route of administration (eg, “omeprazole 20mg capsule”). We assigned a total of 6257 weights. Figure 5 provides a class diagram to model medication regimen complexity, which is explained with an example.

Figure 5. Class diagram to model medication regimen complexity. Circles represent the classes needed to quantify drug regimen complexity. Squares represent the attached properties (object or data) within each class. An example is given in brackets. MRCI: Medication Regimen Complexity Index; VMP: virtual medicinal product.

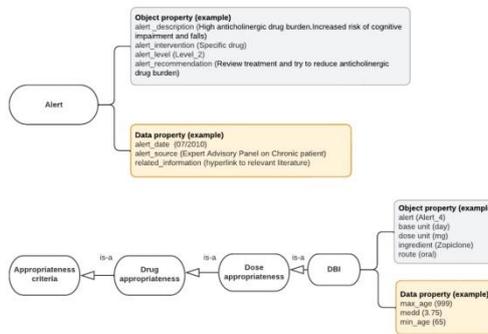


Anticholinergic and Sedative Drug Burden

The OWL concept that was used to enter the data on anticholinergic and sedative drug burden was “DBI” (*DSS* ontology), in reference to the scale used for its calculation. Because the DBI is a dose - related measure of anticholinergic and sedative drug exposure, we created the “DBI” concept as a subclass of the “Dose appropriateness” concept. To provide enough information to calculate the DBI, we introduced the property “medd,” which describes the minimum effective daily dose of each drug.

The “DBI” class contains 164 individuals. Each individual contains the following knowledge: ingredient (eg, alprazolam), route of administration (eg, oral), age range (eg, 65-999 years), minimum effective daily dose (eg, 0.5), unit (eg, mg), base unit (eg, every 24 hours), and alert-related data. *Figure 6* provides a class diagram to model anticholinergic and sedative drug burden, which is explained with an example.

Figure 6. Class diagram to model anticholinergic and sedative drug burden. Circles represent the classes needed to quantify anticholinergic and sedative drug burden. Squares represent the attached properties (object or data) within each class. An example is given in brackets. DBI: Drug Burden Index.



Triggers

The OWL concept that was used to enter the triggers for detecting ADEs in older patients with multiple chronic

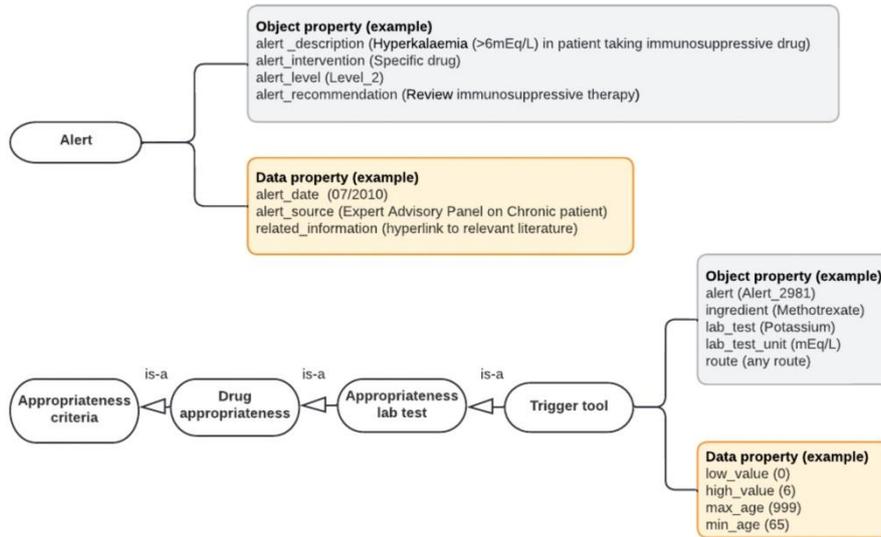
conditions was “Trigger tool” (*DSS* ontology). We created the “Trigger tool” concept as a subclass of the “Appropriateness lab test” concept because we only included triggers based on

abnormal laboratory values. Introducing new properties was not required.

The “Trigger tool” class contains 821 individuals. Each individual contains the following knowledge: ingredient (eg, furosemide), route of administration (eg, parenteral), age

range (eg, 65-999 years), lab test (eg, serum glucose), lab test unit (eg, mg/dL), low value (eg, 0), high value (eg, 110), and alert-related data. Figure 7 provides a class diagram to model triggers for detecting ADEs in patients with multimorbidity, which are explained with an example.

Figure 7. Class diagram to model triggers for detecting adverse drug events in patients with multimorbidity. Circles represent the classes needed to identify triggers of a possible adverse drug event. Squares represent the attached properties (object or data) within each class. An example is given in brackets.



Alerts

In addition to the abovementioned actions, we made changes related to the “Alert” class (*DSS* ontology). The “Alert” class included the information that was displayed when appropriateness criteria were not met. The following fields related to the “Alert” class remained unchanged: alert description, alert recommendation, alert source, alert date (the date when the alert was last updated), and related information (supporting documentation). In addition to the existing instances of the “Alert level” class (“not recommended,” “contraindicated,” or “unallowed prescription”), we created a new one called “risk minimization.” We also introduced a new class—the “Drug intervention” subclass of the “Alert” class (*DSS* ontology). We defined the following two types of drug intervention: “global drug” intervention for when a complete treatment revision is required (eg, high MRCI) and “specific drug” intervention for when a partial treatment revision is required (eg, high DBI).

Knowledge Not Represented Using Ontologies

With regard to medication regimen complexity, we did not represent complexity based on the additional instructions

related to taking multiple units at one time or needing to break or crush a tablet.

The triggers used to identify ADEs can be abnormal laboratory values, the use of certain medications or antidotes, or changes in clinical status that may indicate a possible medication-related harm. We only represented triggers based on abnormal laboratory values.

OntoPharma-Driven Alert Module Adaptation

The OntoPharma-driven alert module works the same as it did in our previous study [22]. Once the patient-specific clinical data are sent from the CPOE system and EHR to the ontologies, local concepts are matched to their equivalent OntoPharma concepts. With regard to the chronic patient domain, we defined the following decision rules.

The MRCI is obtained by summing the scores of the three sections.

The section A score is estimated by considering the dosage form and route of administration combination. Because administering the same dosage form more than once is easier than administering different dosage forms, each dosage form and route of administration combination is counted only once

within a regimen. For example, if a patient’s regimen consists of taking 3 tablets orally, their component A score is 1, not 3.

Section B and C scores are estimated by considering the dosage frequency and the virtual medicinal product prescribed, respectively. The cutoff point selected for triggering an alert (MRCI≥40) was determined by the expert advisory panel, in accordance with the literature.

The total DBI is calculated with the equation $DBI = \sum D/(\delta + D)$, where “D” is the daily dose taken by the individual patient and “δ” is the minimum effective daily dose for that drug. The daily dose taken for each DBI medication is estimated by considering the dose, dose unit, and frequency. We have defined conversion factors for cases where the drug dose unit prescribed is different from the unit dose defined in the ontologies. The minimum effective daily dose is represented in the DSS ontology for each ingredient and route of administration combination. The cutoff point selected for triggering an alert (DBI≥1) was determined by the advisory panel, in accordance with the literature.

To evaluate the presence of triggers for identifying ADEs, we consider the ingredient regardless of the dosage. If a patient has several laboratory values, we consider the most recent values. An alert is triggered when a value is outside of the defined range [33].

Medications prescribed “as needed” were not considered in previous cases.

With regard to the interface, alerts are shown in different colors (red, orange, and yellow) according to their clinical relevance (contraindicated, moderate relevance, and low relevance). We added a new label (blue) to identify alerts aimed at risk minimization. To date, the advisory text contains the generic drug name, a short description of the possible concern, and a recommendation for improving medication appropriateness. The generic drug name is still displayed if the alert requires “specific drug” intervention. In

cases where the alert requires “global drug” intervention, the text “Review total treatment” is displayed. We also included a hyperlink to relevant literature.

Alerts related to the chronic patient domain were defined, such as soft-stop alerts, so that the clinician can decide whether to ignore or accept the alert. To avoid alert fatigue, if an alert is ignored once, it will not be displayed again.

The interface that displays the alerts also includes a link to a user guide and an activity registry that serves as traceability system.

Despite the addition of new use cases, the results show that the response time for generating decision support remains short (within milliseconds), with minimal impact on the user’s workflow.

Implementation of the Version of OntoPharma Containing the Chronic Patient Domain in a Hospital Setting

A total of 107 patients were included. The median age was 86 (IQR 80-90) years, and the majority of patients were women (n=63, 58.9%). The median length of hospital stay was 8 (IQR 5-13) days. Patients had a median of 15 (IQR 11-19) medications.

Of the 107 patients, 96 (89.7%) received at least one alert. OntoPharma generated 364 alerts (mean 3.9, SD 5.3 alerts per patient). Of these, 296 (81.3%) alerts were considered of low relevance, and 68 (18.7%) aimed at risk minimization. Further, 154 (42.3%) alerts were accepted.

Details of the types of alerts and the acceptance rates are included in Table 1. The most frequent alerts were alerts due to high anticholinergic and sedative drug burden (231/364, 63.5%), followed by alerts due to high medication regimen complexity (68/364, 18.7%) and alerts due to the presence of triggers (65/364, 17.8%).

Table 1. Description of the types of alerts generated by OntoPharma and the acceptance rates.

Type of alert	Frequency (N=364), n (%)	Acceptance rate, n (% ^a)
Medication regimen complexity	68 (18.7)	40 (58.8)
Anticholinergic and sedative drug burden	231 (63.5)	84 (36.4)
Triggers	65 (17.8)	30 (46.2)

^aPercentages were calculated by using the numbers in the “Frequency” column as denominators.

Discussion

Principal Results

This paper presents a modeling approach, which was formalized in ontological terms, for defining the chronic patient domain that provides support for improving medication appropriateness in older patients with multimorbidity. The chronic patient domain was built on OntoPharma—an ontology-based CDSS for reducing medication prescribing errors that has already been implemented in a tertiary referral hospital [22].

There are already ontology-based CDSSs that address medication management in patients with chronic conditions [37]. However, to the best of our knowledge, this is the first ontology-based approach that models medication regimen complexity, anticholinergic and sedative drug burden, and triggers for identifying possible adverse events. Farrish and Grando [38] built an ontology to assist with the management of polypharmacy prescriptions for patients with multiple chronic conditions to reduce the overall treatment complexity. Recently, Román-Villarán et al [39] developed an ontology-based CDSS for patients with complex chronic conditions. However, the knowledge sources used were

different from ours, including clinical practice guidelines, the LESS-CHRON (List of Evidence-Based Deprescribing for Chronic Patients) criteria, and the STOPP/START (Screening Tool of Older Persons' Prescriptions and Screening Tool to Alert to Right Treatment) criteria, among others. These ontology approaches for patients with chronic conditions have been validated with patient data from databases. However, it is important to note that they are not implemented in a real environment, unlike our ontology approach. OntoPharma provides rapid and real-time support to improve medication appropriateness in older patients with multimorbidity.

Using ontologies instead of relational databases, which are the predominant choice in current commercial CDSSs, has distinct advantages [40,41]. First, the semantic approach and the use of OWL enable a convenient infrastructure for reuse. Hence, we reused the existing OntoPharma framework, without having to start from scratch. In addition, ontologies are more flexible and efficient in dealing with changes; thus, it was possible to add a new domain to OntoPharma without major complications. We were able to model a complex domain, creating only 6 new classes and 5 new properties. This was possible because the three ontologies (*Drugs*, *DSS*, and *Local pharmacy*) are interconnected (Figure 1), and classes are linked between them through object properties.

To ensure flexibility, scalability, and sustainability, we operated on the most appropriate level of abstraction. To define anticholinergic drug burden and triggers, we considered the ingredient. However, to define weighted scores for additional administration instructions (MRCI section C), we considered the class "Virtual medicinal product (VMP)."

To integrate structured clinical data with clinical knowledge, we reused the mappings previously established in the ontology *Local pharmacy*. It was only necessary to add some new mappings related to laboratory parameters.

End users participated throughout the development of the chronic patient domain in order to ensure usability and gain user acceptance [42,43]. As a result, we introduced some changes in the user interface, such as new clinical relevance levels and a hyperlink to relevant literature. Some proposals for improvement, such as showing the laboratory values next to the alert, have not been implemented yet. Usability may also be influenced by the response time for generating decision support. However, response time has not been modified, showing that OntoPharma is scalable.

Limitations

In terms of evaluation, we have not identified a database-based system for direct comparison with OntoPharma. van der Sijs et al [44] conducted a systematic review, concluding that drug safety alerts are overridden by clinicians in 49% to 96% of cases. Our acceptance rate (154/364, 42.3%) was expected to be better, considering that an expert advisory panel selected the most useful information to improve medication appropriateness in older patients. This may be partly explained by the following

limitations. First, appropriateness criteria were evaluated if patients were older than 65 years. Considering that the older population is heterogeneous, we should also have considered frailty—a known factor indicative of vulnerability to medication-related problems [45]. Second, the alerts with a lower acceptance rate (84/231, 36.4%) were related to the DBI. Interventions for reducing the DBI commonly involve progressive medication deprescribing, which is difficult to realize in a tertiary hospital and would be easier in intermediate care [46]. On the other hand, poor adherence is one of the major consequences of high MRCI scores [23]. In hospitals, the administration of medications is primarily the nurses' responsibility; therefore, clinicians may have not given sufficient importance to MRCI alerts. Acceptance rates might improve in outpatient care. Our research focused primarily on clinician decision-making. The variables analyzed allowed us to identify the scale of potentially inappropriate medications and the usefulness of OntoPharma. However, evaluating OntoPharma's influence on health outcomes is a challenge that we should take up in future.

As mentioned in our previous paper on OntoPharma [22], one limitation of this study is maintaining the evidence and keeping it relevant and up to date [47]. To create individual instances, we extracted the information from papers. Since this was not done via automatic extraction, it was a time-consuming process. With regard to the maintenance, we must assign a complexity weight if there is a new dose form or dosing frequency; these data are not updated frequently. In addition, we must check if new medications have additional administration instructions, are capable of causing anticholinergic adverse effects, or are included in the set of triggers for detecting ADEs in older patients.

Of note, although mapping in this study did not take excessive time, we are aware that manual mapping is a resource-intensive and ongoing process.

We have not represented all of the knowledge from the sources of information. OntoPharma relies on structured data; therefore, we have prioritized representing data that are structured in text format within the EHR. As a result, medication regimen complexity may be underestimated because special instructions are underrepresented. In addition, there are triggers that are different from abnormal laboratory values that are not represented in ontologies. Even though there exist large amounts of health care data, the main challenge to improving results of CDSSs is converting free-text data into structured fields computationally [48].

In future implementations, we will continue to represent complex drug knowledge that is absent in commercial databases. We are currently modeling knowledge for supporting the neonatal population and populations at risk for hepatitis B virus reactivation. To capture clinicians' reasoning processes, we must place a high priority on increasing structured patient data within EHRs.

Other areas for future work are mentioned in our previous OntoPharma paper [22], such as developing a more complex

CDSS that can be applied across the entire treatment process and is not only restricted to the medication prescription process. Finally, we must continue working on customized alerts to avoid alert fatigue [49].

Despite the limitations, we believe that our methods have been successful in modeling knowledge related to the chronic patient domain and that the proposed version of OntoPharma is an enhancement of the previous one. Although optimizing care in older patients is a context-dependent, complex process, we believe that developing an ontology to support the chronic patient domain constitutes a major step toward improving medication appropriateness in a generalizable and reusable way.

Acknowledgments

We thank Central Catalonia Chronicity Research Group (C3RG)-Line of research “Person-Centred Prescription” for providing advice in the conceptualization of the use cases. We especially thank Joan Espauella-Panicot, Daniel Sevilla-Sánchez, and Núria Molist-Brunet.

Conflicts of Interest

None declared.

Multimedia Appendix 1

Medication knowledge concepts that are represented in OntoPharma to define the chronic patient domain. [[DOCX File \(Microsoft Word File\)](#), 23 KB-Multimedia Appendix 1]

Multimedia Appendix 2

Properties and their facets, which are represented in OntoPharma to define the chronic patient domain. [[DOCX File \(Microsoft Word File\)](#), 21 KB-Multimedia Appendix 2]

References

1. Kojima T, Mizokami F, Akishita M. Geriatric management of older patients with multimorbidity. *Geriatr Gerontol Int*. 2020 Dec;20(12):1105-1111. [doi: [10.1111/ggi.14065](#)] [Medline: [33084212](#)]
2. Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995-2010. *BMC Med*. 2015 Apr 7;13:74. [doi: [10.1186/s12916-015-0322-7](#)] [Medline: [25889849](#)]
3. Charlesworth CJ, Smit E, Lee DSH, Alramadhan F, Odden MC. Polypharmacy among adults aged 65 years and older in the United States: 1988-2010. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015 Aug;70(8):989-995. [doi: [10.1093/gerona/glv013](#)] [Medline: [25733718](#)]
4. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf*. 2014 Jan;13(1):57-65. [doi: [10.1517/14740338.2013.827660](#)] [Medline: [24073682](#)]
5. Sehgal V, Bajwa SJS, Sehgal R, Bajaj A, Khaira U, Kresse V. Polypharmacy and potentially inappropriate medication use as the precipitating factor in readmissions to the hospital. *J Family Med Prim Care*. 2013 Apr;2(2):194-199. [doi: [10.4103/2249-4863.117423](#)] [Medline: [24479078](#)]
6. Hedna K, Hakkarainen KM, Gyllensten H, Jönsson AK, Petzold M, Hägg S. Potentially inappropriate prescribing and adverse drug reactions in the elderly: a population-based study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015 Dec;71(12):1525-1533. [doi: [10.1007/s00228-015-1950-8](#)] [Medline: [26407684](#)]
7. Pedrós C, Formiga F, Corbella X, Arnau JM. Adverse drug reactions leading to urgent hospital admission in an elderly population: prevalence and main features. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016 Feb;72(2):219-226. [doi: [10.1007/s00228-015-1974-0](#)] [Medline: [26546335](#)]
8. Marcum ZA, Pugh MJV, Amuan ME, Aspinall SL, Handler SM, Ruby CM, et al. Prevalence of potentially preventable unplanned hospitalizations caused by therapeutic failures and adverse drug withdrawal events among older veterans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012 Aug;67(8):867-874. [doi: [10.1093/gerona/gls001](#)] [Medline: [22389461](#)]
9. Conforti A, Costantini D, Zanetti F, Moretti U, Grezzana M, Leone R. Adverse drug reactions in older patients: an Italian observational prospective hospital study. *Drug Healthc Patient Saf*. 2012;4(1):75-80. [doi: [10.2147/DHPS.S29287](#)] [Medline: [22888275](#)]

10. Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA, et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group. *JAMA*. 1997 Jan 22;277(4):307-311. [doi: [10.1001/jama.1997.03540280045032](https://doi.org/10.1001/jama.1997.03540280045032)] [Medline: [9002493](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9002493/)]
11. González-Bueno J, Espauella-Panicot J. Tailored care in frail patients with multimorbidity: future prospects. *Fam Hosp*. 2021 Sep 2;45(5):221-222. [Medline: [34806579](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34806579/)]
12. Kuperman GJ, Bobb A, Payne TH, Avery AJ, Gandhi TK, Burns G, et al. Medication-related clinical decision support in computerized provider order entry systems: a review. *J Am Med Inform Assoc*. 2007;14(1):29-40. [doi: [10.1197/jamia.M2170](https://doi.org/10.1197/jamia.M2170)] [Medline: [17068355](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17068355/)]
13. Sutton RT, Pincock D, Baumgart DC, Sadowski DC, Fedorak RN, Kroeker KI. An overview of clinical decision support systems: benefits, risks, and strategies for success. *NPJ Digit Med*. 2020 Feb 6;3(1):17. [doi: [10.1038/s41746-020-0221-y](https://doi.org/10.1038/s41746-020-0221-y)] [Medline: [32047862](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32047862/)]
14. Khairat S, Marc D, Crosby W, Al Sanousi A. Reasons for physicians not adopting clinical decision support systems: critical analysis. *JMIR Med Inform*. 2018 Apr 18;6(2):e24. [doi: [10.2196/medinform.8912](https://doi.org/10.2196/medinform.8912)] [Medline: [29669706](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29669706/)]
15. Ancker JS, Edwards A, Nosal S, Hauser D, Mauer E, Kaushal R, et al. Effects of workload, work complexity, and repeated alerts on alert fatigue in a clinical decision support system. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2017 Oct;17(1):36. [doi: [10.1186/s12911-017-0430-8](https://doi.org/10.1186/s12911-017-0430-8)] [Medline: [28395667](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28395667/)]
16. Wright A, McEvoy DS, Aaron S, McCoy AB, Amato MG, Kim H, et al. Structured override reasons for drug-drug interaction alerts in electronic health records. *J Am Med Inform Assoc*. 2019 Oct 1;26(10):934-942. [doi: [10.1093/jamia/ocz033](https://doi.org/10.1093/jamia/ocz033)] [Medline: [31329891](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31329891/)]
17. Gruber TR. A translation approach to portable ontology specifications. *Knowl Acquis*. 1993 Jun;5(2):199-220. [doi: [10.1006/knac.1993.1008](https://doi.org/10.1006/knac.1993.1008)]
18. Uschold M, Gruninger M. Ontologies: principles, methods and applications. *Knowl Eng Rev*. 1996 Jun;11(2):93-136. [doi: [10.1017/S0269888900007797](https://doi.org/10.1017/S0269888900007797)]
19. Bodenreider O, Stevens R. Bio-ontologies: current trends and future directions. *Brief Bioinform*. 2006 Sep;7(3):256-274. [doi: [10.1093/bib/bbl027](https://doi.org/10.1093/bib/bbl027)] [Medline: [16899495](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16899495/)]
20. Haendel MA, Chute CG, Robinson PN. Classification, ontology, and precision medicine. *N Engl J Med*. 2018 Nov;379(15):1452-1462. [doi: [10.1056/NEJMr1615014](https://doi.org/10.1056/NEJMr1615014)] [Medline: [30304648](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30304648/)]
21. Musen MA. Scalable software architectures for decision support. *Methods Inf Med*. 1999 Dec;38(4-5):229-238. [doi: [10.1055/s-0038-1634422](https://doi.org/10.1055/s-0038-1634422)] [Medline: [10805007](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10805007/)]
22. Calvo-Cidoncha E, Camacho-Hernando C, Feu F, Pastor-Duran X, Codina-Jané C, Lozano-Rubí R. OntoPharma: ontology based clinical decision support system to reduce medication prescribing errors. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2022 Oct;22(1):238. [doi: [10.1186/s12911-022-01979-3](https://doi.org/10.1186/s12911-022-01979-3)] [Medline: [36088328](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36088328/)]
23. Ingersoll KS, Cohen J. The impact of medication regimen factors on adherence to chronic treatment: a review of literature. *J Behav Med*. 2008 Jun;31(3):213-224. [doi: [10.1007/s10865-007-9147-y](https://doi.org/10.1007/s10865-007-9147-y)] [Medline: [18202907](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18202907/)]
24. Mansur N, Weiss A, Beloosesky Y. Looking beyond polypharmacy: quantification of medication regimen complexity in the elderly. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2012 Aug;10(4):223-229. [doi: [10.1016/j.amjopharm.2012.06.002](https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2012.06.002)] [Medline: [22749668](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22749668/)]
25. George J, Phun YT, Bailey MJ, Kong DCM, Stewart K. Development validation of the medication regimen complexity index. *Ann Pharmacother*. 2004 Sep;38(9):1369-1376. [doi: [10.1345/aph.1D479](https://doi.org/10.1345/aph.1D479)] [Medline: [15266038](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15266038/)]
26. de la Fuente JS, Diaz AS, Cañamares-Orbis I, Ramila E, Izquierdo-García E, Esteban C, et al. Cross-cultural adaptation and validation of the medication regimen complexity index adapted to Spanish. *Ann Pharmacother*. 2016 Nov;50(11):918-925. [doi: [10.1177/1060028016656385](https://doi.org/10.1177/1060028016656385)] [Medline: [27371950](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27371950/)]
27. Tune LE. Anticholinergic effects of medication in elderly patients. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 21:11-14. [Medline: [11584981](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11584981/)]
28. Fox C, Richardson K, Maidment ID, Savva GM, Matthews FE, Smithard D, et al. Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the older population: the medical research Council cognitive function and ageing study. *J Am Geriatr Soc*. 2011 Aug;59(8):1477-1483. [doi: [10.1111/j.1532-5415.2011.03491.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03491.x)] [Medline: [21707557](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21707557/)]
29. Villalba-Moreno AM, Alfaro-Lara ER, Pérez-Guerrero MC, Nieto-Martín MD, Santos-Ramos B. Systematic review on the use of anticholinergic scales in poly pathological patients. *Arch Gerontol Geriatr*. 2016;62:1-8. [doi: [10.1016/j.archger.2015.10.002](https://doi.org/10.1016/j.archger.2015.10.002)] [Medline: [26518612](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26518612/)]
30. Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, Cao Y, Ling SM, Windham BG, et al. A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. *Arch Intern Med*. 2007 Apr 23;167(8):781-787. [doi: [10.1001/archinte.167.8.781](https://doi.org/10.1001/archinte.167.8.781)] [Medline: [17452540](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17452540/)]

31. Byrne CJ, Walsh C, Cahir C, Ryan C, Williams DJ, Bennett K. Anticholinergic and sedative drug burden in community-dwelling older people: a national database study. *BMJ Open*. 2018 Jul 6;8(7):e022500. [doi: [10.1136/bmjopen-2018-022500](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022500)] [Medline: [29982221](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29982221/)]
32. Griffin FA, Resar RK. Institute for Healthcare improvement. IHI global trigger tool for measuring adverse events (second edition). 2009. URL: <https://www.ihf.org/resources/Pages/IHIWhitePapers/IHIGlobalTriggerToolWhitePaper.aspx> [Accessed 2023-01-17]
33. Guzmán MDT, Banqueri MG, Otero MJ, Lara ERA, Lagranja PC, Ramos BS. Development of a trigger tool to identify adverse drug events in elderly patients with multimorbidity. *J Patient Saf*. 2021 Sep 1;17(6):e475-e482. [doi: [10.1097/PTS.0000000000000389](https://doi.org/10.1097/PTS.0000000000000389)] [Medline: [28617720](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28617720/)]
34. Deborah L, van Harmelen F. W3C. OWL Web Ontology Language overview. 2004. URL: <https://www.w3.org/TR/owl-features/> [Accessed 2023-01-17]
35. Knublauch H, Fergerson RW, Noy NF, Musen MA. The Protégé OWL Plugin: an open development environment for semantic web applications. Presented at: Third International Semantic Web Conference; November 7–11, 2004; Hiroshima, Japan 229-243. [doi: [10.1007/b102467](https://doi.org/10.1007/b102467)]
36. Sheeba T, Krishnan R. Semantic retrieval based on SPARQL and SWRL for learner profile. *Int J Appl Eng Res*. 2015;10(14):34549-34554.
37. Dissanayake PI, Colicchio TK, Cimino JJ. Using clinical reasoning ontologies to make smarter clinical decision support systems: a systematic review and data synthesis. *J Am Med Inform Assoc*. 2020 Jan 1;27(1):159-174. [doi: [10.1093/jamia/ocz169](https://doi.org/10.1093/jamia/ocz169)] [Medline: [31592534](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31592534/)]
38. Farrish S, Grand A. Ontological approach to reduce complexity in polypharmacy. *AMIA Annu Symp Proc*. 2013 Nov 16;2013:398-407. [Medline: [24551346](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24551346/)]
39. Román-Villarán E, Alvarez-Romero C, Martínez-García A, Escobar-Rodríguez GA, García-Lozano MJ, Barón-Franco B, et al. A personalized ontology-based decision support system for complex chronic patients: retrospective observational study. *JMIR Form Res*. 2022 Aug 2;6(8):e27990. [doi: [10.2196/27990](https://doi.org/10.2196/27990)] [Medline: [35916719](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35916719/)]
40. Martínez-Cruz C, Blanco IJ, Vila MA. Ontologies versus relational databases: are they so different? A comparison. *Artif Intell Rev*. 2012 Dec;38(4):271-290. [doi: [10.1007/s10462-011-9251-9](https://doi.org/10.1007/s10462-011-9251-9)]
41. Uschold M. Ontology and database schema: what's the difference. *Appl Ontol*. 2015;10(3-4):243-258. [doi: [10.3233/AO-150158](https://doi.org/10.3233/AO-150158)]
42. Baysari MT, Zheng WY, Van Dort B, Reid-Anderson H, Gronski M, Kenny E. A late attempt to involve end users in the design of medication-related alerts: survey study. *J Med Internet Res*. 2020 Mar 13;22(3):e14855. [doi: [10.2196/14855](https://doi.org/10.2196/14855)] [Medline: [32167479](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32167479/)]
43. Miller K, Mosby D, Capan M, Kowalski R, Ratwani R, Noaiseh Y, et al. Interface, information, interaction: a narrative review of design and functional requirements for clinical decision support. *J Am Med Inform Assoc*. 2018 May 1;25(5):585-592. [doi: [10.1093/jamia/ocx118](https://doi.org/10.1093/jamia/ocx118)] [Medline: [29126196](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29126196/)]
44. van der Sijs H, Aarts J, Vulto A, Berg M. Overriding of drug safety alerts in computerized physician order entry. *J Am Med Inform Assoc*. 2006;13(2):138-147. [doi: [10.1197/jamia.M1809](https://doi.org/10.1197/jamia.M1809)] [Medline: [16357358](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16357358/)]
45. Nguyen QD, Wu C, Odden MC, Kim DH. Multimorbidity patterns, frailty, and survival in community-dwelling older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019 Jul 12;74(8):1265-1270. [doi: [10.1093/geron/gly205](https://doi.org/10.1093/geron/gly205)] [Medline: [30169580](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30169580/)]
46. González-Bueno J, Sevilla-Sánchez D, Puigoriol-Juventeny E, Molist-Brunet N, Codina-Jané C, Espauella-Panicot J. Improving medication adherence and effective prescribing through a patient-centered prescription model in patients with multimorbidity. *Eur J Clin Pharmacol*. 2022 Jan;78(1):127-137. [doi: [10.1007/s00228-021-03207-9](https://doi.org/10.1007/s00228-021-03207-9)] [Medline: [34448906](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34448906/)]
47. Sim I, Gorman P, Greenes RA, Haynes RB, Kaplan B, Lehmann H, et al. Clinical decision support systems for the practice of evidence-based medicine. *J Am Med Inform Assoc*. 2001;8(6):527-534. [doi: [10.1136/jamia.2001.0080527](https://doi.org/10.1136/jamia.2001.0080527)] [Medline: [11687560](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11687560/)]
48. Burger G, Abu-Hanna A, de Keizer N, Cornet R. Natural language processing in pathology: a scoping review. *J Clin Pathol*. 2016 Jul 22;71(7):2038-2043. [doi: [10.1136/jclinpath-2016-203872](https://doi.org/10.1136/jclinpath-2016-203872)] [Medline: [27451435](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27451435/)]
49. Eppenga WL, Derijks HJ, Conemans JMH, Hermens W, Wensing M, De Smet PAGM. Comparison of a basic and an advanced pharmacotherapy-related clinical decision support system in a hospital care setting in the Netherlands. *J Am Med Inform Assoc*. 2012;19(1):66-71. [doi: [10.1136/amiainl-2011-000360](https://doi.org/10.1136/amiainl-2011-000360)] [Medline: [21890873](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21890873/)]

Abbreviations

- ADE:** adverse drug event
- C3RG:** Central Catalonia Chronicity Research Group
- CDSS:** clinical decision support system
- CPOE:** computerized physician order entry

DBI: Drug Burden Index
DSS: Decision support system
EHR: electronic health record
LESS-CHRON: List of Evidence-Based Deprescribing for Chronic Patients
MRCI: Medication Regimen Complexity Index
MRCI-E: Spanish Medication Regimen Complexity Index
OWL: Web Ontology Language
STOPP/START: Screening Tool of Older Persons' Prescriptions and Screening Tool to Alert to Right Treatment

Edited by Caroline Perrin; peer-reviewed by James Cimino, Talia Salzmann, Veena Gadicherla; submitted 20.01.2023; final revised version received 30.03.2023; accepted 03.04.2023; published 10.07.2023

Please cite as:

Calvo-Cidoncha E, Verdinelli J, González-Bueno J, López-Soto A, Camacho Hernando C, Pastor-Duran X, Codina-Jané C, Lozano-Rubí R

An Ontology-Based Approach to Improving Medication Appropriateness in Older Patients: Algorithm Development and Validation Study

JMIR Med Inform 2023;11:e45850

URL: <https://medinform.jmir.org/2023/1/e45850>

doi: [10.2196/45850](https://doi.org/10.2196/45850)

© Elena Calvo-Cidoncha, Julián Verdinelli, Javier González-Bueno, Alfonso López-Soto, Concepción Camacho Hernando, Xavier Pastor-Duran, Carles Codina-Jané, Raimundo Lozano-Rubí. Originally published in JMIR Medical Informatics (<https://medinform.jmir.org>), 10.07.2023. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work, first published in JMIR Medical Informatics, is properly cited. The complete bibliographic information, a link to the original publication on <https://medinform.jmir.org/>, as well as this copyright and license information must be included.

