



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

## Seguridad del paciente: estudio de factores para su consecución

Carlos de Figueiredo Escribá

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) i a través del Dipòsit Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://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](http://www.tdx.cat)) y a través del Repositorio Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://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](http://www.tdx.cat)) service and by the UB Digital Repository ([diposit.ub.edu](http://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.

# 1.- INTRODUCCIÓN

Los errores están unidos a la historia del ser humano. El error humano es una realidad indeseable a la que el ser humano se debe enfrentar a diario en cada una de las actividades que acomete. Pertenece al propio proceso de aprendizaje (Peters y Peters, 2006). De hecho, resulta evidente que a través del error aprendemos. El error, desde el comienzo de la humanidad, es un importante sistema de aprendizaje para nuestra especie, y, de esta forma, se puede considerar que tenemos que cometer errores para, utilizando la experiencia de los mismos, aprender (Glendon et al., 2006).

El ámbito de la salud y del cuidado de la misma es parte de las múltiples actividades que día a día desarrolla el ser humano y, como no podía ser de otra manera, también está afectado por la comisión de errores. Al estar el cuidado de nuestros semejantes presente en la especie humana desde sus comienzos, la comisión de errores en este campo es tan antiguo como el propio ser humano. Sirva como ejemplo la aplicación indiscriminada de sangrías por los galenistas. Mientras que Galeno (130-210 d.C.) era consciente de que ésta práctica debía aplicarse con prudencia por sus posibles consecuencias, sus seguidores la aplicaron sin medida provocando, en algunos casos, daños irreparables a los enfermos que trataron (Esteva de Sagrera, 2005).

Fue Theophrastus Philippus Aureolus Bombastus von Hohenheim, más conocido como Paracelso (1493-1541 d.C.), quien acuñó la famosa frase *“nada es veneno, todo es veneno: la diferencia está en la dosis”* (Esteva de Sagrera, 2005). De la misma se puede inferir lo sencillo que puede resultar cometer un error en el cuidado del enfermo al administrarle un medicamento. Y que un error en la sustancia o en la dosis de la sustancia correcta puede tener consecuencias no deseadas.

Con la llegada de la industrialización en el siglo XIX se empezaron a implementar modos de actuación que ayudasen a evitar y reducir errores en los procesos industriales, al igual que comenzaron a conocerse errores que se cometían en ámbito de la medicina y del personal médico, pero se comprendía que los nobles objetivos perseguidos hacían perdonables y aceptables dichos errores (Peters y Peters, 2007). Baste mencionar el éxito que se obtuvo con la introducción de la anestesia en los procedimientos quirúrgicos tras el uso del éter por Robert Liston, que llevó al incremento de las intervenciones quirúrgicas con un inmediato aumento de las muertes postoperatorias por infecciones iatrogénicas. Sólo el esfuerzo de Joseph Lister en la búsqueda, durante años, de la naturaleza de la infección postquirúrgica permitió llegar a la solución (Robinson y Toledo, 2012; Worboys, 2013).

No fue hasta un siglo más tarde, el último cuarto del siglo XX, cuando se empezó a tomar conciencia de los errores de medicación y de su impacto en la vida de los pacientes y en la sociedad. Se comenzaron a implementar programas con la intención de compartir experiencias en este campo entre los diferentes profesionales sanitarios para poder mejorar la seguridad del paciente evitando, en la medida de lo posible, causarle daño (Cohen, 1999). Así surge el *Institute for Safe Medication Practices* (ISMP) que desde 1975

trabaja en la prevención de los errores de medicación intentando comprender cómo se producen y educando al personal sanitario para minimizarlos. Entre los objetivos del ISMP está además la divulgación de la información sobre seguridad y herramientas de reducción de riesgos, así como la colaboración con otras organizaciones volcadas en la seguridad del paciente (Institute for safe Medication Practices (ISMP), 2018a). De este modo se llegó a la colaboración del ISMP con la *United States Pharmacopeia* (USP) lo que condujo a la creación del *USP-ISMP Medication Errors Reporting Program* (MERP).

Numerosos fueron los programas de comunicación obligatoria y voluntaria, como por ejemplo la *Safe Medical Devices Act* firmada el 29 de noviembre de 1990 por George Bush con el objetivo de aprender sobre los acontecimientos adversos que podía causar el uso incorrecto de los equipos médicos (Alder, 1993). Sin embargo, no siempre se tuvo éxito en la comunicación de este tipo de situaciones por parte de los que las han cometido. Tampoco se aplicaron las correspondientes medidas correctoras, a menos que se hubiesen producido un número significativo de errores que hubiesen derivado en lesión para el paciente. Todo ello se debió en parte a medidas punitivas que derivaban en la sanción del personal o del centro sanitario (Díaz et al., 2001).

Los anteriores trabajos y el fracaso de los sistemas de comunicación que se habían producido hasta la fecha llevaron a la creación en 1993 del programa MedWatch, bajo la dirección del comisario David Kessler, un programa de identificación, evaluación y comunicación de acontecimientos adversos debidos al uso de medicamentos y material sanitario implementado por la *Food and Drug Administration* (FDA) Marks, 2009). El objetivo era colaborar para maximizar el valor de los informes procedentes de los programas de notificación de errores (Cohen, 2006).

A lo largo de los años 90 se hicieron públicos por diferentes medios, tal y como se muestra en la Figura 1, lo que entonces se denominaron errores médicos y sus consecuencias, lo que llevó a la toma de conciencia sobre el problema a nivel social (Cohen, 2006). Esto condujo a que la opinión pública tomase conciencia del problema y se produjo la presión necesaria para que se trabajase e investigase en el campo de la seguridad del paciente en EEUU a través del *Institute of Medicine* (IOM), cuyos primeros resultados fueron publicados a través del informe *To Err is Human: Building a Safer Health System* (Kohn et al., 1999). Este informe puso en evidencia que los casos que aparecían en los titulares de los medios de comunicación eran solo la punta del iceberg que suponía el problema, no resultando el único informe en este sentido (UK National Health Service, 2001).

En dos estudios diferentes en realizados en Colorado y Utah y en Nueva York se determinó que en el 2,9% y el 3,7% de las hospitalizaciones se producían eventos adversos (daño debido a una intervención médica) respectivamente. Igualmente, un 6,6% y un 13,6% de estos eventos adversos, según cada informe, produjeron la muerte del paciente. Al extrapolar estas cifras al total de los 33,6 millones de hospitalizaciones que tuvieron lugar en EEUU en 1997 se llegó a que los muertos al año por errores médicos en EEUU estarían en el orden de 44.000 según el informe de Colorado y Utah, y hasta 98.000 según el realizado en Nueva York (Kohn et al., 1999). El coste económico se cifró entre 17 y 29 000 millones de dólares americanos al año.

La misma publicación avisaba de algo evidente, estas cifras sólo se correspondían con lo que podía estar ocurriendo en los hospitales de EEUU, no se consideraban posibles problemas a nivel de atención primaria, cirugía ambulatoria, pero tampoco en farmacias comunitarias o en los domicilios de los enfermos, entre otras posibilidades. Se explicitaba, por lo tanto, que además de los errores que se pudieran producir en la industria, éstos se podían producir en la prescripción, dispensación, y administración de los medicamentos, lo que resulta ser la toda la cadena sanitaria.

The image is a screenshot of a CNN news article from November 30, 1999. The article is titled "Medical errors kill tens of thousands annually, panel says". The date is November 30, 1999, and it was posted at 12:20 a.m. EST (0520 GMT). The article is categorized under "HEALTH" and "MEDICAL ERRORS". The main text states: "WASHINGTON (CNN) -- More people die each year in the United States from medical errors than from highway accidents, breast cancer or AIDS, a federal advisory panel reported Monday." There is a photo of an anesthesiologist in an operating room. The caption for the photo reads: "Anesthesiologists made their field safer by getting manufacturers to standardize equipment". The article also includes a section "In this story:" with sub-points: "Most errors involve medication" and "Suggested laws would require reporting errors". There is a "RELATED STORIES, SITES" link with a downward arrow. The CNN logo is in the top left corner, and the "with WebMD.com" logo is in the top right corner. The left sidebar contains a navigation menu with categories like MAIN PAGE, WORLD, U.S., LOCAL, POLITICS, WEATHER, BUSINESS, SPORTS, TECHNOLOGY, SPACE, HEALTH, AIDS, Aging, Alternative, Cancer, Children, Diet & Fitness, Men, Women, ENTERTAINMENT, BOOKS, TRAVEL, FOOD, ARTS & STYLE, NATURE, IN-DEPTH, and ANALYSIS.

Figura 1.- Noticia aparecida en la CNN sobre las consecuencias de los entonces conocidos como errores médicos (<https://edition.cnn.com/>, 1999)

En la Figura 2 se muestran las diferentes causas de muerte en EEUU según un estudio realizado por la Johns Hopkins University (Cha, 2016). Se puede observar que los llamados errores médicos resultan ser la tercera causa de muerte en EEUU. Dentro de este tipo de errores se encuentran los Errores de Medicación (EM), cifrándose en 7 000 las muertes anuales de americanos debidas a este tipo de errores. Como dato baste señalar que en aquellos momentos 6 000 americanos morían al año por daños que sufrían en su puesto de trabajo (Kohn et al., 1999).

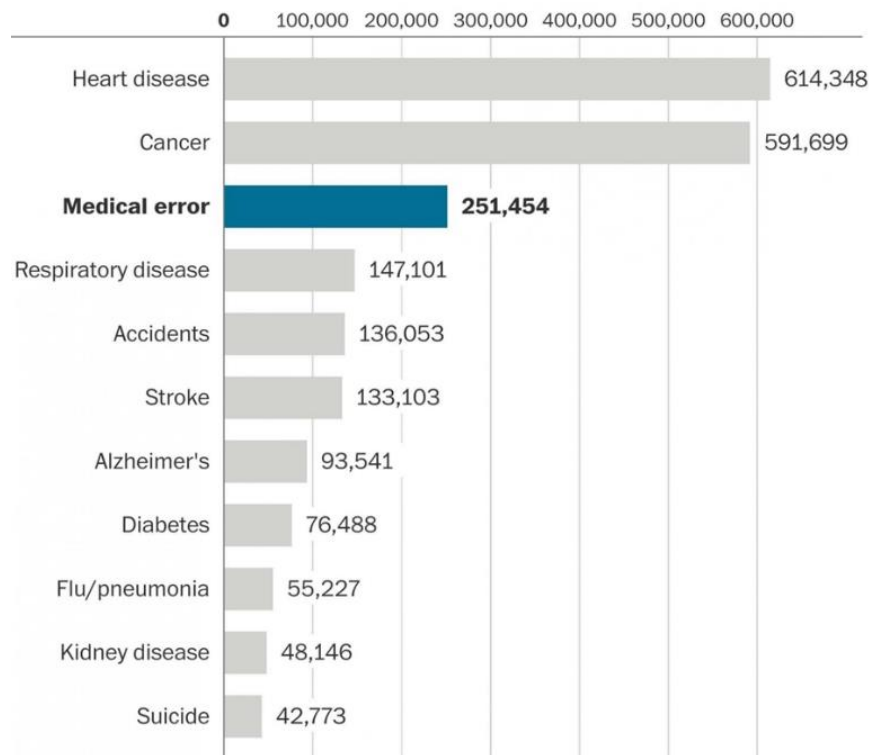


Figura 2.- Estadística de muertes por diferentes causas en EEUU (Cha, 2016).

A partir del informe de Kohn (1999), la comunidad científica del área de salud tomó conciencia de los problemas que se estaban produciendo provocados por los EM, que afectaban a todos los eslabones de la cadena terapéutica y se desarrollaron trabajos que cristalizaron en lo que hoy en día se podrían considerar los cimientos que supusieron el posterior desarrollo de múltiples enfoques para mejorar la asistencia sanitaria y la seguridad de los pacientes (Aronson, 2004; Collier, 2014; Institute for safe Medication Practices (ISMP), 2018b; Kuo et al., 2013). En definitiva estas iniciativas buscaban mejorar la seguridad de los pacientes además de reducir el impacto económico que tienen los EM en la factura sanitaria (Hicks et al., 2008; Joint Commission of Accreditation of Healthcare Organizations, 2005).

Durante la 55ª Asamblea de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que tuvo lugar en Ginebra en mayo de 2002 se puso de manifiesto que en los hospitales de Reino Unido el 25% de los eventos adversos prevenibles se producían por errores de medicación (Organización Mundial de la Salud, 2002). Anteriormente durante la 109ª reunión del Consejo Ejecutivo se evidenció a través de un estudio realizado en Harvard que un 4% de los pacientes hospitalizados sufre algún tipo de daño, el 70% de los eventos adversos provocaba incapacidad temporal y un 14% la muerte del paciente; en Reino Unido un 10% de las hospitalizaciones producían eventos adversos. Además, se valoraron los costes económicos y financieros de este tipo de errores; como ejemplo baste señalar que solo en EEUU se cifraban en 29 000 millones de US\$ al año. También se hacía mención de que en los países en desarrollo la situación era evidentemente peor. Sobre dónde se producían esos eventos adversos se explicitaba que, si bien la información de

la que se disponía era la de los producidos en los hospitales, estos eventos se producían en todos los puntos del sistema sanitario, como servicios de atención primaria, consultas médicas, clínicas privadas, farmacias comunitarias, e incluso domicilios particulares (Organización Mundial de la Salud. Consejo Ejecutivo, 2002).

Por otra parte, a raíz de los trabajos desarrollados por Leape y Berwick (2005) que concluían que los avances en el campo de los EM después de cinco años resultaban desesperantemente lentos, el IOM publica en julio de 2006 un nuevo informe (Institute of Medicine, 2006). En este informe se puso de manifiesto que cada semana cuatro de cada cinco americanos tomaban algún tipo de medicación, ya fuera por prescripción médica, por indicación farmacéutica o automedicación, o ya supusiera la ingesta de alguna vitamina o mineral. Al menos uno de cada cuatro casos en los que se producía daño al paciente con la toma de estos productos eran prevenibles y se invitaba a establecer de un modo continuo sistemas que ayudasen a determinar qué provocaban los errores e implementar sistemas que ayudasen a evitarlos.

En España el entonces Ministerio de Sanidad y Consumo presentó, a lo largo del siglo actual, una serie de informes sobre la seguridad del Sistema Nacional de Salud. El primero de ellos fue el Estudio Nacional sobre los Efectos Adversos ligados a la Hospitalización, Informe ENEAS, (Ministerio de Sanidad y Consumo, 2006). En el mismo se puso de manifiesto que un 34,8% de los efectos adversos en el periodo de pre-hospitalización se debía al uso de medicamentos. En el proceso de ingreso el peso del uso de medicamentos fue de un 29,8%. Al final el informe concluye que el uso de los medicamentos era la primera causa de eventos adversos en el entorno hospitalario estando presentes en el 28,7% de éstos. Otro punto importante en el informe es que el 42,8% de los eventos adversos fueron evitables, es decir se debieron a errores.

Años más tarde en 2008 el mismo Ministerio desarrolló otro informe, el Estudio sobre la seguridad de los pacientes en atención primaria de salud, estudio APEAS, (Ministerio de Sanidad y Consumo, 2008). En el mismo se evidencia que en el 48,2% de los eventos adversos la medicación estaba en la causa, siendo el 59,1% de ellos evitables (Sánchez-Muñoz et al., 2012).

En un estudio posterior, realizado en la Comunidad de Madrid y que abarcó el periodo 2008-2009, se señala que el 62% de los EM se produjeron en el ámbito extrahospitalario. Destaca el hecho de que se analizó en qué punto se produjeron estos EM, siendo en la prescripción un 56,92%, en la dispensación el 16,06%, en la administración por profesionales sanitarios el 8,35% y por el paciente el 6,51% (Taravilla-Cerdán et al., 2011). En este mismo estudio se informa de que tanto en la dispensación como en la administración por personal sanitario, la causa más importante de error fue la presentación del medicamento, que dio lugar a confusión en un 34,9% y 31,9% de los errores respectivamente. Un estudio en pediatría más reciente informa de que en el 44% de los incidentes detectados en la unidad de cuidados intensivos estuvieron relacionados con el uso de medicamentos (Arriaga Redondo et al., 2017).

Toda esta información recabada por diferentes organismos nacionales e internacionales pone en evidencia que el uso de la medicación está en la génesis de un importante

número de eventos adversos producidos en los diferentes procesos del cuidado de la salud. Así mismo se evidencia que muchos de estos eventos se pueden evitar.

Sin embargo, no todos los procesos negativos que se pueden derivar del uso de medicamento son iguales. Existen dentro de éstos particularidades que obligan a establecer desde los organismos oficiales una terminología que ayude a clasificarlos para una mejor comprensión del problema y más apropiado abordaje del mismo. Así, podemos definir los siguientes términos:

**Incidente relacionado con la medicación:** Éste término engloba todos los accidentes, problemas o sucesos, inesperados o no deseados que se producen por error o no durante los procesos de utilización de los medicamentos y que pueden o no causar daño al paciente (Otero y Domínguez-Gil, 2000).

**Acontecimientos Adversos por Medicamentos (AAM):** Cualquier daño grave o leve causado por el uso terapéutico, incluyendo la falta de uso, de un medicamento (Otero y Domínguez-Gil, 2000; Lozano, 2009).

Anteriormente se ha utilizado el término evento adverso, que es sinónimo de éste, la diferencia viene dada por la traducción del término inglés *event* a evento. Ambos términos evento adverso o acontecimiento adverso son correctos y sinónimos utilizados indistintamente en la literatura.

Dentro de los AAM se pueden diferenciar diversos tipos según sus características. Se debe diferenciar entre aquellos que son prevenibles y los que no se pueden prevenir.

Aquellos que son prevenibles se han producido por un error o fallo del sistema dentro de los cuales se pueden distinguir tres categorías: el error producido por la práctica médica, el producido por algún otro actor del sistema sanitario, o el fallo del sistema. Esta diferenciación se debe a que aunque parece claro que los errores son producidos en síntesis por fallos del sistema, son percibidos por los pacientes y cuidadores como acontecimientos personales (AHRQ Patient Safety Network, 2006).

Dentro de esta categoría se incluyen los **Errores de Medicación (EM)**, que se definen como fallos no intencionados en el proceso de prescripción, dispensación o administración de un medicamento bajo el control del profesional sanitario o del ciudadano que consume el medicamento (Real Decreto 577/2013, 2013). Se debe resaltar que los EM son incidentes prevenibles que pueden causar daño al paciente o dar lugar a una utilización inapropiada de los medicamentos cuando estos están bajo el control de los profesionales sanitarios o del paciente o consumidor (Lozano, 2009).

Por su parte el *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* (NCCMERP), define los EM de la siguiente forma: cualquier incidente prevenible que puede causar daño al paciente o dar lugar a una utilización inapropiada de la medicación cuando esta está bajo el control del profesional sanitario, el paciente o el 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 (NCCMERP, 2000).

Dentro de estos EM se pueden diferenciar entre aquellos que causan daño al paciente, **Errores de Medicación con Daño**, aquellos que no llegan a causar daño pero que tienen potencial para haberlo causado, **Acontecimientos Adversos Potenciales**, o aquellos que no directamente no causan daño en el paciente, **Errores de Medicación Banales**.

**Reacción Adversa a Medicamentos (RAM):** en 1972 la OMS la define como “cualquier efecto perjudicial o indeseado que se presente tras la administración de las dosis normalmente utilizadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad (Laredo, 1994). Una RAM se define en la legislación española como cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento (Real Decreto 1090/2015, 2015).

Igualmente, se define lo que es una **Reacción Adversa Grave** como cualquier reacción adversa que ocasione la muerte, pueda poner en peligro la vida, exija la hospitalización del paciente o la prolongación de una hospitalización ya existente, ocasione una discapacidad o invalidez significativa o persistente, o constituya una anomalía congénita o defecto de nacimiento, y lo que es una **Reacción Adversa Inesperada** como aquella reacción adversa cuya naturaleza, gravedad o consecuencias no sean coherentes con la información descrita en la ficha técnica del medicamento (Real Decreto 1090/2015, 2015).

En la Figura 3 se presenta la relación entre los diferentes términos presentados para una diferenciación de tipos (Otero y Domínguez-Gil, 2000).

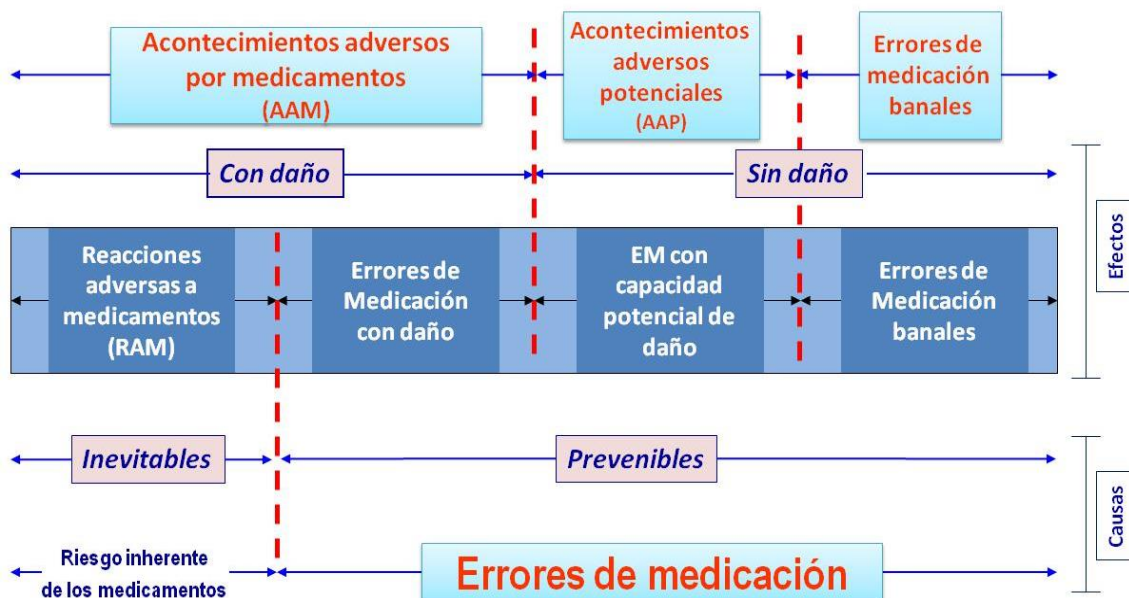


Figura 3.- Relación entre AAM, RAM, y EM (modificada de Otero y Domínguez-Gil, 2000; Lozano, 2009).



Se ha presentado el EM como fallo del sistema, pero se ha introducido la percepción del paciente y del cuidador, que perciben este como un hecho personal. Este elemento es importante en la medida que fue uno de los puntos claves en la génesis del estudio de los EM. Cohen en su publicación *Medication Errors* defiende que casi nunca los EM se producen por un fallo único de un elemento sino como consecuencia de una serie de fallos latentes del sistema, con el concurso de errores activos de personal individual. La unión de toda esta cadena de errores deriva en la comisión de un EM que puede llegar a causar daño o no al paciente (Cohen, 2006). Fue precisamente el estudio del caso de *las enfermeras de Denver* el que permitió a Cohen presentar lo que luego se popularizó como el modelo del *queso suizo*, del que se muestra un ejemplo en la Figura 4. Este famoso incidente se produjo en Denver en octubre de 1996 produciéndose la muerte de un niño en la unidad de neonatología un hospital de esta localidad. El estudio e investigación de los hechos demostró que no fue provocado por la negligencia del equipo de enfermería si no por una cadena de errores en el sistema que se fueron concatenando hasta llegar a desencadenar el deceso del paciente (Cohen, 1999).

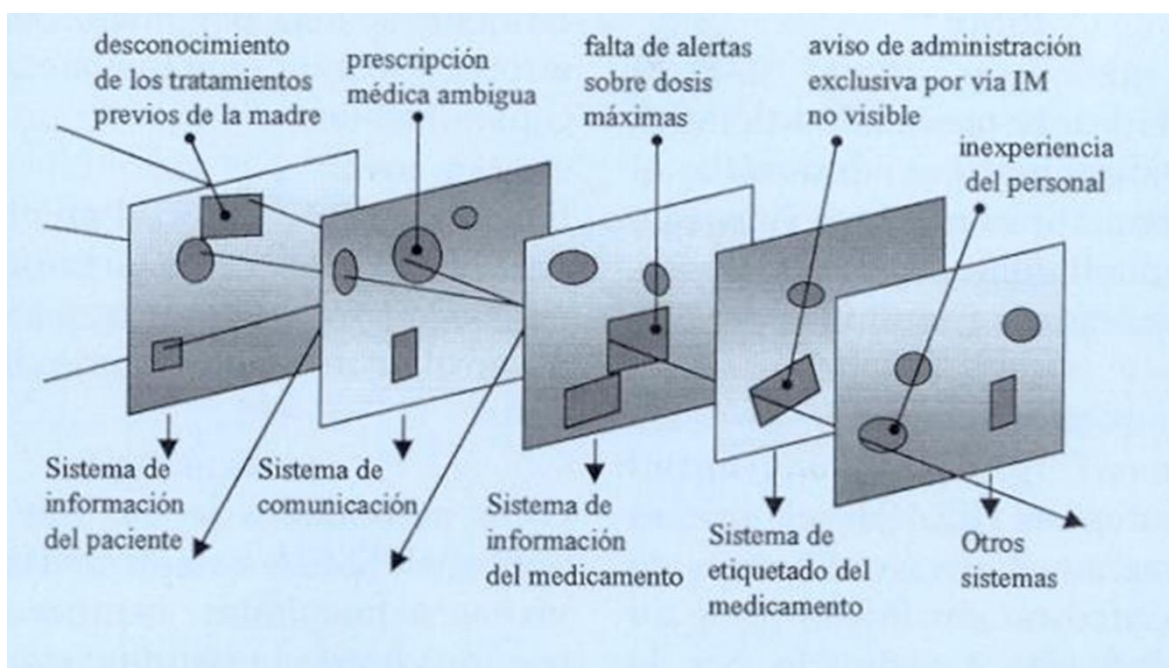


Figura 4.- Caso de las enfermeras de Denver: modelo del queso suizo (Cohen, 1999).

Los trabajos que se fueron desarrollando en el campo del estudio, identificación y prevención de los EM con el objetivo último de mejorar la seguridad del paciente derivaron, como se verá más adelante, en propuestas tendentes a minimizar la comisión de estos errores. Entre los trabajos que se identificaron como prioritarios estuvo la creación de una taxonomía de los EM, es decir, la clasificación desde diferentes puntos de vista de los EM, en qué punto se producen, qué los causa o qué efectos pueden llegar a producir en el paciente, entre otras clasificaciones.

Ya en 1993 la *American Society of Hospital Pharmacists* (ASHP) comenzó a recorrer este camino, y estableció una de las primeras clasificaciones por tipo de EM de la que luego partirían múltiples estudios taxonómicos. Esta Sociedad estableció los siguientes tipos de EM (American Society of Hospital Pharmacists, 1993):

- ✓ Prescripción.
- ✓ Omisión.
- ✓ Tiempo de administración equivocado.
- ✓ Medicamento no autorizado.
- ✓ Dosis inadecuada.
- ✓ Forma farmacéutica equivocada.
- ✓ En la preparación del medicamento.
- ✓ En la técnica de administración.
- ✓ Medicamento deteriorado.
- ✓ Monitorización.
- ✓ Incumplimiento del paciente.
- ✓ Otros errores de medicación.

Por otra parte, la Sociedad Canadiense de Farmacia Hospitalaria desarrolló una clasificación que tiene en consideración las causas más frecuentes por las que se producen los EM, proponiendo como puntos principales los que se incluyen a continuación (Consell assessor per a la prevenció dels errors de medicació, 2008):

- ✓ Relacionadas con la prescripción.
- ✓ Relacionadas con el procesamiento de la orden médica.
- ✓ Relacionadas con el entorno.
- ✓ Relacionadas con la dispensación.
- ✓ Relacionadas con la administración
- ✓ Relacionadas con el fabricante.

Otros autores presentan otras categorías que hacen especial hincapié en las causas del error como hace Leape et al. (1995), que establecen las siguientes causas principales de error en el uso de medicamentos:

- ✓ Falta de conocimientos sobre el medicamento.
- ✓ Falta de información sobre el paciente.
- ✓ Incumplimiento de las normas.
- ✓ Cansancio o fallos de memoria.
- ✓ Errores de transcripción.
- ✓ No comprobar de forma adecuada el medicamento.
- ✓ Falta de interacción con otros servicios.
- ✓ No comprobar la dosis.
- ✓ Problemas con la vía parenteral y bomba de infusión.
- ✓ Inadecuada monitorización del paciente.
- ✓ Problemas de almacenamiento y distribución del medicamento.
- ✓ Errores de preparación del medicamento.
- ✓ Falta de estandarización.

Esta clasificación según sugiere Cohen (2006) tiene otras versiones pero que en la mayoría de los casos obedecen más a un cambio de nomenclatura que a la categorización en sí.

Una de las taxonomías más completas establecidas a nivel internacional es la presentada por el NCCMERP que utiliza para los reportes de su programa y que fue establecida en 1998, siendo revisada y modificada en 2001 (NCCMERP, 2001). Además, este mismo organismo adoptó el sistema propuesto por Hartwig et al. (1991) para categorizar los EM según el daño producido al paciente, de manera que, de acuerdo a su gravedad, los EM se clasifican en cuatro niveles y nueve categorías de la manera siguiente:

<b>1.-ERROR POTENCIAL</b>	<b>Categoría A:</b> circunstancias o incidentes con capacidad de causar error.
<b>2.- ERROR PRODUCIDO, SIN LESIÓN</b>	<b>Categoría B:</b> se produjo un error, pero no llegó al paciente.
	<b>Categoría C:</b> se produjo un error que llegó al paciente pero no le causó lesión.
	<b>Categoría D:</b> se produjo un error que llegó al paciente y no le causó lesión, pero se precisó monitorización y/o intervención para confirmarlo.
<b>3.- ERROR PRODUCIDO, CON LESIÓN</b>	<b>Categoría E:</b> el error contribuyó a o causó daño temporal al paciente y se precisó tratamiento o intervención.
	<b>Categoría F:</b> el error contribuyó a o causó daño temporal al paciente y precisó ser hospitalizado o prolongar la hospitalización.
	<b>Categoría G:</b> el error contribuyó a o causó daño permanente al paciente.
	<b>Categoría H:</b> el error comprometió la vida del paciente.
<b>4.- ERROR PRODUCIDO, CON MUERTE</b>	<b>Categoría I:</b> el error contribuyó a o causó la muerte del paciente.

Por su parte el ISMP en EEUU definió 10 elementos clave del sistema que tienen una gran influencia en el uso del medicamento (Cohen, 2006), y que se corresponden con:

- ✓ Información sobre el paciente.
- ✓ Información sobre el medicamento.
- ✓ Comunicación relacionada con la medicación.
- ✓ Envasado, etiquetado y nomenclatura de los medicamentos.
- ✓ Estandarización, almacenamiento y distribución de los medicamentos.
- ✓ Instrumentos para la administración de medicamentos, distribución, uso y monitorización.
- ✓ Factores ambientales.
- ✓ Profesionalidad y formación del personal.
- ✓ Formación del paciente.
- ✓ Calidad de los procesos y manejo del riesgo.

Basado en todos estos trabajos, en España se puede destacar el realizado desde el Instituto para el uso Seguro de los Medicamentos-España (ISMP-España), en el que se hacen diferentes aproximaciones a las clasificaciones anteriores, con objeto de ajustarlas mejor a la práctica del sistema sanitario español. Entre otras modificaciones se establecieron 15 tipos de EM, estructurándose la clasificación en siete apartados principales (Otero et al., 2003). Estos mismos autores actualizaron esta clasificación en el año 2008, incluyendo un octavo apartado para describir las medidas de mejora que se proponen adoptar para evitar que el error pueda volver a producirse (Otero et al., 2008). De esta forma, estos 8 apartados se corresponden con:

- ✓ Identificación del Caso/Paciente.
- ✓ Información sobre el error.
- ✓ Consecuencias del error.
- ✓ Información del/de los medicamentos.
- ✓ Características del error.
- ✓ Causas del error.
- ✓ Factores contribuyentes asociados a los sistemas de trabajo.
- ✓ Medidas de mejora.

Dentro de las diferentes clasificaciones se incluye una causa de error que es la correspondiente a los errores por similitud de nombres de medicamentos. Son los conocidos como *Look-Alike Sound-Alike* (LASA), debidos al parecido ortográfico (*Look-Alike*) y/o fonético (*Sound-Alike*) entre nombres de medicamentos. Esta causa ya se cita por la ASHP (1993), así como también por Leape et al. (1995) o dentro de los elementos clave del sistema que hacen referencia al envasado, etiquetado y nomenclatura de los medicamentos que presenta el ISMP en EEUU (Cohen, 2006), por ejemplo. Son igualmente errores que se pueden producir en cualquier eslabón de la cadena terapéutica, desde la industria, prescripción o dispensación hasta la administración ya sea realizada por personal especializado, cuidadores o por el propio paciente.

Ya en las primeras publicaciones sobre comisión de errores debido a los nombres de los medicamentos se señaló este factor como uno de los principales a tener en cuenta (Kohn et al., 1999; Cohen, 2006; Institute of Medicine, 2006). Estudios realizados en España en el ámbito de la farmacia comunitaria también presentan la confusión por similitud ortográfica y fonética como fuente de error, cifrándose el en 0,56% de los errores cometidos en la farmacia comunitaria (Casas et al., 2014), o en un 7,2% de los informados por alumnos de cuarto curso del grado de farmacia de la Universitat de Barcelona (Modamio et al., 2014).

Existe un amplio consenso de que no es asumible la elevada frecuencia de aparición de incidentes adversos asociados a los medicamentos causados por EM y, dentro de ellos, por problemáticas como la similitud fonética-ortográfica entre los nombres de los

medicamentos. Así, una mala caligrafía a la hora de una prescripción manual, una similitud ortográfica en una prescripción electrónica, una incorrecta pronunciación cuando se produce una prescripción o dispensación oral o telefónica, cansancio o exceso de trabajo del farmacéutico, la confusión en una administración por parte del profesional sanitario, el cuidador o el paciente, como consecuencia de envases y/o nombres parecidos, son factores que pueden causar error en cualquier punto de la cadena de uso del medicamento, con potenciales resultados negativos asociados (Kohn et al., 1999; Kenagy y Stein, 2001; Hoffman y Proulx, 2003; Consell assessor per a la prevenció dels errors de medicació, 2008; Shah et al., 2009; FDA, 2014).

La USP registró mediante notificación espontánea, durante el periodo 2003-2006, un total de 26.604 errores por similitud de tipo ortográfico y/o fonético. Al analizar dichos errores, se identificaron 3.170 parejas de nombres de medicamentos que produjeron confusión, y que en el 1.4% de los casos causaron daños al paciente (Hicks et al., 2008; Lambert et al., 2016). Por otro lado, estudios observacionales sugieren que el ratio de EM, por estas causas, alcanza el 1% de las recetas dispensadas en los EEUU (Lambert et al., 2001). Esto unido a que hasta un 25% de los EM que se reportan en los EEUU tienen relación con confusiones en el nombre del medicamento puede dar una idea de la dimensión del problema y sus posibles repercusiones en la salud de la población (Flynn et al., 2003).

Por lo tanto, la similitud ortográfica o fonética tiene un impacto fundamental en la comisión de EM y que, además, hasta ahora las soluciones estudiadas no han resultado ser definitivas. Se evidencia que aún queda mucho por hacer y estudiar en este campo si se quiere conocer la dimensión del problema real, así como medir el impacto de las iniciativas puestas en marcha y otras que se pondrán en un futuro inmediato para minimizarlo (Filik et al., 2006; Hoffman y Proulx, 2003; Norton, 2001; Or y Wang, 2014).

Los trabajos desarrollados en el estudio de este problema cristalizaron en la preparación de una serie de recomendaciones a los diferentes responsables de los eslabones de la cadena sanitaria. Así, dentro de las recomendaciones que se le pueden hacer a los profesionales sanitarios que prescriben medicamentos se incluyen (Cohen, 2006):

- ✓ Indicar claramente toda la información posible sobre el medicamento que se prescribe, como la dosis, vía de administración, forma farmacéutica. Esta información puede ayudar a diferenciar entre posibles medicamentos con nombres similares.
- ✓ Avisar al paciente si el medicamento prescrito se encuentra en la lista de errores reportados, incluyendo en la prescripción el nombre comercial y el genérico.
- ✓ Intentar, igualmente, incluir en la prescripción el motivo por el que se prescribe el medicamento, a menudo los medicamentos con nombres similares tienen usos muy diferenciados.
- ✓ Sugerir a los profesionales del sistema que verifiquen las nuevas prescripciones con la historia clínica del paciente para asegurar que aquello

que toma está realmente relacionado con la patología que se desea tratar. Esta recomendación va dirigida a pacientes que están bajo la supervisión de equipo médico en un hospital o cualquier otro centro socio sanitario.

- ✓ Sugerir a los pacientes hospitalizados que pidan al equipo de enfermería información sobre la medicación que no le resulte familiar.
- ✓ Evitar, salvo casos absolutamente inevitables, las prescripciones verbales.
- ✓ Evitar por parte de los prescriptores el uso de abreviaturas de medicamentos ya que éstas pueden dar lugar a confusión entre dos medicamentos como el uso de HCT para hidroclorotiazida o hidrocortisona o MTX para Metrotexato o Mitoxantrona.

En lo que se refiere a otros profesionales sanitarios implicados también en el manejo de medicamentos, entre las recomendaciones adecuadas se podrían incluir (Cohen, 2006):

- ✓ Determinar el propósito que supone el uso de un medicamento antes de administrarlo. Éste, en buena lógica, debe estar dirigido a tratar algún padecimiento del sujeto que lo toma, a evitar la aparición de uno nuevo o ayudar a la identificación de estos.
- ✓ Aceptar órdenes médicas verbales únicamente si es realmente necesario e inevitable.
- ✓ Considerar la posibilidad de que se produzcan errores por confusión de nombres cuando se introduzca un nuevo medicamento en las guías terapéuticas.
- ✓ Utilizar la prescripción electrónica, en la medida de lo posible.
- ✓ Cuando sea posible utilizar conjuntamente el nombre comercial con el genérico.
- ✓ En los casos de posible confusión cambiar la apariencia de alguno de los medicamentos confundibles de forma que a primera vista se puedan distinguir por el etiquetado, el envasado, la forma farmacéutica, o cualquier otro medio al alcance de los profesionales que no modifiquen la efectividad del medicamento utilizado.
- ✓ Utilizar alertas informáticas en caso de posibles errores.
- ✓ Configurar los programas informáticos para minimizar en lo posible los errores al escoger los medicamentos.
- ✓ Poner medios para evitar confusiones en los almacenes. Establecer sistemas que separen los productos que sean claramente confundibles.

- ✓ Establecer chequeos dobles, como es la práctica de validación de las prescripciones desde los servicios de farmacia hospitalaria.
- ✓ Incentivar la comunicación de errores posibles potenciales o reales, haciendo primar la información que se obtiene de estos reportes frente a las posibles acciones punitivas que desincentivan los reportes por miedo a las consecuencias.

A la industria se le puede recomendar, además, que intente evitar los sufijos que puedan suponer problemas de error en la administración del medicamento. Así mismo, en el caso de medicamentos que no necesitan prescripción médica se podrían introducir pequeños cambios en la denominación o extensiones de la misma para indicar variaciones en la composición de éste, y de esta forma tratar de evitar confusiones al usuario. Este tipo de prácticas de marketing se deberían evitar y en los casos en los que existan se deberían establecer sistemas que ayuden a impedir la confusión entre los medicamentos de nombres parecidos (Kelly y Vaida, 2005).

Para tratar evitar este tipo de errores desde las agencias responsables de diferentes países como la FDA de EEUU o la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios de España (AEMPS) han adoptado diferentes soluciones, como la utilización de sistemas informáticos, buscando disminuir los EM mediante la implementación de nuevos enfoques como la receta electrónica (García-Ramos y Baldominos, 2011), órdenes electrónicas en los servicios de farmacia hospitalaria (Ciociano y Bagnasco, 2014), alertas ante posibles fuentes de error (Galanter et al., 2014), o la creación de programas que ayuden a identificar posibles EM del tipo LASA (Kondrak y Dorr, 2006), entre otros proyectos ( Nelson et al., 2005; Galanter et al., 2013; Przytula et al., 2015).

Otra solución que se adoptó fue el uso de *Tall-Man Letters*, lo que supone utilizar letras mayúsculas para enfatizar las diferencias entre nombres similares creándose listas desde la FDA y el ISMP (2016), incluso en lo que hace referencia a nombres genéricos de medicamentos (Center for Drug Evaluation and Research, 2017).

La publicación de nombres que pudieran llevar a confusión ha sido una práctica habitual en los EEUU, pero también en España. Así desde ISMP-España y el Consejo General de Colegios Oficiales de farmacéuticos (CGCOF) se ha procedido a listar los casos en los que se han reportado errores, tanto desde los servicios de farmacia hospitalaria como desde las farmacias comunitarias y centros de atención primaria (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2016a; ISMP-España, 2017). Esta práctica es de gran utilidad para poder ayudar a evitar la comisión de EM por similitud de nombres.

De hecho a través de los trabajos conjuntos de la FDA, el ISMP y el *Pharmaceutical Research and Manufacturers of America* (PhRMA), que se reunieron en junio de 2003 para tratar a fondo el problema, se fueron alcanzando acuerdos para evitar este tipo de situaciones (Zwillich, 2003), lo que acabó por cristalizar, en algunos casos, en un cambio de nombre, como ocurrió con el medicamento Brintellix® cuyo nombre se cambió a Trintellix® en junio de 2016 por varias confusiones producidas con el medicamento Brilinta® (Brooks, M., 2016).



Otros intentos para minimizar estos EM incluyeron la utilización de métodos cuantitativos que ayudasen a predecir la posible consecución de este tipo de errores. En ellos se utilizaban algoritmos matemáticos para identificar las posibles confusiones entre dos nombres de medicamentos desde una aproximación ortográfica (Lambert, 1997).

Sin embargo lo que en un comienzo se circunscribía a una aproximación ortográfica pronto se extendió a los aspectos fonéticos que pudieran inducir a error e igualmente se intentaron aproximaciones algorítmicas para intentar cuantificar lo similares que pudieran resultar los nombres de los medicamentos entre sí (Lambert et al., 1999; Lambert et al., 2010).

Múltiples han sido las propuestas sobre algoritmos fonéticos (Lambert et al., 1999; Lambert et al., 2001; Kolatch et al., 2004; Kondrak y Dorr, 2006), pero cada una bajo el prisma del idioma para el que habían sido creadas. Así, mientras que cualquier algoritmo ortográfico podía ser utilizado como herramienta universal, o al menos en idiomas que utilicen el alfabeto latino, la aproximación fonética se diferencia según la fonética de cada lengua y por lo tanto se hace necesario el desarrollo de algoritmos específicos para cada idioma.

Los trabajos desarrollados en este sentido han demostrado que las aproximaciones conjuntas fonética y ortográfica han obtenido resultados más ajustados a las observaciones (Kondrak y Dorr, 2006; Ostini et al., 2012), por lo que se hace recomendable el desarrollar algoritmos de traducción fonética adaptados a los diferentes idiomas.

En este sentido, a finales de los años 90 la FDA desarrolló un programa de aplicación a las propuestas de aprobación de nuevos nombres comerciales de medicamentos, que tenía en cuenta la similitud ortográfica y fonética (Lambert et al., 1999, 2001, 2005; Cohen, 2006).

El *Phonetic and Orthographic Computer Analysis* (POCA) analiza si una nueva propuesta de nombre comercial de medicamento es susceptible de llevar a confusión en relación a los medicamentos que se comercializan en el mercado americano (FDA, 2005, 2009; Stockbridge y Taylor, 2015). Este sistema forma parte de la *Division of Medication Error Prevention and Analysis* (DMEPA) y utiliza complejos algoritmos que tienen en consideración tanto aspectos ortográficos como fonéticos para identificar potenciales similitudes entre nombres de medicamentos, además de establecer otras herramientas que ayuden a determinar si se deben o no aprobar los nombres comerciales para los nuevos medicamentos propuestos por los laboratorios y que están esperando autorización para comercialización (Stockbridge y Taylor, 2015).

A este respecto en España, la AEMPS, organismo responsable de garantizar la calidad, seguridad, eficacia y correcta información de los medicamentos y productos sanitarios autorizados en nuestro país, publicó la Guía para la aceptación de nombres de medicamentos (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2011), en la que se desarrolla la normativa actual en referencia a qué condiciones deben cumplir los nombres de los nuevos medicamentos que se autoricen.

No se conoce, sin embargo, ningún sistema similar al *Phonetic and Orthographic Computer Analysis* de la FDA ni se ha encontrado en la bibliografía ningún estudio sobre la situación de los nombres de los medicamentos en el mercado español utilizando algún tipo de aproximación algorítmica. Además, se debe resaltar que en la introducción del documento de la AEMPS se indica que, tomando en consideración la variedad de lenguas existentes en la Unión Europea, el nombre comercial de los medicamentos comercializados en España queda bajo la competencia de la AEMPS por razones de seguridad. De este modo la Agencia podría cambiar el nombre si lo considerase necesario.

Adicionalmente, conforme a la actual legislación española, la prescripción puede realizarse tanto por nombre genérico como por nombre comercial, lo que tiene un evidente impacto en la confusión que se produce entre los diferentes nombres que pueden utilizarse para un mismo medicamento.

Sin embargo el hecho de que dos nombres de medicamentos puedan resultar parecidos es algo con una gran carga de subjetividad, lo que implica que desde los organismos reguladores y desde la industria se deba discutir cuál es el nivel de similitud que puede llevar a un error con una cierta probabilidad, es decir qué grado de similitud se puede llegar a aceptar (Cohen, 2006).

En resumen, muchos han sido los esfuerzos que se han hecho y se siguen haciendo para paliar este tipo de problemas, pero aún siguen recibéndose reportes de errores que se producen a diario en nuestro sistema sanitario. Por ello cualquier contribución que ayude a disminuir la comisión de los mismo consideramos que va claramente en el interés de la comunidad por sus implicaciones en el sistema sanitario, en la economía del país y sobre todo en la seguridad de los pacientes, sujetos últimos de la cadena y que sufren las peores consecuencias de éstos errores cuando llegan a producirse y les alcanzan.



## 2.- OBJETIVOS

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

Para lograr este objetivo general, se han propuesto los siguientes objetivos secundarios:

- ✓ Identificar posibles algoritmos que permitan alcanzar un grado de sensibilidad y especificidad superior al 95% al sistema desde una aproximación ortográfica.
- ✓ A partir de los datos obtenidos establecer sistemas matemáticos, lógicos y estadísticos que ayuden a optimizar los resultados en el uso de estos algoritmos.
- ✓ Investigar posibles adaptaciones de sistemas fonéticos válidos al uso de la lengua castellana, para implementar desde este prisma soluciones algorítmicas que puedan resultar igualmente válidas.
- ✓ Estudiar otros posibles enfoques auxiliares al sistema algorítmico que, si fuese necesario, se utilizasen para poder construir un método de trabajo proponible al mercado que pudiera resultar de ayuda en el manejo de los nombres de los medicamentos en diferentes puntos de la cadena de uso del medicamento.
- ✓ Desarrollar un estudio con voluntarios que pudiera confirmar los resultados obtenidos y ofrecer una visión directa sobre la realidad del problema.



### 3.- MATERIAL Y MÉTODOS

Al comienzo del trabajo se desarrolló una búsqueda bibliográfica y lectura crítica de aquellas publicaciones que se hubieran producido sobre el tema en estudio.

Dentro de los Errores de Medicación, como ya se ha comentado, se quería profundizar en los conocidos bajo el acrónimo LASA (*Look-Alike, Sound-Alike*), es decir, los errores producidos por similitud ortográfica (*Look-Alike*) o fonética (*Sound-Alike*).

En un segundo momento, de igual forma, se focalizó el estudio en el uso de algoritmos para poder determinar la posible confusión entre nombres por los motivos de parecido ortográfico o fonético.

#### I.- INFORMACIÓN EN ESPAÑA

Los primeros pasos fueron encaminados a la búsqueda y lectura de aquello que se podía haber publicado en España sobre los EM en general, haciendo especial hincapié, como posible fuente de error, en la confusión provocada por el parecido entre medicamentos independientemente de que la causa de dicha similitud fuera el nombre, el envase, el etiquetado e incluso la apariencia. Así mismo se intentó obtener información tanto sobre los problemas detectados como sobre las soluciones ensayadas o adoptadas desde los diferentes ámbitos del sector sanitario.

Para ello se acudió a publicaciones de carácter oficial como las Notas Informativas y los Boletines Mensuales publicados por la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2007b), los Boletines de Información Terapéutica (BIT) publicados por el Sistema Nacional de Salud (Ministerio de Sanidad y Consumo, 2017) y los publicados por la Generalitat de Catalunya a través del Departament de Salut, entre los que se incluyen el Boletín de Información Terapéutica y el Boletín de Prevención de Errores de Medicación (Generalitat de Catalunya. Departament de Salut, 2017).

También se acudió a todo lo publicado por el ISMP-España tanto a través de alertas, noticias, documentos o publicaciones, resultando esta fuente la más focalizada en el tema que se pretendía estudiar.

En el ámbito de las revistas de farmacia publicadas en nuestro territorio se consultó la Revista Farmacia Hospitalaria, publicada por la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, 2017), así como la revista Farmacéuticos Comunitarios, publicada por la Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria (Sociedad Española de Farmacia Familiar y Comunitaria, 2017) y la revista Atención Primaria, de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria, 2017), considerándose así que se incluyen todos los ámbitos asistenciales desde el punto de vista del medicamento. También se consultó la revista En Genérico publicada por la Asociación Española de Medicamentos Genérico (Asociación Española de Medicamentos Genéricos, 2017).

Sobre todas estas fuentes se buscó información sobre publicaciones anteriores al momento en que empezó el proyecto en un horizonte que llega hasta 1999 y se fueron consultando las que se realizaron durante el periodo de desarrollo del trabajo por si pudiera producirse algún dato de interés para el desarrollo del mismo.

Todos estos documentos sirvieron como una primera aproximación al problema que se quería afrontar, resultando de gran ayuda para poder encuadrar el mismo, así como conocer en qué sentido se había trabajado en nuestro país y conocer en profundidad los enfoques que se habían tomado, así como la búsqueda de soluciones de los EM que resultaban objeto del estudio a desarrollar.

## II.- INFORMACIÓN INTERNACIONAL

Una vez enfocado el problema en el territorio español se optó por estudiar lo que se había publicado en el mundo científico sobre el tema objeto de estudio. Para ello se acudió a diversas bases de datos especializadas como PubMed, Scopus, Web of Science y Google Académico.

Las búsquedas se hicieron introduciendo diferentes términos como “LASA”, “*Look-Alike Sound-Alike*”, “*Medicine Errors*”, “*Medication errors*”, “*Drug Name Similarity*”, “TML”, “*Tall Man Letters*” así como diferentes combinaciones de estos términos.

Entre los resultados se empezaron a hacer selección de los diferentes artículos que pudiesen ayudar a entender mejor el problema que se quería estudiar encontrándose múltiples aproximaciones a éste. Especial resultó la revisión en la que se hacía mención a métodos algorítmicos para medir y ayudar a prevenir este tipo de errores desde una aproximación ortográfica y fonética, en concreto se hacía mención al uso de la distancia de Levenshtein, también conocida como Distancia de Edición (*Edit distance*: ED) (Ostini et al., 2012).

A partir de este artículo se comenzó a profundizar más en la materia, iniciándose una línea de investigación más acotada al problema que se quería afrontar, comenzándose a realizar búsquedas sobre los términos “Levenshtein”, *Levenshtein Distance*”, “*Edit Distance*”, “*Orthographic algorithm*”, “n-gram”, “bigram”, “trigram”, “*string algorithm*” y combinaciones.

Por otro lado, y a la vista de la información recogida, se buscó información sobre el uso que diferentes organismos reguladores estaban haciendo de los algoritmos fonéticos y ortográficos, como el caso de la FDA y el POCA, así como se quiso conocer si la Agencia Europea del Medicamento o la AEMPS tenían sistemas parecidos al POCA o si ofrecían alguna información que pudiese ser de utilidad sobre el uso de algoritmos en el proceso de aprobación de nuevos nombres de medicamentos, no encontrándose ninguna información al respecto.

### III.- LOS ALGORITMOS

Los algoritmos que permiten medir la similitud ortográfica y que han sido usados en estudios en otros países se dividen básicamente en tres grupos: los que se basan en la Distancia de Edición (ED), también conocida como distancia de Levenshtein, los que utilizan la Fórmula de Dice que se pueden denominar como algoritmos n-gram, y los basados en la longitud de la subsecuencia común mayor entre las dos cadenas (*Longest Common Subsequence: LCS*) (Kolatch et al., 2004; Kondrak y Dorr, 2006; Lambert, 1997).

#### Distancia de Edición (ED)

Estos algoritmos se fundamentan en la ED, que indica el número mínimo de operaciones requeridas para transformar una cadena de caracteres en otra (Kondrak y Dorr, 2006; Wagner y Fischer, 1974). Se entiende por operación la inserción, eliminación o sustitución de un carácter, y tiene un valor que vendrá dado por un número natural.

Así, por ejemplo, como se puede observar en la Figura 5, la ED entre METAMIZOL y METIMAZOL es dos (ED=2), ya que se deben realizar dos sustituciones de caracteres para pasar de un nombre a otro. Sin embargo, para convertir METAMIZOL en METRONIDAZOL son necesarios cinco pasos, dos sustituciones y tres inserciones, luego la ED será cinco (ED=5).

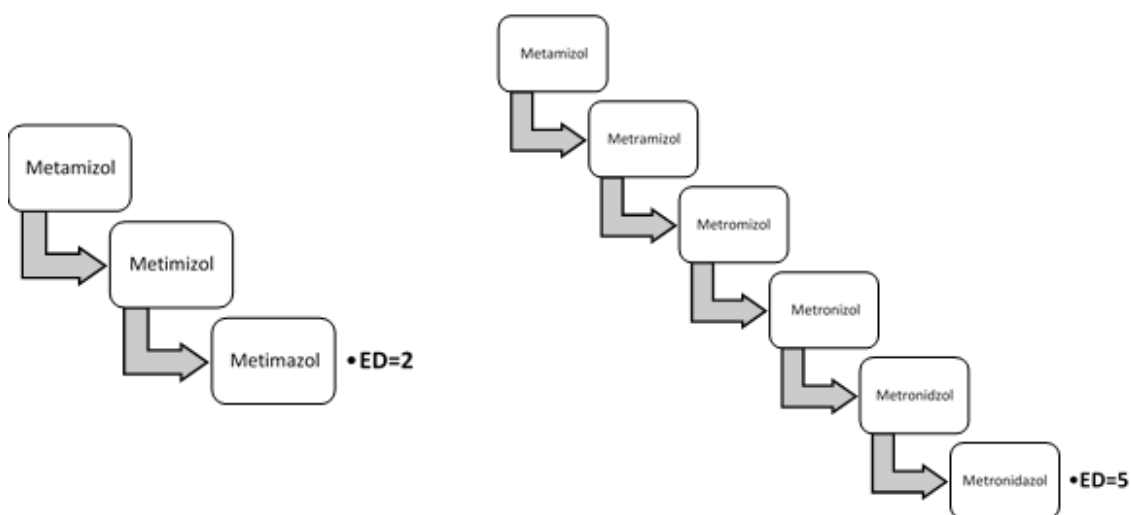


Figura 5.- Ejemplo de cálculo de la ED entre diferentes nombres de medicamentos

Sin embargo, el uso de la ED no es de utilidad si no se tiene en consideración la longitud de las cadenas que se comparan. Es fácil observar que entre RIO y REO la ED es 1 y lo mismo sucede entre AMERIZAR y AMENIZAR, en donde la ED es también 1. Pero resulta



más sencillo distinguir las dos primeras palabras que las dos segundas, ya que, aun teniendo el mismo valor de ED, la longitud de las palabras es diferente. Por ello se tenía que introducir la longitud de las cadenas que se comparaban en el algoritmo que se iba a utilizar.

En este sentido se encontraron dos opciones. La primera suponía el uso del denominado *Normalized Edit Distance* (NED) (Lambert et al., 1999; Wagner y Fischer, 1974), que se obtiene mediante la división de ED por el número de caracteres de la cadena más larga que se compara, tal y como se indica en la ecuación 1, siendo Lon (A) y Lon (B) las longitudes de las cadenas de las palabras A y B respectivamente.

$$\frac{ED}{\text{Máx}[Lon(A), Lon(B)]} \quad (Eq. 1)$$

La segunda opción era una variante de la primera, *Edit Distance Ratio* (EDR), que se obtiene dividiendo ED por la longitud media de las cadenas que se comparan. Así, si se comparan dos cadenas, en nuestro caso, dos nombres de medicamentos (A y B), EDR vendrá dado por la distancia de edición entre A y B dividido por la media resultante de calcular el número de caracteres de A y de B, tal y como se refleja en la ecuación 2:

$$\frac{2 \times ED}{Lon(A) + Lon(B)} \quad (Eq. 2)$$

Es evidente que, si ambas cadenas A y B tiene la misma longitud, NED y EDR tendrán el mismo valor. Es decir, si:

$$Lon(A) = Lon(B) \rightarrow NED(A/B) = EDR(A/B)$$

Otra propiedad que se debe destacar de los algoritmos que utilizan ED es que cumplen la propiedad conmutativa, ya que ED la cumple, luego:

$$ED(A/B) = ED(B/A) \rightarrow [NED(A/B) = NED(B/A) \text{ y } EDR(A/B) = EDR(B/A)]$$

Por último, dentro de este grupo, se encontró en la bibliografía otro algoritmo que trabaja con la Distancia de Edición Modificada (MED), que tiene en cuenta la trasposición de caracteres como posible operación (Hall y Dowling, 1980; Wu y Manber, 1992; Kolatch et al., 2004). MED viene determinado por la ED menos las posibles trasposiciones entre las dos cadenas que las dejan invariantes. Así si se calcula la ED entre LORO y OLOR se deber realizar cuatro sustituciones (ED = 4), pero valdría con hacer dos trasposiciones (MED = 2), tal y como se muestra en la Figura 6.

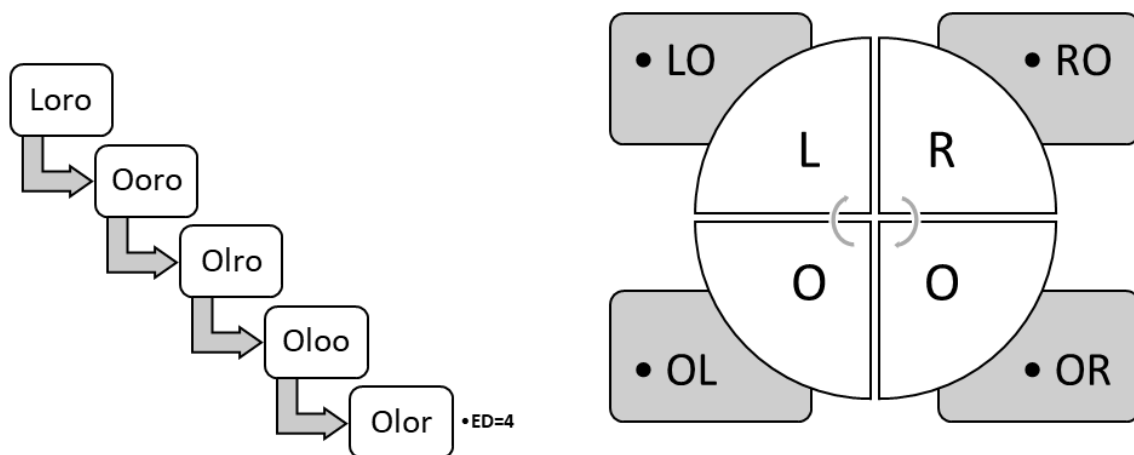


Figura 6.- Ejemplo de la aplicación del algoritmo MED

Otro ejemplo podría ser que se quiera calcular la MED entre DUODART y DUOTRAV: se deberán calcular el número de trasposiciones entre las dos cadenas de caracteres y la ED. De esta forma se tiene que  $ED = 4$  y el número de trasposiciones es uno ya que los caracteres quinto y sexto están intercambiados en las dos cadenas. Por lo tanto

$$MED = ED - n^{\circ} \text{ de trasposiciones} = 3$$

Nuevamente se deberá homogeneizar el algoritmo, es decir, se deberá calcular su valor en relación al número de caracteres que forman las cadenas comparadas. De este modo se llega a AMED (*Averaged Modified Edit Distance*) cuyo cálculo se hace siguiendo la ecuación 3:

$$\frac{2 \times MED}{Lon(A) + Lon(B)} \quad (Eq. 3)$$

Como se observa y de acuerdo con la bibliografía se ha decidido optar por la segunda opción para homogeneizar el algoritmo de las dos presentadas con anterioridad.

Los algoritmos de esta familia, los que utilizan la ED, dan una medida de las diferencias entre las dos cadenas que se comparan, en nuestro caso nombres de medicamentos. De esta forma su valor será más alto cuanto más diferentes sean los nombres comparados y más bajo cuanto más similares sean.

## Algoritmos n-gram

Los algoritmos n-gram se basan en la comparación de dos cadenas en conjuntos de n caracteres. Así, BIGRAM, compara la coincidencia de caracteres entre palabras tomados en cadenas de 2, TRIGRAM, en cadenas de 3 y así sucesivamente (Kondrak y Dorr, 2006). Los siguientes ejemplos pueden resultar aclaratorios de cómo funcionan estos algoritmos.

Si se comparan los nombres de los siguientes medicamentos: Zantac® con Xanax® y con Contac® utilizando BIGRAM, se obtendrá:

Zantac® -->	Za	<b>an</b>	nt	ta	ac
Xanax® -->	Xa	<b>an</b>	na	ax	

Si se denomina tBA a la intersección de las dos cadenas de caracteres, este valor es 1 entre Zantac® y Xanax® (tBA = 1), mientras que entre Zantac® y Contac®, el valor de tBA es 3, como se observa a continuación:

Zantac® -->	Za	an	<b>nt</b>	<b>ta</b>	<b>ac</b>
Contac® -->	Co	on	<b>nt</b>	<b>ta</b>	<b>ac</b>

En referencia al sistema TRIGRAM, al comparar ZANTAC® con CONTAC® se obtendría un valor de tBA=2 (en letras mayores):

Zan	ant	<b>nta</b>	<b>tac</b>
Con	ont	<b>nta</b>	<b>tac</b>

Con este valor se aplica la fórmula de Dice, como se muestra en la ecuación 4:

$$\frac{2 \times tBA}{Lon(A) + Lon(B)} \quad (Eq. 4)$$

En este caso los algoritmos están resaltando las similitudes entre las cadenas de caracteres comparadas. Así el valor de estos algoritmos es mayor cuanto mayor sea la similitud entre los nombres de medicamentos comparados y menor cuanto menos se asemejen.

De este grupo se escogieron cuatro algoritmos el BIGRAM, el TRIGRAM, el BIGRAM1B y el TRIGRAM2B (Lambert et al., 1999; Kondrak y Dorr, 2006). Los dos últimos introducen uno y dos espacios en blanco al comienzo de cada una de las cadenas, respectivamente. Así, si se comparan los nombres Lorazepam con Lormetazepam utilizando TRIGRAM2B se obtiene que el número de coincidencias (en mayúsculas y negrita) resultarían ser siete, frente a las cinco que hubiesen resultado si se hubiese aplicado TRIGRAM, como que se muestra en la Figura 7.

	_ _ L		_ _ L
	_ LO		_ LO
	<b>LOR</b>		<b>LOR</b>
	ora		orm
Lorazepam	raz	Lormetazepam	rme
	<b>AZE</b>		met
	<b>ZEP</b>		eta
	<b>EPA</b>		taz
	<b>PAM</b>		<b>AZE</b>
			<b>ZEP</b>
			<b>EPA</b>
			<b>PAM</b>

*Figura 7.- Ejemplo de aplicación de TRIGRAM2B*

Como se puede observar, si los nombres de los medicamentos coinciden en la primera letra, los algoritmos BIGRAM1B y TRIGRAM2B ponen de relieve esta coincidencia, no siendo así en los otros algoritmos de este grupo. El TRIGRAM2B destaca la coincidencia en la primera pareja de letras. Este hecho resulta de interés si se tiene en consideración la forma habitual de almacenar los medicamentos en las oficinas de farmacia, así como la aparición en orden alfabético en los sistemas de bases de datos informáticas.

Otra posible aproximación utilizando este grupo de algoritmos sería la que intentase destacar la similitud en la terminación de los nombres comparados de un modo similar a como antes se han destacado las similitudes en el comienzo de las cadenas. Sin embargo, no se consideró interesante el uso de los mismos ya que las terminaciones en

los nombres de los medicamentos normalmente coinciden al pertenecer a los mismos grupos terapéuticos, siendo pequeñas las consecuencias de los errores que se puedan producir entre éstos en especial en el ámbito de la farmacia comunitaria. Así, por ejemplo, podrían llevar a confusiones entre dos estatinas, dos inhibidores de bombas de protones (IBP) o dos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), pero probablemente las consecuencias clínicas no serían a corto plazo.

### Algoritmos que utilizan la subsecuencia común más larga (LCS)

Este grupo de algoritmos trabaja con el cálculo de la longitud de la subsecuencia común más larga o LCS (Lambert et al., 1999; Melamed, 1999; Kolatch et al., 2004; Kondrak y Dorr, 2006). Ésta se calcula mediante la determinación del número de caracteres consecutivos mayor que coinciden en las dos cadenas a comparar. De esta forma si comparamos METAMucil® con METAMizol, se observa que el LCS es cinco (en mayúsculas). Sin embargo, si la comparación se hace entre METamucil® y METimazol el LCS ahora será tres. Como ocurre con los algoritmos n-gram, los LCS también incrementan su valor en caso de aparecer más similitud entre las cadenas comparadas. Y, al contrario, cuanto más diferentes sean las cadenas, menor valor recogerán estos algoritmos.

De este grupo se utilizaron dos algoritmos. Uno se obtiene dividiendo la LCS por el número de caracteres de la cadena más larga de las palabras que se comparan (LCSR1) (Melamed, 1999). En el segundo algoritmo se divide LCS por el promedio de las longitudes de los caracteres (Kolatch et al., 2004) (LCSR2) de forma similar a como se trabaja con los algoritmos que usan la ED.

Buscando optimizar tiempos y disminuir el número de posibles errores en los cálculos de los algoritmos utilizados, se utilizó MICROSOFT Office EXCEL 2013 en cuyo entorno Visual Basic para Aplicaciones (VBA) se programaron los algoritmos utilizados en este trabajo. Los programas se pueden consultar en el anexo A.

Los algoritmos que utilizan ED y LCS cumplen la propiedad conmutativa, es decir arrojan el mismo resultado independientemente del orden en que se introduzcan los nombres de medicamentos que se comparan. Sin embargo, los algoritmos del grupo n-gram no cumplen la propiedad conmutativa en algunos casos.

Así, si se comparan dos cadenas de caracteres que tengan la misma subcadena pero que en una de las dos cadenas aparece repetida, el algoritmo, tal y como están diseñados los programas, no cumple la propiedad conmutativa.

Por ejemplo, si se compara PAPA con PATO no dará el mismo valor que si se compara PATO con PAPA, al utilizar BIGRAM; ya que la cadena "PA" aparece dos veces en PAPA y una en PATO.

PAPA PATO → BIGRAM= 0,50

PATO PAPA → BIGRAM= 0,25

Dentro de los algoritmos aplicados se puede observar que el primer grupo, que utiliza la ED, presenta mayores valores cuanto más diferencia se produce entre las cadenas de caracteres que se comparan. Sin embargo, los otros dos grupos, los que utilizan n-gram y LCS, actúan al contrario, ya que cuantos más altos son los valores que arrojan más similitud existe entre las cadenas comparadas. Se puede decir que los primeros miden las diferencias entre cadenas y los últimos las similitudes.

Esta diferencia hizo pensar en la conveniencia de utilizar la unión de algoritmos mediante la aplicación de operaciones matemáticas simples para maximizar las diferencias entre los grupos. De este modo se llegó a lo que se denominará algoritmos mixtos, es decir algoritmos constituidos por la suma o resta de los algoritmos presentados. En la Tabla 1 se presentan los algoritmos mixtos utilizados.

EDR - TRIGRAM2B  
NED - TRIGRAM2B  
LCSR1 + TRIGRAM2B - NED  
TRIGRAM2B - 2xEDR  
LCSR1 + TRIGRAM2B - 2xEDR  
EDR + NED - TRIGRAM2B  
LCSR1 + TRIGRAM2B – (EDR + NED)  
LCSR1 +TRIGRAM2B - 2xNED  
LCSR2 + TRIGRAM2B - 2xEDR  
AMED - TRIGRAM2B

*Tabla 1.- Algoritmos Mixtos Utilizados*

Por otro lado, se pensó en la posibilidad de utilizar diferentes algoritmos a un tiempo. Es decir, pedir que se cumpliera cierta condición con un algoritmo “Y” u “O” alguna otra condición con otro algoritmo. A estos algoritmos se les denominó algoritmos complejos.

## IV.- LA APROXIMACIÓN FONÉTICA

Múltiples han sido las propuestas sobre algoritmos fonéticos, pero cada una bajo el prisma del idioma para el que habían sido creadas (Zobel y Dart, 1996; Lambert et al., 2001; Kolatch et al., 2004; Kondrak y Dorr, 2006;). Así, mientras que cualquier algoritmo ortográfico puede ser utilizado como herramienta universal, o al menos en idiomas que utilicen el alfabeto latino, la aproximación fonética se diferencia según la correspondiente a cada lengua y por lo tanto se hace necesario el desarrollo de algoritmos específicos para cada idioma. Los trabajos desarrollados en este sentido han demostrado que la aproximación conjunta fonética y ortográfica han obtenido resultados más ajustados a las observaciones (Kondrak y Dorr, 2006; Ostini et al., 2012).

Por lo tanto, después de la aplicación de los algoritmos ortográficos se decidió estudiar también una aproximación fonética adaptada a la lengua castellana. Para ello se aplicó, primero, una traducción fonética a los nombres de los medicamentos de los dos grupos. Así se desarrolló en entorno VBA en Excel 2013 el programa de elaboración propia denominado **FONETIX** que traduce los caracteres ortográficos a fonéticos según la fonética española. No se tuvo en consideración el sonido correcto exacto que fonéticamente se le debe asignar a cada letra, si no los sonidos similares. Así no se diferenció el carácter bilabial de la “b” con el labiodental de la “v” considerando que ambos sonidos son muy similares y que de hecho en muchas ocasiones no se hace la diferenciación al pronunciarse coloquialmente. Además, los sonidos mudos en castellano, como la “h”, desaparecieron y se pusieron todos los caracteres resultantes en mayúsculas para unificar al máximo las cadenas de caracteres. En la Tabla 2 se puede ver el esquema de traducción que se utilizó para desarrollar este programa y en el anexo A se presenta el programa que se creó para aplicar el algoritmo.

Ortografía	Fonética	Ortografía	Fonética	Ortografía	Fonética
a	a	c,k,q, c+{a,o,u}	k	h	“ ”
b,v,w	b	l	l	y+{a,e,i,o,u}, ll	y
z, c+{e,i}	z	m	m	r (al comienzo), {n,l}+r,rr	2
g+{e,i,y}, j	j	n	n	{≠n,l}+r	r
u [en que, qui, gue, gui]	“ ”	ñ	ñ	t	t
d	d	o	o	ch	4
e	e	p	p	s,x	s
f	f	u (si ≠ que, qui, gue, gui)	u		
i, y+{consonante}	i	g+{a,o,u,ue,ui}	g		

Tabla 2.- Esquema deL algoritmo FONETIX (“ ” indica que el sonido es mudo)

Al resultado de la aplicación de **FONETIX** a cada nombre de medicamento, se le sometió a un estudio algorítmico similar al utilizado en el ortográfico con los algoritmos ya comentados.

## V.- DETERMINACIÓN DE LA MUESTRA. ESTABLECIMIENTO DE LOS GRUPOS.

La muestra con la que se trabajó con los algoritmos anteriormente mencionados estaba constituida por parejas de nombres de medicamentos distribuidos en dos grupos:

El primero era el grupo problema y estaba formado por parejas de nombres que cumplían la condición de que se había notificado que habían o podían haber causado un error en algún punto de la cadena terapéutica, tanto a nivel hospitalario como a nivel comunitario. Para ello se utilizaron como fuentes de información las bases de datos del ISMP-España (ISMP-España, 2017) y del CGCOF, (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2016a), de donde se obtuvieron 453 parejas de nombres de medicamentos que presentaban parecido ortográfico y/o fonético. A este grupo se le denominó *Similares*.

El segundo grupo estaba formado por parejas de nombres de las que no se tiene noticia que hayan producido errores. Para su selección se elaboró una matriz constituida con 432 medicamentos de la base de datos del CGCOF, y una lista de 149 medicamentos tomados aleatoriamente de la base de datos de la AEMPS. De esta matriz se obtuvieron, al cruzar las dos listas, 64.368 parejas de medicamentos (432 x 149) y de estas se seleccionaron 453 aleatoriamente, asegurándose de que en ningún caso éstas pudiesen aparecer en el anterior grupo de *Similares*. A este grupo se le denominó *Control*.

## VI.- ESTUDIO CON VOLUNTARIOS

En el contexto del proyecto se pensó que podía ser importante realizar un ensayo con personas para valorar la posibilidad de confusión entre nombres de medicamentos, así como qué posibles variables particulares de los mismos podían influir.

Antes de poner en marcha el ensayo se obtuvo la aprobación del mismo por la Comisión de Bioética de la Universitat de Barcelona (CBUB), que informó favorablemente el 20 de septiembre de 2016.

Todos los participantes en el mismo lo hicieron voluntariamente y firmaron el consentimiento informado del participante antes de comenzar el ensayo. En el anexo B se presentan el modelo de consentimiento informado, así como la ficha de información que se hacía de los participantes, la lista de las parejas de medicamentos utilizadas en el estudio y la aprobación del mismo por el CBUB.

Los participantes en el ensayo eran alumnos matriculados en el quinto curso del Grado de Farmacia en la Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación de la Universitat de Barcelona. A los participantes se les pidió que rellenasen un formulario en el que indicaban su edad, sexo, lengua materna, mano dominante y experiencia en farmacia,



en qué tipo de servicio de farmacia y por cuanto tiempo. No conocieron la metodología ni el objetivo concreto del ensayo hasta el momento de la prueba para evitar que pudieran preparar el mismo. Para familiarizar a los participantes con el método y el programa antes de comenzar el desarrollo de la prueba se ensayó la misma con 10 parejas de nombres no incluidas en las 101 que se les presentará en el ensayo.

El ensayo se diseñó presentando en pantalla de ordenador nombres de medicamentos de modo secuencial, dando la opción al participante de elegir de entre dos cual es el que cree que se le ha mostrado justo antes. Esta prueba se conoce como *pick-from-pair* y ya ha sido utilizada para propósitos similares (Lambert et al., 2016).

El mecanismo seguido se recoge a continuación: se utilizó el programa MICROSOFT Office 2013 mediante un archivo desarrollado en PowerPoint. Se presenta en el centro de la pantalla una X en letra tipo Tahoma tamaño 14 durante 2 segundos. A continuación, aparece un nombre de medicamento en letra Tahoma tamaño 12 durante 40 milisegundos (ms), para ser sustituido por una cadena de 16 X en Tahoma tamaño 12 durante 2 segundos. Por último aparecen dos nombres de medicamentos, a derecha e izquierda de la pantalla, debiendo escogerse aquel que había sido mostrado con anterioridad (Lambert et al., 2016). Cuando el participante estuviera dispuesto a pasar al siguiente nombre debería clicar sobre el ratón y el proceso volvería a comenzar con la siguiente pareja de nombres hasta completar el ensayo. Una vez finalizado, el acierto puntúa con 1 y el fallo con 0.

El orden de las parejas se estableció aleatoriamente, así como el nombre del medicamento que aparecía a la derecha y a la izquierda. El nombre del medicamento que se debía identificar y que aparecía durante 40 ms cambiaba entre los dos de cada pareja de forma que, aproximadamente, la mitad de los participantes deberían identificar a uno de los nombres y la otra mitad al otro. De esta forma se podría estudiar si existe algún sesgo por asimetría en la posible confusión (Tversky, 1977; Lambert et al., 2005). La determinación de qué miembro de cada pareja se muestra se estableció de modo aleatorio, igualmente.

Los nombres de los medicamentos se escogieron entre las parejas utilizadas en el trabajo con los algoritmos, estableciéndose una diferenciación en tres grupos. El primero, que conformaba el Control Positivo (CP), estaba formado por parejas de nombres de medicamentos que habían sido reportados en la bibliografía como posible fuente de errores y que además en el desarrollo del estudio siempre habían sido identificados como fuentes de error a través de la aplicación de 20 algoritmos mixtos ortográficos y fonéticos. Este grupo estaba formado por 15 parejas de nombres escogidos aleatoriamente.

Un segundo grupo, el Control Negativo (CN), estaba constituido por 16 parejas de nombres escogidos aleatoriamente y de los que no se conocía que hubieran sido identificadas como fuente de error y en la aplicación de todos los algoritmos utilizados habían sido siempre consideradas como nombres diferentes sin posibilidad de confusión.

Por último, se estableció un grupo problema formado por 70 parejas de nombres de medicamentos que habían dado resultados diferentes en los 20 algoritmos mixtos ensayados. En unos casos habían dado valores que hacían posible la confusión, pero en otros los resultados no las señalaban como posible fuente de error. En este grupo se pueden establecer diferentes subgrupos según su comportamiento frente a los algoritmos aplicados a la hora de analizar los resultados del ensayo.

## VII.- EL TRATAMIENTO ESTADÍSTICO DE LOS DATOS

### Estadística Univariante

El tratamiento estadístico se desarrolló con el paquete estadístico R versión 3.2.3. Todo el tratamiento numérico de los datos se hizo con MICROSOFT Office EXCEL 2013.

En primer lugar y para comprobar la normalidad o no de los datos se utiliza el test de Shapiro- Wilk. En caso de que se demuestre normalidad se comprobará la igualdad de varianzas entre los grupos mediante el test de Levene y a continuación se estudiará si existen diferencias significativas entre los grupos para cada algoritmo. Para ello se aplicaría el t- test adecuado a cada caso, Welch si se hubiera rechazado la igualdad de varianzas o el t- test para varianzas iguales, en su caso. El nivel de probabilidad establecido como discriminante fue en todos los casos inferior a 0,05 ( $p < 0,05$ ).

Por el contrario, en caso de no encontrar normalidad en los datos de alguno de los dos grupos se procederá a aplicar una prueba no paramétrica, en este caso, el test de U Mann-Whitney (también conocido como prueba de suma de rangos Wilcoxon). Si se apreciaran diferencias significativas para algún algoritmo se dividirá el rango de valor de cada algoritmo que verificase las diferencias para el conjunto de los dos grupos en 11 intervalos iguales de forma que se tendrá asignado a cada rango el número de parejas de nombres por grupo. El test no paramétrico de ji-cuadrado determina la existencia de asociación entre los grupos y de él se obtiene la v de Cramer para medir la intensidad de dicha asociación.

A la vista de las gráficas de distribución se buscan valores de corte, estableciendo matrices 2 x 2 de cada algoritmo y se vuelve a aplicar ji-cuadrado para obtener la v de Cramer lo mayor posible, según el corte escogido y se calcula en cada caso la Sensibilidad (S) y la Especificidad (E) de cada algoritmo para cada corte mediante las siguientes ecuaciones 5 y 6 respectivamente:

$$S = \frac{PR}{(PR+ FN)} \times 100 \quad (Eq.5)$$

$$E = \frac{NR}{(NR+ FP)} \times 100 \quad (Eq.6)$$

donde, PR son los positivos reales, esto es, las parejas del grupo *Similares* identificadas como similares; NR, los negativos reales, es decir, las parejas del grupo *Control* identificadas como diferentes; FN, los falsos negativos, es decir, las parejas del grupo *Similares* identificadas como diferentes y FP, los falsos positivos, es decir, parejas del grupo *Control* identificadas como similares.

Si al buscar el punto de corte óptimo no es suficiente dividir el rango de cada algoritmo en 11 intervalos o subrangos, se incrementa la subdivisión a 41 subrangos para ajustar mejor el punto elegido.

## Estadística Multivariante

Desde un punto de vista estadístico, la utilización de un gran número de algoritmos supone el uso de un gran número de variables, habiendo tantas como algoritmos se aplican. Se considera por lo tanto aconsejable realizar aproximaciones desde la estadística multivariante para intentar analizar todas o un grupo de las variables que se utilizan en el proyecto. Para implementar los cálculos se continuó utilizando el paquete estadístico R versión 3.2.2 y se incorporó SPSS versión 2.3. Como antes todos los tratamientos numéricos fuera del propio cálculo estadístico se realizó utilizando EXCEL 2013.

Dentro de los trabajos en estadística multivariante se utilizan técnicas de reducción de variables, tanto Análisis de Componentes Principales (ACP) como Análisis Factorial Exploratorio (AFE), para ensayar posibles aproximaciones más simples al problema, que sin menoscabo de los resultados permita reducir el número de variables (algoritmos) aplicadas.

A continuación, se prueban técnicas de clasificación, y en concreto Análisis Discriminante. La idea es confirmar que los algoritmos utilizados pueden servir para diferenciar los dos grupos utilizando esta técnica estadística.

Por último, se deben ensayar ajustes a modelos como, en concreto para este problema, Regresión Logística para intentar crear un modelo satisfactorio que sea de utilidad para alcanzar los objetivos del trabajo.