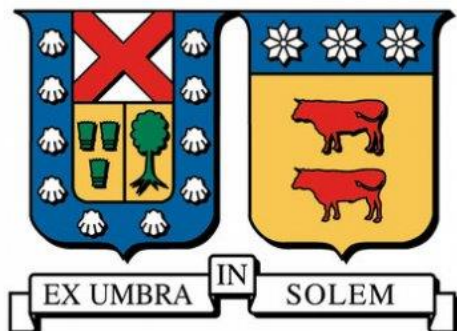




UNIVERSIDAD TÉCNICA FEDERICO SANTA MARÍA
DEPARTAMENTO DE INGENIERIA CIVIL INDUSTRIAL

ANÁLISIS DE DATOS SOBRE EGRESOS HOSPITALARIOS EN CHILE PARA
SEGURIDAD EN EL USO DE MEDICAMENTOS

MEMORIA PARA OPTAR AL TÍTULO DE INGENIERO CIVIL INDUSTRIAL

AUTOR

CAROLINA GERITIE ACEITÓN ROJAS

PROFESOR GUÍA: RAFAEL FAVEREAU URQUIZA

PROFESOR CORREFERENTE: FREDY KRISTJANPOLLER

VALPARAISO DE CHILE, OCTUBRE DEL 2018.

*Guárdame como a la niña de tus ojos;
Escóndeme bajo la sombra de tus alas
(Salmo 17:8)*

*Te haré entender,
y te enseñaré el camino en que debes andar;
Sobre ti fijaré mis ojos
(Salmo 32:8)*

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer en primer lugar a Dios, de quien dependo. De forma similar, agradecer de corazón el apoyo incondicional de mis padres, quienes a pesar de todos mis defectos me aman profundamente, sin ellos no habría podido lograr todo esto. Además, agradecer a mis hermanos quienes siempre me aconsejan con las mejores intenciones. A mi familia; los amo, los admiro y les agradezco.

También quiero agradecer todas las herramientas entregadas en mi querida UTFSM. En particular, agradecer al profesor Rafael Favereau con quién nos embarcamos en esta investigación como un “barco rompehielos”, quien además me enseñó mi actual área de especialización. Por otro lado, agradecer al Departamento de Informática de la UTFSM por permitir el acceso a sus servidores y al profesor Rodrigo Salas, por recibirme como oyente en el ramo de Análisis Inteligente de Datos y estar siempre dispuesto a colaborar. Finalmente, agradecer a todos mis amigos, por su compañía, anécdotas, risas y apoyo cuando lo necesité, incluyendo al grupo GBU, quienes fueron un oasis en el desierto.

CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS	3
CONTENIDO	4
1. RESUMEN EJECUTIVO	8
2. INTRODUCCIÓN	11
3. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	12
4. OBJETIVOS	15
4.1 Objetivo General	15
4.2 Objetivos Específicos	15
5. MARCO TEÓRICO	16
5.1 Riesgo en el uso de medicamentos	16
5.2 La Farmacovigilancia: Perspectiva Mundial	19
5.3 Identificación de los eventos EAM: Perspectiva Mundial	22
a. Sistemas de notificación en el programa internacional de Farmacovigilancia	22
b. Carencia de relación formal entre sistemas de registro EAM/RAM y hospitalizaciones.	23
c. Hohl et al., 2013: Revisión sistemática para identificar casos EAM/RAM	25
d. Wu et al., 2010: Investigación en Inglaterra para identificar casos EAM/RAM	27
e. J. Stausberg, 2014: Investigación para identificar casos EAM/RAM	28
5.4 Panorama mundial de la seguridad en el uso medicamentos.	29
5.5 Panorama Chileno de Seguridad en el uso de Medicamentos	30
a. Organismos de Farmacovigilancia en Chile	30
b. Sistema de notificaciones EAM/RAM en Chile	31
c. Magnitud y características de las notificaciones EAM/RAM en Chile	32
6. DATOS UTILIZADOS	36
6.1 Listado de Egresos Hospitalarios	37
6.2 Listado de códigos EAM	38
6.3 Listado de establecimientos de salud	38

7. METODOLOGÍA	39
7.1 Decidir objetivos y/o plantear la pregunta	40
7.2 Definir el método de medición y recolectar datos:	40
7.3 Limpiar y preparar los datos (ETL)	41
7.4 Analizar los datos	43
8. RESULTADOS	45
8.1 Resultados generales de casos EAM en egresos hospitalarios.	45
a. Descripción general de los datos	45
b. Contabilización de casos EAM / RAM en Chile	46
c. Resultados generales de casos EAM	49
d. Contraste con reportes de Farmacovigilancia nacional	52
e. Análisis según tipo de ocurrencia: Diagnóstico Principal	53
f. Análisis según tipo de ocurrencia: Diagnóstico Secundario	57
h. Análisis según situación social y duración de la estadía.	61
i. Valorización del costo de hospitalización	64
j. Análisis de los fallecimientos	66
k. Análisis según regiones del país	68
8.2 Resultados Algoritmo Apriori	74
a. Explicación del Algoritmo	74
b. Reglas de Asociación obtenidas:	76
c. Corroboración de las reglas encontradas	79
8.3 Resultados comparación con indicadores internacionales	81
a. Estudio realizado por Wu et al:	81
b. Estudio realizado por J. Stausberg:	88
9. CONCLUSIÓN	92
10. DISCUSIÓN	95
11. LIMITACIONES	97
12. REFERENCIAS	98
ANEXOS	102

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Criterio de clasificación códigos CIE-10, criterio Hohl et al.	26
Tabla 2: Características generales de egresos hospitalarios. Fuente: Elaboración propia	46
Tabla 3: Resultados casos EAM según criterio Wu et al., y Hohl et al.	49
Tabla 4: Comparación Casos EAM (Hohl et al.) calculados v/s casos graves notificados por ISP ...	52
Tabla 5: Tipos más frecuentes de casos EAM (códigos Hohl et al.)	54
Tabla 6: Características de los tipos más frecuentes de EAM (códigos Hohl et al.)	54
Tabla 7: Códigos específicos EAM más frecuentes según listado provisto por Hohl et al.	55
Tabla 8: Tipos de códigos EAM secundarios según listado provisto por Hohl et al.	57
Tabla 9: Características de los códigos EAM secundarios según códigos de Hohl et al.	58
Tabla 10: Códigos específicos secundarios EAM más frecuentes según códigos de Hohl et al.	59
Tabla 11: Previsión v/s días de estadía en pacientes asociados a EAM	62
Tabla 12: Tipo de establecimiento v/s días de estadía	63
Tabla 13: Días de estadía según tipo de afección	64
Tabla 14: Aproximación de costos según valores U.T.I.	65
Tabla 15: Aproximación de costos según valores U.C.I.	65
Tabla 16: Frecuencia de fallecimientos según afección y grupo étnico	67
Tabla 17: Fallecimientos según días estadía y sexo	68
Tabla 18: Características de las afecciones comunes, Tarapacá	70
Tabla 19: Reglas n°1 a n°3, algoritmo A priori	76
Tabla 20: Reglas n°4 a n°10, algoritmo A priori	77
Tabla 21: Reglas n°11 a n°19, algoritmo Apriori	77
Tabla 22: Grupos frecuentes de asociación	80
Tabla 23: Comparación n°1 con estudio realizado por Wu et al.	81
Tabla 24: Comparación n°2 con estudio realizado por Wu et al.	83
Tabla 25: Comparación n°3 - UK con estudio Realizado por Wu et al.	85
Tabla 26: Comparación n°3 - Chile con estudio Realizado por Wu et al.	85
Tabla 27: Comparación n°4 con estudio Realizado por Wu et al.	87
Tabla 28: Comparación egresos hospitalarios entre Alemania, EEUU, UK y Chile.	89
Tabla 29: Comparación tasa de casos EAM entre Alemania, UK, EEUU y Chile.	89
Tabla 30: Top 5 códigos más frecuentes en data Alemana. Fuente: J. Stausberg, 2014	90
Tabla 31: Top 5 códigos más frecuentes en data Inglesa. Fuente: J. Stausberg, 2014	90
Tabla 32: Top 5 códigos más frecuentes en data de EEUU. Fuente: J. Stausberg, 2014	91
Tabla 33: Top 5 códigos más frecuentes en data de Chile. Fuente: Elaboración propia.	91

ÍNDICE DE FIGURAS

Ilustración 1: Proceso de aceptación de un Fármaco	18
Ilustración 2: Relación entre RAM y EAM.	19
Ilustración 3: Miembros del programa OMS en el 2017.....	21
Ilustración 4: Países del Programa de Farmacovigilancia.....	21
Ilustración 6: Notificaciones de Sospechas RAM en el tiempo.....	33
Ilustración 7: Número de notificaciones de sospechas EAM, según seriedad.....	34
Ilustración 8: Esquema conceptual de la información	36
Ilustración 9: Metodología típica del análisis de datos.....	39
Ilustración 10: Procedimiento Básico de registro de egresos hospitalarios	40
Ilustración 11: Esquema de metodología general y específica para los tres puntos de análisis.....	44
Ilustración 12: Egresos Hospitalarios en Chile, 2010-2016	45
Ilustración 13: Esquema de los criterios de códigos para identificación de casos EAM.....	48
Ilustración 14: Número de casos asociados a medicamentos según año de ocurrencia	51
Ilustración 15: Porcentaje de casos asociados a medicamentos.	51
Ilustración 16: Pirámide Poblacional de casos EAM (criterio Hohl et al.)	60
Ilustración 17: Histograma de días de Estadía	61
Ilustración 18: Tasa de casos EAM por región por cada 1.000 egresos.....	68
Ilustración 19: Tasa de EAM por comunas de Tarapacá.....	69
Ilustración 20: Histograma de edad para Alto Hospicio y Pozo Almonte.....	70
Ilustración 21: Tasa de casos EAM (sin f) por región, por cada 1.000 egresos.	72
Ilustración 22: Top 5 tasas de EAM por comunas de Valparaíso.	72
Ilustración 23: Top 5 tasa de EAM por comunas de O'Higgins.	73
Ilustración 24: Histograma de edad para códigos tipo F y T.	79
Ilustración 25: Histograma de edad para Casos EAM.....	80

1. RESUMEN EJECUTIVO

Los medicamentos son la tecnología más utilizada en la medicina occidental. Sin embargo, su uso no está libre de riesgo, pudiendo provocar Eventos Adversos a Medicamentos (EAM), es decir, daños causados por medicamentos o por su uso inapropiado, los cuales abarcan desde pequeñas molestias hasta incluso la muerte, además de significar enormes costos que contribuyen a la deuda hospitalaria.

El presente estudio busca poner en evidencia la frecuencia de los casos EAM en la salud chilena, mediante un análisis estadístico al registro de hospitalizaciones en Chile durante el periodo 2010-2016. El listado anual de hospitalizaciones se denomina “Informe Estadístico de Egreso Hospitalario” (IEEH), el cual se genera a partir del decreto exento 1671/2010 del Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) siendo de carácter obligatorio para todos los establecimientos de salud.

Según lo establecido en dicho decreto, cada diagnóstico de una hospitalización debe ser registrado según un código establecido por la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), el cual es el estándar mundial declarado por la Organización Mundial de la Salud. Dado esto, con el objetivo de medir el impacto de los casos EAM en la salud hospitalaria, diversos estudios extranjeros han seleccionado sub conjuntos de códigos CIE-10 que son atribuibles a Eventos Adversos a Medicamentos, de modo de cuantificar la magnitud de los casos EAM en las bases de datos de egresos hospitalarios correspondientes. Este método ha sido utilizado en países como Alemania, Inglaterra y EEUU, siendo adoptado en esta investigación como el primer estudio realizado en Chile respecto de la frecuencia de casos EAM en la salud hospitalaria nacional.

A partir de 1.647.000 egresos hospitalarios anuales en promedio, se realizan los cálculos correspondientes mediante lenguaje de programación Python, obteniéndose los siguientes resultados:

En promedio, ocurren anualmente 3.600 casos EAM como cota inferior y 11.000 casos como cota superior. La ocurrencia de los casos EAM calculados implicó el fallecimiento anual de aproximadamente 107 personas y el uso de 76.500 días cama como cota superior, con un costo aproximado de 14 mil millones de pesos solo en hospitalización.

Por otro lado, las afecciones más frecuentes corresponden a “envenenamientos por medicamentos o sustancias biológicas, uso inapropiado o errores de medicación”, que afectan principalmente a mujeres jóvenes y niños, provocando estadías cortas de hospitalización. A este grupo le siguen los “Trastornos mentales y del comportamiento debido a drogas, medicamentos u otras sustancias biológicas”, afectando principalmente a hombres jóvenes y resultando en extensas estadías de hospitalización. Ambos grupos reúnen el 81% de las afecciones totales. Además, las enfermedades específicas más frecuentes corresponden a envenenamiento por sustancias no especificadas, síndrome de dependencia, enterocolitis debido a la bacteria *Clostridium difficile*, e hipoglicemia sin coma inducida por medicamentos.

De los afectados, el 78% se atendió en establecimientos públicos y también el 78% de los pacientes presentó previsión de salud Fonasa. Por otro lado, las tasas más altas de casos EAM se producen en los grupos etáreos de 1 a 4 años, entre los 15 y 19 años, y en los adultos mayores de 65 años. Finalmente, las regiones de Valparaíso, Tarapacá y O’Higgins presentan las tasas más altas de eventos EAM por cada 1.000 egresos hospitalarios.

De la comparación con estudios extranjeros, se tiene que la tasa de casos EAM obtenidos de los datos hospitalarios chilenos presenta valores hasta 10 veces inferior a los presentados en países como Inglaterra, EEUU y Alemania. Sin embargo, Chile no tiene mejores políticas de seguridad de medicamentos que dichos países, por lo que probablemente se tiene además un problema de registro en la información.

Finalmente, los reportes actuales relacionados a medicamentos provistos por la unidad de Farmacovigilancia del Instituto de Salud Pública de Chile (ISP), están orientados a identificar riesgos específicos de los fármacos y no a evidenciar la frecuencia de los casos EAM, por lo que los indicadores actuales de farmacovigilancia se construyen mediante los datos obtenidos por *notificación espontánea*¹ reportando cerca de 900 casos anuales, lo cual es 10 veces inferior a los resultados obtenidos en esta investigación, y 130 veces menor a la tasa de casos EAM en EEUU.

Debido a los resultados expuestos, se considera necesario desarrollar estrategias multidisciplinarias de medición y prevención de eventos EAM, además de sistemas de farmacovigilancia activa. También se recomienda la definición de un listado nacional de códigos CIE-10 atribuibles a eventos EAM que incluya los requerimientos culturales del país, de modo de identificar apropiadamente los ingresos hospitalarios debido a EAM en Chile. Finalmente, se sugiere una mejora en el control del sistema de registro de egresos hospitalarios, además de replantear los indicadores actuales referidos a la seguridad en el uso de medicamentos.

¹ Notificación espontánea: Los profesionales de la salud reportan al ISP las sospechas de reacciones adversas a medicamentos observados en los pacientes que atienden. (www.ispch.cl)

2. INTRODUCCIÓN

Desde tiempos remotos, ha existido la intensión y necesidad del hombre de combatir las enfermedades y los malestares propios de una afección de salud. Las culturas y civilizaciones antiguas utilizaron sus recursos disponibles, descubriendo conjuntamente ventajas y propiedades curativas de plantas medicinales o ciertos compuestos minerales.

De forma posterior, mediante avances tecnológicos e investigación científica, se estructura paulatinamente el “Mercado Farmacéutico”, industria millonaria de carácter mundial, valorizada en aproximadamente 1 trillón de dólares en el año 2017. La industria en Chile ha crecido acorde al panorama mundial, alcanzando un valor de 730.000 millones de pesos en el año 2012, donde aproximadamente la mitad de la población nacional utiliza al menos un medicamento diariamente, siendo principalmente personas de mayor edad, de menor estrato socio económico, y de género femenino (CENAFAR, 2013).

Sin embargo, la imperfección del mercado farmacéutico permite factores de riesgo en el proceso de medicación, que pueden o no provocar reacciones perjudiciales en la salud de los consumidores. Estos riesgos están presentes en toda la cadena del fármaco, desde su invención hasta su prescripción y consumo, como por ejemplo: falta de testeo exhaustivo, influencia del farmacéutico en la compra final, ilegibilidad de la receta médica, marketing ejercido por la industria, seguimiento inadecuado de la terapia de los pacientes, errores en la distribución, etiquetado, y almacenamiento de los fármacos, interacciones entre medicamentos o mal uso por parte de los consumidores. El presente estudio busca realizar una aproximación cuantitativa de las hospitalizaciones debido al uso de medicamentos, determinar las afecciones frecuentes y su relación con las características de la población.

3. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

Acorde al crecimiento de la industria farmacéutica, el consumo de medicamentos ha aumentado considerablemente, esperándose para el año 2020 una producción de 2.4 billones de dosis (IMS, 2015). Sin embargo, existen innumerables factores de riesgo en la cadena del fármaco que pueden causar consecuencias negativas en la salud de los consumidores, como:

- **Eventos Adversos a Medicamentos (EAM):** “Daños causado por un medicamento, o el uso inapropiado de este” (Nebeker et al., 2004). Esta definición permite incluir daños causados por una prescripción inadecuada o ilegible, dispensación errónea de la receta, inconvenientes en el etiquetado, distribución o almacenaje de fármacos, falta de monitoreo del paciente, irresponsabilidad en el consumo, etc.
- **Reacciones Adversas a Medicamento (RAM):** “Reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un medicamento, a dosis utilizadas habitualmente para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad (ISP, 2016), (OMS, 1969). Las RAM son un subgrupo de las EAM, y son provocadas específicamente por la composición del fármaco a dosis normales, cuya naturaleza de la reacción no es consistente con la información del producto (Nebeker et al., 2004).

Las RAM se deben principalmente a que en el momento en que un medicamento es testeado, solo se ha probado en un número reducido de personas, bajo ensayo clínico dirigido y en cortos plazos de tiempo, por lo que la mayoría de las RAM no son encontradas hasta años posteriores a su comercialización. Dicho de otra forma, la Organización Mundial de la Salud indica que “se necesita mayor información sobre el uso de nuevos fármacos en niños, mujeres

embarazadas y ancianos, aún más cuando el periodo de utilización es extenso, o si se ha combinado con otros medicamentos”. (OMS, 2004).

Esta necesidad de información, control y comunicación entre países, impulsó a la OMS a instaurar en 1968 la *Farmacovigilancia*, que es “la ciencia y actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos” (OMS, 2004). Chile se adhirió al Programa Internacional de Farmacovigilancia en 1996, y a partir de entonces, el método de control utilizado es la notificación espontánea, lo cual consiste en el reporte por parte de los profesionales de salud de las sospechas de RAM de las que toman conocimiento².

“El método de notificación espontánea tiene por principal utilidad sustentar sistemas tempranos de alerta para la detección de daños asociados a fármacos de forma inesperada como primera línea de protección” (ISP, 2015), y por esto suele centrarse en aquellas reacciones de mayor gravedad en los pacientes, teniendo por objetivo identificar específicamente los medicamentos relacionados a consecuencias perjudiciales para la salud. Sin embargo, existe evidencia suficiente de que “las sospechas reportadas no necesariamente dan cuenta de la real tasa de eventos adversos a medicamentos experimentados por la población, considerando que el método de notificación espontánea tiene implícito una probable subnotificación”. (ISP, 2016). En efecto, diversos estudios extranjeros indican que sólo un 6% a 12% de todas las RAM son reportadas (Hazell & Shakir, 2006).

Determinar la frecuencia de los casos EAM y no solo sus causales es un factor de importancia para reconocer el problema de la seguridad de los medicamentos como una

² http://www.ispch.cl/anamed_/farmacovigilancia_1/nram

temática de relevancia en la salud nacional. Aún más, la evidencia demuestra que los casos EAM han sido una de las 10 principales causas de muerte en algunos países, incluido EEUU (Lazarou et.al, 1998). Además, se tiene registro de que provocan la prolongación de los tiempos de hospitalización, y que generan entre un 3% a 7% de todas las admisiones hospitalarias en países como EEUU, Inglaterra y Alemania (Stausberg, 2014).

La principal dificultad para determinar la magnitud de la presencia de casos EAM en Chile y en el mundo, es la falta de una metodología estándar que permita identificar un Evento Adverso a Medicamento. En el caso particular de la atención hospitalaria, se han realizado propuestas metodológicas y revisiones sistemáticas en países desarrollados para identificar casos EAM en el registro habitual del diagnóstico de los pacientes (Wu et al., 2010) (Hohl et al., 2013) (Stausberg, 2014). Sin embargo, actualmente no existe estandarización formal sobre cuáles son los diagnósticos o códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) que corresponden a casos EAM.

A partir de lo anterior, se generan las siguientes preguntas: ¿Se puede determinar la cantidad de casos EAM que no están siendo notificados en Chile y sus consecuencias? ¿Es homogéneo el resultado entre los distintos establecimientos y regiones? ¿Las características del paciente influyen en su probabilidad de presentar casos EAM? ¿Cuáles son los tipos de afecciones más frecuentes y sus características? ¿Cómo se presentan nuestros indicadores en comparación con los de países desarrollados? ¿Qué conclusiones se pueden obtener sobre el actual sistema de Farmacovigilancia en Chile?

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo General

Adoptar un método de cálculo para evidenciar la magnitud de los Eventos Adversos a Medicamentos (EAM) en ingresos hospitalarios en Chile, mediante análisis estadístico y técnicas de programación aplicado al registro de egresos hospitalarios nacional en el periodo 2010-2016, con el fin de aportar información de valor para la generación de indicadores adecuados sobre seguridad en el uso de medicamentos.

4.2 Objetivos Específicos

- Presentar resultados que muestren la existencia de sub notificación de casos EAM en Chile respecto de la información oficial, a través del cálculo de la ocurrencia de estos eventos y su relación con las características de la población.
- Cuantificar el fenómeno de Eventos Adversos a Medicamentos en Chile, generar una aproximación monetaria del costo de hospitalización total, y determinar el tipo de afecciones más frecuentes.
- Encontrar asociaciones de interés mediante un Algoritmo de Programación que colabore en identificar tendencias sobre seguridad en el uso de medicamentos en egresos hospitalarios.
- Comparar indicadores sobre la magnitud de Eventos Adversos a Medicamentos de países desarrollados, a través de investigación en fuentes científicas y los mismos métodos de cuantificación, para contrastar con los resultados sobre EAM en Chile.

5. MARCO TEÓRICO

5.1 Riesgo en el uso de medicamentos

El uso de medicamentos ha aumentado considerablemente en las últimas décadas, y se espera que esta tendencia continúe en los próximos años. Un estudio realizado por el “Institute for Healthcare Informatics”, calcula que el volumen mundial de medicamentos en el 2015 alcanzó un total de 3.6 billones de dosis, y se estima que para el año 2020 este valor aumente en un 24%, con un costo aproximado de 1.4 trillones de dólares (IMS, 2015), mientras que el crecimiento esperado de la población para el 2020 es de aproximadamente un 5,6%³.

Sin embargo, y pese a todas las ventajas que ofrecen los medicamentos, la utilización de fármacos trae siempre consigo el riesgo de sufrir efectos no deseados, aun cuando se esté utilizando de forma correcta y bajo prescripción médica, “pudiendo provocar enfermedad, discapacidad o incluso muerte, hasta el punto de que en algunos países figuran entre las 10 causas principales de mortalidad”. (OMS, 2004).

Los daños causados por un medicamento o por el uso inapropiado de estos, se denominan Eventos Adversos a Medicamentos (EAM), como por ejemplo la afección “*Hematoma debido a la sobredosis de tirofiban*” (Nebeker et al., 2004). Las EAM son causadas por factores de riesgo tales como: Prescripción incorrecta, comprensión errónea por parte del farmacéutico, influencia del vendedor en el momento final de la compra, desconocimiento de los profesionales de salud sobre el historial de fármacos del paciente o desconocimiento de los productos disponibles en la oferta farmacéutica, o de la interacción

³ <https://www.populationpyramid.net/>

entre fármacos, además de problemas en el etiquetado y empaquetado de fármacos, desapego a las normas de nomenclatura, inconvenientes en el proceso de distribución, dispensación o almacenaje, falta de monitoreo del paciente, falta de educación sobre fármacos, irresponsabilidad en el consumo, utilización de dosis inadecuada, etc.

Por otro lado, un sub grupo de los casos EAM corresponden a las Reacciones Adversas a un Medicamento o RAM, definidas por la OMS como una “reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un medicamento, a dosis utilizadas habitualmente”. (OMS, 1969), por ejemplo, “*Insuficiencia cardíaca congestiva debido a metoprolol*”. Las RAM se reconocen cuando la reacción provocada por el medicamento a dosis adecuada no se condice con las contraindicaciones indicadas en el producto (Nebeker et al., 2004).

Con respecto al procedimiento estándar de aprobación de un nuevo fármaco, cada medicamento debe ser testeado correctamente antes de ser comercializado, tal como se muestra en la figura n°1. Sin embargo, se observa que cuando un fármaco comienza a ser comercializado, “lo más frecuente es que sólo se haya comprobado la eficacia y seguridad a corto plazo del medicamento en un pequeño número de personas cuidadosamente seleccionadas. En ocasiones son apenas 500, y rara vez superan los 5000, quienes han recibido el fármaco antes de su salida al mercado” (OMS, 2004). Luego, una vez que el medicamento es aprobado, el fármaco deja la seguridad de los ensayos clínicos dirigidos y se transforma en un producto de consumo público.

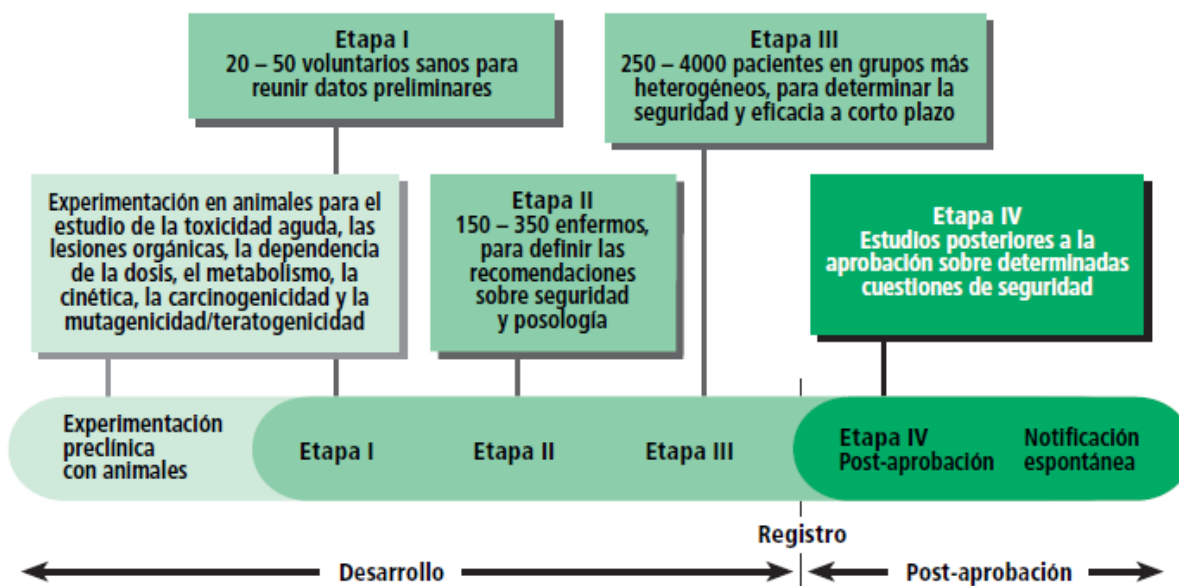


Ilustración 1: Proceso de aceptación de un Fármaco. Extraído de: OMS, 2004.

Debido al método de testeo, resulta fundamental controlar la seguridad que presentan los nuevos tratamientos una vez comercializados, sobre todo respecto al uso del fármaco en niños, mujeres embarazadas y ancianos, con énfasis en medicamentos tras largo tiempo de utilización ininterrumpida, o que son combinados con otros fármacos. En efecto, la experiencia demuestra que gran número de eventos adversos o interacciones con alimentos u otros fármacos no son reconocidos hasta varios años posteriores a la comercialización de un nuevo medicamento (OMS, 2004).

En resumen, los factores de riesgo generados por la cadena productiva de los fármacos, por los profesionales de salud o por los mismos consumidores, provocan errores en la medicación, que pueden tener como consecuencia daños perjudiciales en los pacientes. En el esquema a continuación se explica la relación entre: “Errores de Medicación”, “Eventos Adversos a Medicamentos” y “Reacciones Adversas a Medicamentos”.

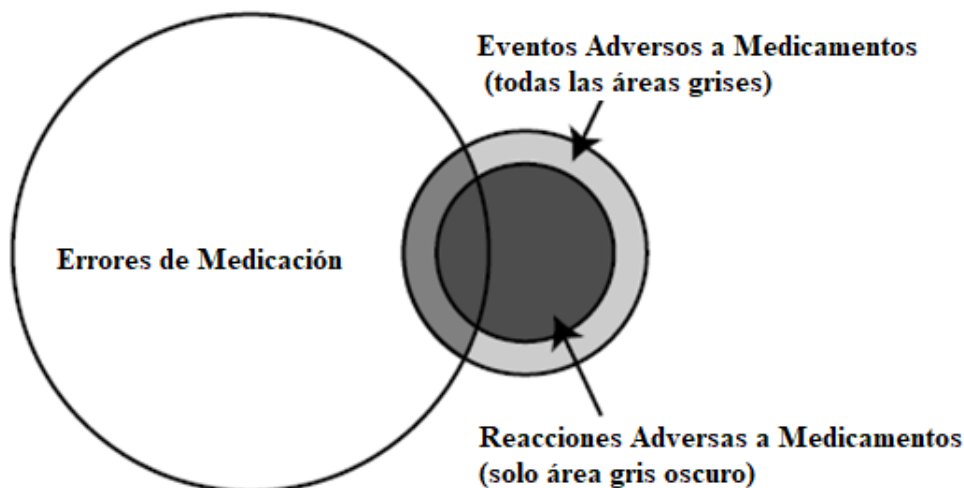


*Ilustración 2: Relación entre RAM, EAM y errores de medicación.
Extraído de Nebeker et al., 2004.*

Cabe destacar que los errores de medicación se definen como “uso inadecuado de un medicamento que puede o no resultar en daño corporal”. Estos son más comunes que los Eventos Adversos de Medicamentos, y generalmente no resultan en consecuencias negativas (Nebeker et al., 2004).

5.2 La Farmacovigilancia: Perspectiva Mundial

La frecuente aparición de consecuencias negativas relacionadas con medicamentos, hizo evidente la necesidad de un marco regulatorio de la industria farmacéutica, así como un sistema eficiente del control de medicamentos. En este contexto, existe la Farmacovigilancia, que se define como: “la ciencia y actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los eventos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos” (OMS, 2004)

Los objetivos de la Farmacovigilancia consisten en mejorar la atención del paciente en relación a su seguridad con los medicamentos, guiar las políticas públicas relacionadas con fármacos, evaluar la magnitud y nocividad de los problemas que se presenten, así como fomentar la utilización correcta de los medicamentos y educar a la población (OMS, 2004).

Uno de los principales motores de la creación de la farmacovigilancia, fue una serie de aproximadamente 10.000 casos de defectos congénitos en recién nacidos producto del consumo de talidomida en mujeres embarazadas, tanto en Europa, África, Australia y Japón, como en otros países del mundo, registrando un 15% de fallecimientos (OMS, 2004). Este hecho, junto a un mercado creciente de fármacos, hizo evidente la necesidad de un sistema de control y comunicación entre países con respecto a los Eventos Adversos a Medicamentos.

Debido a esto, en 1968 se puso en marcha el Programa OMS de Vigilancia Farmacéutica Internacional en 10 países distintos, con el objetivo de reunir los datos existentes sobre los casos RAM a nivel mundial. Luego, con el paso del tiempo y a medida que otros países instauraban sus propios centros nacionales de farmacovigilancia, la red de comunicación se ha ampliado y unificado considerablemente (OMS, 2004).

Actualmente, 131 países son miembros del programa OMS de Vigilancia Farmacéutica⁴. El detalle de los países miembros y su crecimiento en el tiempo se observan en las figuras n°3, y n°4 respectivamente.

⁴ www.who-umc.org

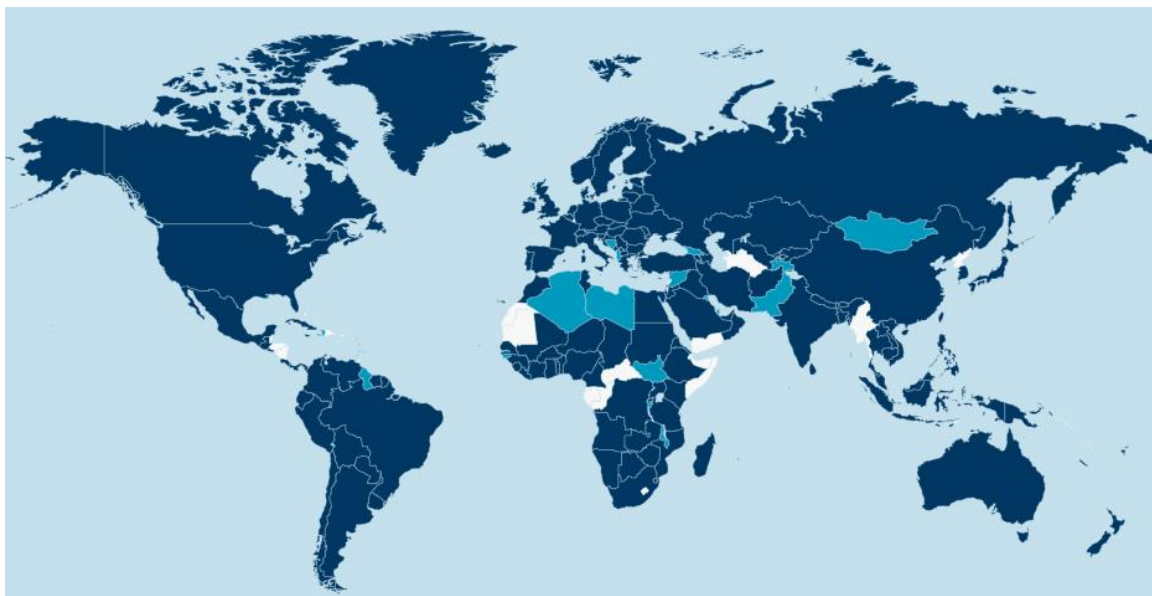


Ilustración 3: Miembros del programa OMS en el 2017. Azul: miembros full. Celeste: miembros asociados. Blanco: no es miembro. Extraído de sitio web OMS (www.who-umc.org).

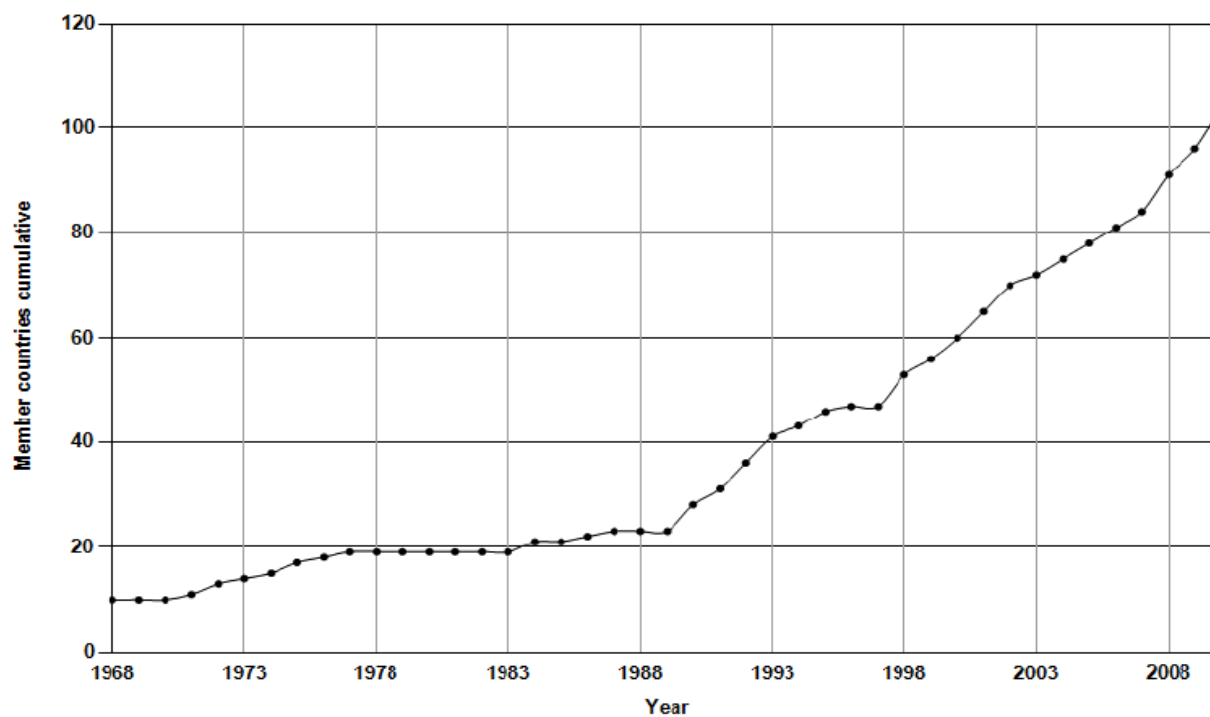


Ilustración 4: Cantidad de países pertenecientes al Programa Internacional de Farmacovigilancia en el tiempo. Extraído de (Sollenbring, 2010).

5.3 Identificación de los eventos EAM: Perspectiva Mundial

a. Sistemas de notificación en el programa internacional de Farmacovigilancia

Cuando una Reacción Adversa a Medicamento es identificada en algún centro asistencial de salud, este debe ser registrado adecuadamente y para ello, cada país presenta su propio sistema. Uno de los métodos más utilizados es la terminología WHOART, que deriva su nombre de: “World Health Organization - Adverse Reaction Terminology”.

WHOART cubre la mayoría de los términos médicos necesarios para el reporte de RAM de forma compacta, pero a la vez, permite registrar nuevas reacciones adversas, manteniendo su estructura y relaciones previas. Este sistema ha sido desarrollado durante más de 30 años, y es utilizada por los países miembros del Programa Mundial de Farmacovigilancia, por las compañías farmacéuticas y las organizaciones de investigación clínica (Carmona et al., 2013).

Además, WHOART se complementa con otras dos terminologías, por un lado “MEDRA”, utilizada para el seguimiento de seguridad de productos farmacéuticos o biológicos, que se caracteriza por sus términos altamente específicos⁵, y el glosario “WHO Drug Dictionary”, el cual corresponde a la principal fuente internacional de nombres de medicamentos, incluyendo información sobre el laboratorio titular, forma, concentración, y fuente del fármaco (Sollenbring, 2010).

Por otro lado, el programa internacional de Farmacovigilancia ubica su núcleo de información en el Centro Colaborador de Uppsala, Suecia. Dicho centro se ocupa del

⁵ www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/spanish

mantenimiento de la base de datos más grande en el mundo sobre Eventos Adversos a Medicamentos, llamada “Vigibase”, la cual cuenta actualmente con más de 16 millones de reportes acumulados desde su creación⁶, donde el 51% de las notificaciones en el 2010 fueron realizadas por EEUU, seguido de Inglaterra (9%) y Alemania (5,7%) (Sollenbring, 2010).

b. Carencia de relación formal entre sistemas de registro EAM/RAM y hospitalizaciones.

Por otro lado, para codificar las enfermedades en general se utiliza el listado de códigos CIE-10: “Clasificación internacional de Enfermedades y Problemas de Salud - 10° revisión”. Este listado, es el estándar de clasificación de diagnóstico para todos los fines clínicos y de investigación, pues define la totalidad de enfermedades, trastornos, lesiones y otras afecciones de salud relacionadas, enumeradas de manera integral y jerárquica, permitiendo comparar la información en distintos tiempos y países. El código CIE-10 es impulsado por la OMS con actualizaciones constantes, se cita en más de 20.000 artículos científicos y es utilizado por más de 100 países de todo el mundo⁷.

Cabe destacar que cada registro hospitalario presenta siempre un *Diagnóstico Principal*, que es la causante primaria de la necesidad de tratamiento que tuvo el paciente, la cual es definida por el médico o profesional tratante. Pero también, cuando el diagnóstico principal se trata de traumatismos, envenenamientos accidentales o intencionales, debe siempre registrarse un *Diagnóstico Secundario*, el cual corresponde a la causa externa que originó el diagnóstico principal. En ambos casos, estas enfermedades son codificadas con el listado CIE-10 de enfermedades, y ambas son consideradas en la presente investigación.

⁶ www.who-umc.org/vigibase/vigibase

⁷ www.who.int/classifications/icd/en/

Actualmente, no existe consenso a nivel internacional sobre cuáles de estos códigos están relacionados, y en qué magnitud, con Eventos Adversos a Medicamentos (EAM). Tampoco se ha desarrollado algún método estandarizado para relacionar estas líneas paralelas de registro de información, es decir, relacionar el sistema de reportes de casos EAM con la clasificación CIE-10 de enfermedades. Sin embargo, en el caso particular de la atención hospitalaria, se han realizado propuestas metodológicas y revisiones sistemáticas en países desarrollados para identificar casos EAM en el registro habitual del diagnóstico de los pacientes mediante los códigos CIE-10. Este es el método que se busca adoptar en esta investigación, donde los estudios encontrados se explicarán en el siguiente ítem.

Dicho de otra forma, si bien se pueden identificar casos EAM/RAM según algunos códigos CIE-10 que corresponden a afecciones relacionadas con medicamentos, como por ejemplo T887: Evento adverso no especificado de medicamento, “no existe consenso entre los investigadores de salud sobre cómo identificar casos EAM/RAM de manera confiable dentro de los datos registrados de un paciente hospitalizado”. (Hohl et al., 2013).

Esta falta de relación entre los sistemas de registro, dificulta evidenciar el impacto y magnitud real de los Eventos Adversos a Medicamentos en los sistemas de Salud, en particular, como las complicaciones asociadas a fármacos influyen en la cantidad de ingresos hospitalarios o la prolongación de estos, además de los costos monetarios que estos implican.

c. **Hohl et al., 2013:** *Revisión sistemática para identificar casos EAM/RAM en diagnósticos CIE-10*

Con el objetivo de solucionar la carencia de relación entre los sistemas de registro de casos EAM y el diagnóstico de enfermedades según el listado CIE-10, se publicó en la “Revista de la Asociación Americana de Informática Médica” una revisión sistemática para determinar y estandarizar un listado de códigos CIE-10 que correspondan a Eventos Adversos a Medicamentos. La búsqueda se realizó a partir de 4241 artículos en revistas médicas de relevancia, conferencias y literatura científica establecida. El nombre de esta investigación es “*ICD-10 codes used to identify adverse drug events in administrative data: a systematic review*”, fue realizada en el año 2010 por los autores: Corinne M Hohl, Andrei Karpov, Lisa Reddekopp, y Jürgen Stausberg.

En la revisión sistemática se buscaron todos aquellos trabajos que estuvieran relacionados con la identificación de casos EAM o RAM en el listado CIE-10 de enfermedades. Del total de títulos seleccionados, solo 41 fueron incluidos en la investigación por cumplir indicadores apropiados de validación. De los artículos escogidos, 16 fueron realizados en Europa, 13 en Norte América, 9 en Australia y 3 en Asia, en otras palabras, ninguno de las investigaciones fue realizada en Latinoamérica. Del total de estudios seleccionados, se encontraron 827 códigos ICD-10 que han sido usados en la literatura médica para identificar eventos EAM. La cantidad utilizada en cada estudio es de aproximadamente 190 códigos, pero lamentablemente, con una alta variabilidad de selección entre ellos.

El principal problema para alcanzar el consenso, consiste en la existencia de un grupo no menor de daños, que podrían o no ser causadas por un fármaco, como por ejemplo la

condición de “Úlcera Gástrica”. Sin embargo, tras análisis y discusión de un grupo de expertos, se genera un sistema de clasificación que agrupa los 827 códigos utilizados en dos conjuntos:

- La presencia de EAM/RAM es altamente probable (categorías A1, A2, B1, B2 y C)
- La presencia de EAMRAM es escasamente probable (categorías D, E, U y V)

Categoría	Criterio de Clasificación
A1	La descripción del código incluye la frase “Inducido por medicamento / droga”.
A2	La descripción del código incluye la frase “Inducido por medicamento u otras causas”.
B1	La descripción del código ICD-10 incluye la frase “Envenenamiento por medicación”
B2	La descripción del código ICD-10 incluye la frase “Envenenamiento por uso perjudicial de medicamento u otras causas”
C	El evento es considerado muy probablemente una reacción adversa a medicamento, sin embargo la descripción del código no lo dice explícitamente.
D	El evento es considerado solo probablemente una reacción adversa a medicamento, sin embargo la descripción del código no lo dice explícitamente.
E	El evento podría llegar a ser una reacción adversa a medicamento, sin embargo la descripción del código no lo dice explícitamente.
U	Es poco probable que el evento sea una reacción adversa a medicamento
V	La reacción adversa está asociada a una vacuna

Tabla 1: Criterio de clasificación códigos CIE-10, criterio Hohl et al.

En este estudio, hubo una subestimación intencional de EAM debido a que el enfoque en códigos CIE-10 se centró en la aparición explícita de la relación con un medicamento o droga en el descriptor del código. Sin embargo, la lista de códigos aplicada aquí es la más completa disponible, al menos hasta el año 2014, y proporciona una imagen realista de la verdadera ocurrencia de EAM. (Stausberg, 2014).

d. **Wu et al., 2010:** *Investigación en Inglaterra para identificar casos EAM/RAM en diagnósticos CIE-10*

Otro estudio realizado en el año 2010 con respecto a las hospitalizaciones en Inglaterra y publicado por la revista Royal Society of Medicine, también busca generar un nexo entre los sistemas de registro de casos EAM/RAM y el diagnóstico de enfermedades según el listado de enfermedades CIE- 10. Esta investigación, llamada “*Ten-year trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England 1999–2009*”, fue llevada a cabo por los autores Tai-Yin Wu, Min-Hua Jen, Alex Bottle, Mariam Molokhia, Paul Aylin, Derek Bell y Azeem Majeed.

El objetivo del estudio fue determinar el número de hospitalizaciones atribuibles a casos EAM, teniendo como criterio que el descriptor del código de diagnóstico incluyera alguna de las siguientes frases: “Reacción adversa a medicamento”, “inducido por droga”, “debido a droga”, “debido a medicamento” o “alergia a droga”. Además, se incluyeron todos los códigos de diagnóstico secundario en el rango Y40 – Y59 que corresponden a los “Eventos Adversos de Medicamentos debido a drogas, medicamentos o sustancias biológicas”. En resumen, son 260 códigos que presentan una visión más restrictiva y literal de las hospitalizaciones asociadas a medicamentos.

De los resultados generales para los egresos hospitalarios en Inglaterra en el periodo 1999–2009, se tiene que el 0.9% de las hospitalizaciones correspondió a casos RAM, con un aumento de un 76.8% en los 10 años de análisis, lo cual puede deberse a una mejora en el mantenimiento de registros y/o aumento de la conciencia pública en el tema. Además, hubo una tasa de mortalidad hospitalaria que rodea el 4.7% en el 2008, esto quiere decir que aproximadamente 5 de cada 100 pacientes hospitalizados debido a eventos adversos a medicamentos fallecieron en el establecimiento de salud.

- e. **J. Stausberg, 2014:** Investigación para identificar casos EAM/RAE en diagnósticos CIE-10, comparando resultados en Inglaterra, Alemania y EEUU.

Un tercer estudio realizado en Alemania por Jürgen Stausberg y publicado en el año 2014, persigue objetivos similares a los otros estudios ya nombrados. La investigación llamada *“International Prevalence of Adverse Drugs Events in hospitals: an analysis of routine data from England, Germany, and USA”*, busca realizar un análisis comparativo entre dichos países, a través de un listado de códigos EAM similar al estudio realizado por Hohl et al., donde también se clasifican los códigos en 7 categorías equivalentes según probabilidad de atribución a EAM (A1, A2, B1, B2, C, D, E, V).

Para realizar la comparación entre los países, el listado de códigos fue mapeando en los tres sistemas nacionales de clasificación de enfermedades, puesto que en ese entonces EEUU utilizaba la versión CIE-9 de enfermedades, Inglaterra la versión CIE-10 estándar de la OMS y Alemania la versión CIE-10-GM (modificación alemana).

De los resultados generales se tiene que la tasa de prevalencia general de eventos adversos a medicamentos como porcentaje del total de egresos hospitalarios fue de un 3,22% para Inglaterra, 4.78% para Alemania, y 5.64% para los Estados Unidos. Además, la mayoría de los casos EAM no presentó intervención quirúrgica, pero sí una estadía de mayor duración. Finalmente, la afección más frecuente en los tres países de estudio fue “Enterocolitis causada por *Clostridium difficile*”, lo cual corresponde a colitis producida generalmente por el uso de antibióticos.

5.4 Panorama mundial de la seguridad en el uso medicamentos.

A pesar de los esfuerzos realizados en materia de Farmacovigilancia, se debe considerar que el sistema actual de notificación espontánea no permite asegurar que todas las eventualidades asociadas a medicamentos se estén considerando, y que probablemente solo se reporten aquellas EAM/RAM de carácter más serio o evidente. Con ello, se infiere que los reportes actuales puedan traer consigo una importante sub notificación. En efecto, estudios indican que sólo el 6% - 12% de todas las RAM son reportadas (Hazell & Shakir, 2006).

Con respecto de la frecuencia de casos EAM en otros países, se tiene por ejemplo una revisión sistemática realizada en España, que halló una tasa de incidencia de 6,5% de eventos relacionados a fármacos en pacientes hospitalizados, donde un 50% de estos fueron previsibles y evitables. (Puche & de Dios, 2006). Aún más, otros estudios indican que incluso el 62,3% de los casos son potencialmente prevenibles (McDonnell & Jacobs, 2002).

Por otro lado, un estudio realizado en Italia con respecto a adultos mayores de 65 años, indicó que un 11% de las admisiones hospitalarias fueron causadas por RAM, evidenciando que estos eventos son más frecuentes a medida que la edad aumenta. Del estudio, el 25% de los pacientes presentó una RAM durante su hospitalización y esto alargó su estadía de 12,6 a 18,7 días (Conforti et al., 2012)

En lo que se refiere a mortalidad debido a EAM/RAM en pacientes hospitalizados, se han descrito incidencias variables, por ejemplo de 0,6% en España (Puche & de Dios, 2006) o un 4,7% (Wu et al., 2010). Aún más, el libro “To Err is Human”, publicado en el año 2000 en Estados Unidos afirma que más personas fallecen por errores de medicación que por lesiones en el lugar de trabajo.

En cuanto a los costos monetarios, un informe elaborado en el año 2000 en EEUU estimó que el costo total de las RAM prevenibles del país, incluyendo la pérdida de ingresos y de producción familiar, la discapacidad y los costos de salud, fue de 17 a 29 mil millones de dólares (Kohn et al., 2000), lo que equivale aproximadamente a 983 mil millones de pesos⁸.

Finalmente, se ha demostrado en diversos estudios que algunas características de los pacientes influyen en su probabilidad de sufrir RAM. Por ejemplo, una revisión sistemática realizada en Inglaterra, indica que estos casos son más frecuentes en pacientes de edad mayor, de género femenino o que consuman más de un medicamento (Davis et al., 2009). Por otro lado, en la revista chilena de Infectología, se indica que el género, edad, polimorfismos genéticos, etnicidad, embarazo, patologías asociadas, daño renal o hepático y polifarmacia son características que pueden aumentar la presencia de EAM/RAM. (Sánchez et al., 2014).

5.5 Panorama Chileno de Seguridad en el uso de Medicamentos

a. Organismos de Farmacovigilancia en Chile

En diciembre de 1995 se enviaron desde Chile las primeras notificaciones a la Vigibase en el Centro Coordinador de Monitorización de Reacciones Adversas de la OMS y en marzo de 1996 Chile fue aceptado como miembro integrante del Programa OMS, siendo el quinto país sudamericano en ser incluido por el organismo internacional.

De forma previa, el Instituto de Salud Pública creó en 1993 el Centro Nacional de Información de Medicamentos y Farmacovigilancia – CENIMEF, que es el responsable de

⁸ Para calcular equivalencia: Población de EEUU y Chile obtenida de www.populationpyramid.net. Valor del dólar obtenido de www.sii.cl al 21 de Septiembre del 2018.

planificar, evaluar y desarrollar el Programa Nacional de Farmacovigilancia impulsado por la OMS. Estas labores son realizadas actualmente por el Sub Departamento de Farmacovigilancia, el cual depende del Departamento de Agencia Nacional de Medicamentos⁹.

Actualmente, el Sub departamento de Farmacovigilancia es la sección responsable de reunir y registrar las notificaciones de sospechas de RAM en Chile, como también reportes relacionados al mal uso o errores de medicación, situaciones de abuso, dependencia, y cuando los efectos del fármaco puedan ser clasificados como graves o no se tengan antecedentes conocidos previamente (ISP, 2012).

b. Sistema de notificaciones EAM/RAM en Chile

De acuerdo a la Norma Técnica 140, el método de reporte utilizado por el Programa Nacional de Farmacovigilancia es la notificación espontánea, la que consiste en comunicar al ISP, por parte de un profesional de la salud, o de otra entidad, las sospechas de reacciones adversas a medicamentos de las que éste toma conocimiento¹⁰.

La notificación se realiza a través del “Formulario de Notificación de Reacciones Adversas”, el cual es enviado al Sub departamento de Farmacovigilancia por medio de correo electrónico, oficina de gestión de trámites o a través del formulario electrónico disponible en el sistema en línea RED-RAM. Estas notificaciones son reunidas y analizadas por el sub departamento de Farmacovigilancia, para ser notificadas posteriormente a la Vigibase, en el Centro Colaborador de Uppsala, Suecia.

⁹ http://www.ispch.cl/anamed/subdeptofarmacovigilancia/prog_nacional_farmacovigilancia

¹⁰ http://www.ispch.cl/anamed/subdeptofarmacovigilancia/notificacion_ram

Según el instructivo para la notificación de Reacciones Adversas a Medicamentos, declarado por el ISP en el 2012, los datos que deben ser registrados al realizar una notificación, además de los datos del informante, son:

- Con respecto al paciente: Nombre, iniciales o código, N° de ficha clínica, edad, grupo etario, sexo, características de la RAM, talla, peso, unidad o servicio, fecha de inicio, resultado de la RAM (recuperado, recuperado con secuela, no recuperado, fatal).
- Información del medicamento: marca comercial, principios activos, serie/lote, razón de uso, tratamiento de la RAM, información de dosis, forma farmacéutica, vía de administración, fecha de inicio y término de administración.

c. Magnitud y características de las notificaciones EAM/RAM en Chile

Los casos notificados en Chile son resumidos los *Boletines de Farmacovigilancia*, los cuales tienen una periodicidad variable entre 4 a 6 meses, y son publicados por el sub departamento de Farmacovigilancia. En general, en los boletines se abordan tópicos como: “estadísticas nacionales de sospechas de RAM notificadas, métodos y resultados de farmacovigilancia en ámbitos o programas específicos, información de seguridad de medicamentos, medidas regulatorias adoptadas, alertas internacionales y análisis de casos clínicos de interés”¹¹.

En particular, se abordará el informe de Estadísticas de Farmacovigilancia de productos de síntesis química entre los años 2012 y 2015 y el boletín de farmacovigilancia N°10 referente a los datos del año 2016, por corresponder al periodo de evaluación de esta investigación.

¹¹ http://www.ispch.cl/anamed/_boletines_farmacovigilancia

Entre los años 2012 y 2015, el Centro Nacional de Farmacovigilancia recibió un total de 21.498 notificaciones de sospechas de RAM y ESAVI¹² para medicamentos no biológicos procedentes de todo el país, con un aumento del 55,2% en el periodo de estudio, debido a cambios en el método de notificación y la apertura de un portal web para agilizar el proceso. En los resultados expuestos en la figura n°6, se identifica una cantidad de notificaciones estables desde el 2013 en adelante, con cerca de 6000 reportes anuales (serios y no serios), equivalentes a una tasa de 31,7 casos por cada 100 mil habitantes en el 2015.

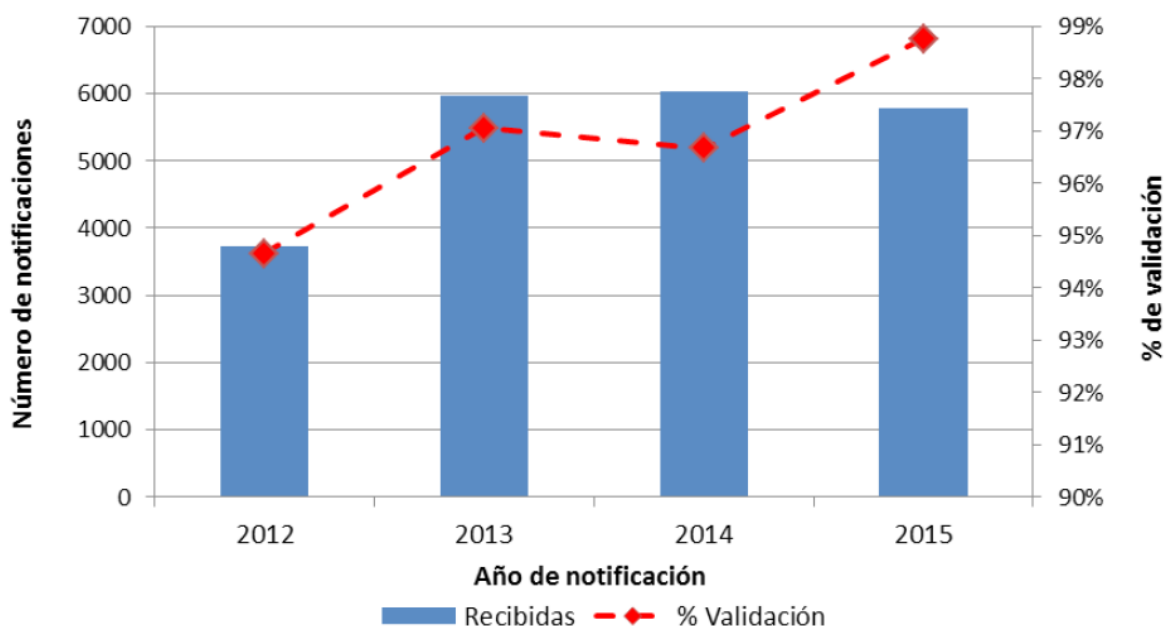


Ilustración 5: Notificaciones de Sospechas RAM en el tiempo. Extraído del Boletín de Farmacovigilancia Nacional 2012-2015

Por otro lado, según la procedencia de las notificaciones de sospecha de RAM, el 75,6% corresponden a la Región Metropolitana, seguido de la región del Biobío (10,6%) y finalmente Valparaíso (5,1%). Del total de regiones, todas presentaron un aumento en la notificación de sospechas de RAM, excepto Antofagasta que presentó una disminución.

¹² ESAVI: Evento Supuestamente Atribuido a Vacunación o Inmunización

Además, la mayor tasa de notificación por cada 100.000 habitantes corresponde a la región Metropolitana (51,5), seguida de la región del Biobío (40).

Sin embargo, de los casos notificados solo un reducido número corresponde a RAM de tipo serias. Un evento asociado a medicamentos se considera serio si pone en peligro la vida del paciente, si termina en consecuencias mortales, si tiene implicancia de incapacidad, invalidez grave, o si causa o prolonga una hospitalización (ISP, 2012), por lo que probablemente, la mayoría de los casos RAM de tipo grave debe haber implicado la hospitalización del paciente. Se observa que del total de casos reportados, son considerados como serios solo el 14,6% (3.054 casos de 20.849 notificaciones). Además, cabe destacar que no hay información explícita respecto de la cantidad de fallecimientos asociados a RAM.

En el siguiente gráfico se muestra las notificaciones de RAM serias y no serias en el tiempo:

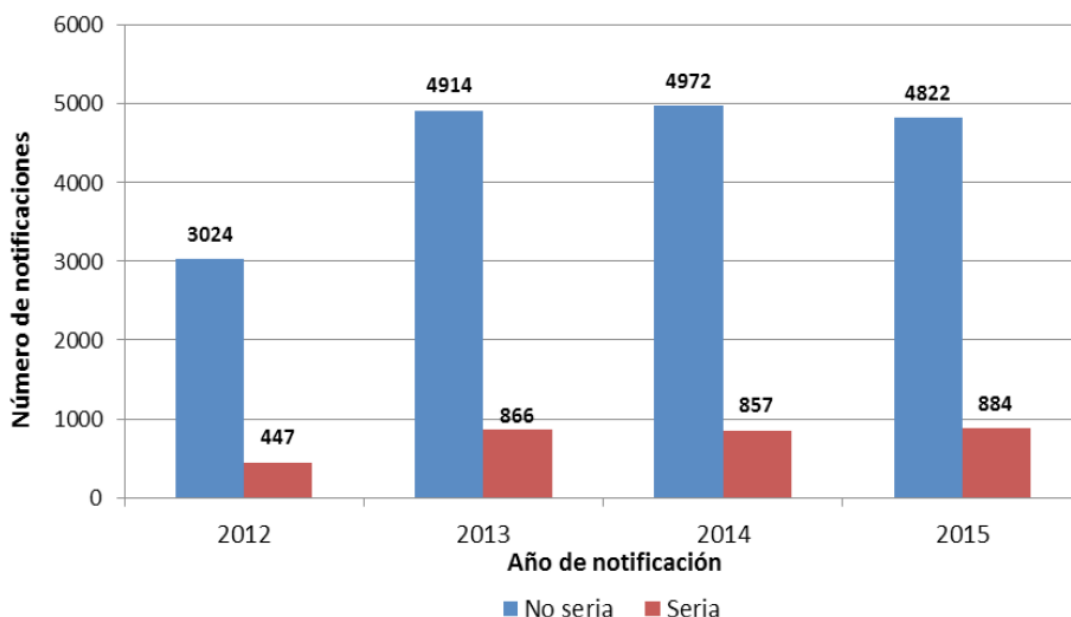


Ilustración 6: Número de notificaciones de sospechas RAM validadas para medicamentos no biológicos, según seriedad. Chile 2012-2015. Fuente: CNFV, 2016.

En cuanto a las características de la población, el grupo de adultos mayores presentan un 23,7% de las notificaciones no serias y el 29,7% de las notificaciones serias, presentando además un incremento continuo en el número de notificaciones al aumentar la edad. Tanto las notificaciones serias (57,6%) como no serias (63,5%) afectan en mayor porcentaje a mujeres.

Finalmente, con respecto al emisor de la notificación, la industria farmacéutica corresponde al principal tipo de establecimiento notificador para notificaciones no serias (58%). Sin embargo, los servicios públicos son los principales notificadores de sospechas serias (52,3%).

6. DATOS UTILIZADOS

Con el objetivo de evidenciar la frecuencia de EAM en egresos hospitalarios, relacionando el diagnóstico CIE-10 de los pacientes a los listados de códigos atribuibles a EAM según los estudios mencionados, se utilizan las siguientes tres fuentes de información:

- *Egresos hospitalarios de Chile en el periodo 2010-2016.*
- *Listado de códigos EAM según los estudios mencionados.*
- *Listado de los establecimientos de salud en Chile.*

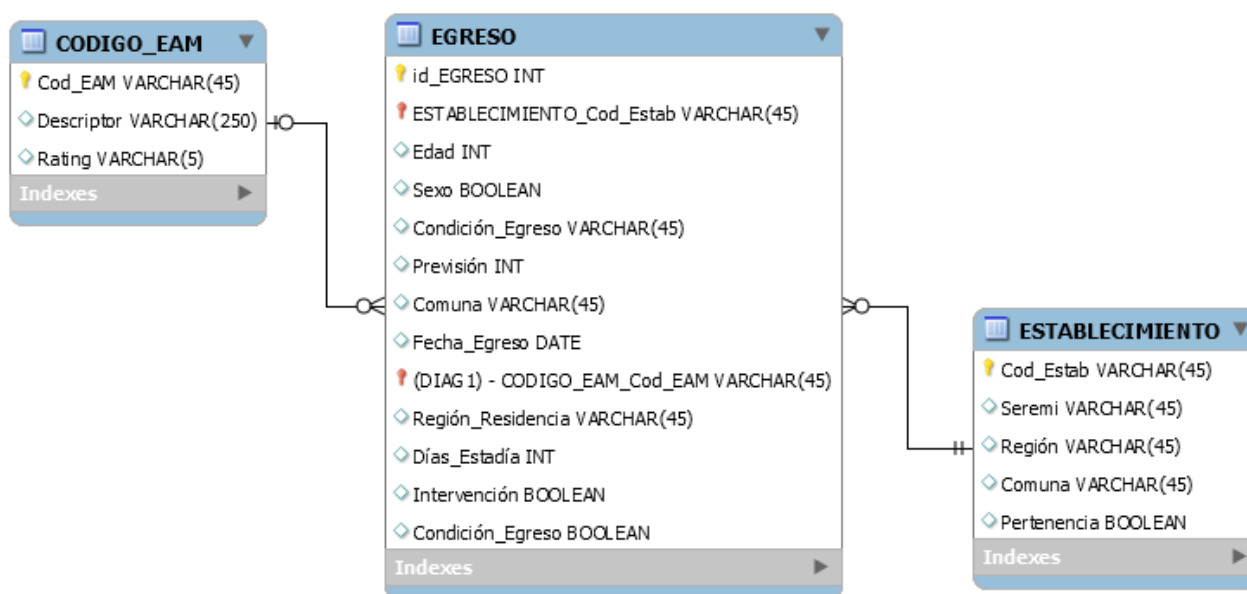


Ilustración 7: Esquema conceptual de la información. Fuente: Elaboración propia

El modelo conceptual de datos indica que cada registro de hospitalización (egreso) ocurre en solo un establecimiento, pero que cada establecimiento puede tener ninguno, uno o múltiples hospitalizaciones. Notar que en caso de traslado del paciente, este se registra como un nuevo egreso en otro establecimiento. Por otro lado, cada diagnóstico (campo DIAG1) puede corresponder a un código EAM, pero un código EAM puede estar presente en múltiples egresos. Cabe destacar, que la tabla de “CODIGO_EAM” solo ocurre en los registros

hospitalarios en que el diagnóstico principal sea atribuible a un Evento Adverso a Medicamento según los diferentes estudios.

A continuación, se explica cada listado de información y se realiza una breve descripción de los atributos disponibles. En la sección Anexos se encuentra una descripción detallada de cada campo de cada listado, el tipo de dato, y sus valores válidos de registro.

6.1 Listado de Egresos Hospitalarios

La información principal utilizada para esta investigación corresponde a la base de datos de hospitalizaciones de Chile en el periodo 2010-2016, llamada “Informe Estadístico de Egresos Hospitalarios” (IEEH), la cual se encuentra disponible para cada año en el sitio Web del “Departamento de Estadísticas e Información de Salud (DEIS)”¹³.

El propósito de este informe es producir “información estadística sobre causas de egresos hospitalarios y variables asociadas”, que se genera a partir del decreto exento 1671/2010 del Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) y cuyo reporte es obligatorio para todos los establecimientos de salud en Chile. Este listado cuenta con aproximadamente 1.7 millones de registros por año, incluyendo para cada hospitalización los siguientes campos:

- *Establecimiento y Servicio de Salud de la hospitalización*
- *Región, comuna y Servicio de Salud de residencia del paciente*
- *Sexo, edad y previsión de salud*
- *Condición de egreso, intervención quirúrgica y nivel de cuidado*
- *Días de estadía y fecha de alta*
- *Diagnóstico Principal y Secundario*

¹³ <http://www.deis.cl/bases-de-datos-egresos-hospitalarios/>

6.2 Listado de códigos EAM

Para identificar los eventos adversos a medicamentos según el diagnóstico principal y secundario de los egresos hospitalarios, se definen listados de códigos CIE-10 atribuibles a casos EAM según los estudios extranjeros ya mencionados. De cada listado se tiene:

- *Código de la enfermedad. Ejemplo: K853*
- *Descriptor (descripción de la enfermedad). Ejemplo: “Pancreatitis debido a drogas”*
- *Rating (categoría en la que fue clasificado el código). Ejemplo: A1*

Cabe destacar, que los códigos listados en la clasificación CIE-10 tienen una estructura definida. El primer carácter corresponde siempre a una letra, la cual hace referencia a uno de los 21 capítulos en los cuales se categoriza el total de enfermedades. Los caracteres posteriores son números, e indican la enfermedad particular dentro del capítulo¹⁴. Así, por ejemplo la letra “K” en el código K853 hace referencia al capítulo XI, el cual corresponde a enfermedades del aparato digestivo.

6.3 Listado de establecimientos de salud

Finalmente, se debe recordar que el único campo relacionado al establecimiento en el registro de una hospitalización es el Código del Establecimiento (“COD_ESTAB”). Mediante este “Id” único, se logra relacionar las bases de datos y encontrar para cada registro de egreso hospitalario, otras características de interés (por ejemplo, “la hospitalización se realizó en una clínica”). La data se encuentra publicada por el DEIS y corresponde a un listado de aproximadamente 3500 registros. De cada establecimiento se tiene:

¹⁴ <http://cie10.org/>

- Código Antiguo del Establecimiento (Vigente hasta el 2013)
- Código Nuevo del Establecimiento (Desde enero del 2014)
- Código y Nombre de la Región del Establecimiento
- Código y Nombre de la Comuna del Establecimiento
- Nombre y Código del Seremi o Servicio de Salud a quien corresponde
- Perteneciente o no al Sistema Nacional de Servicios de Salud (SNSS)
- Tipo de Establecimiento o Tipo de Estrategia
- Año de Vigencia y Cierre de la estrategia o establecimiento
- Otros: Nombre Oficial, Código antiguo y nuevo Establecimiento Madre, Certificación, Dependencia, Nivel de Atención, Alias, Vía, Número, Dirección, SAPU.

7. METODOLOGÍA

Se busca identificar todos aquellos egresos hospitalarios que estén relacionados con eventos EAM a través de la comparación entre los códigos de diagnóstico (primario o secundario) y el listado de códigos atribuibles a EAM según los estudios ya mencionados. El principal inconveniente en la investigación corresponde al manejo adecuado de un gran volumen de datos y cómo realizar un análisis sólido. Sin embargo, el Análisis Estadístico, la Ciencia de Datos y Data Mining tienen por objetivo estudiar y entregar técnicas de análisis de datos, encontrando relaciones en grandes cantidades de información. Por esta razón, la metodología escogida corresponde al Workflow típico del Data Scientist, la cual se describe en los siguientes pasos:

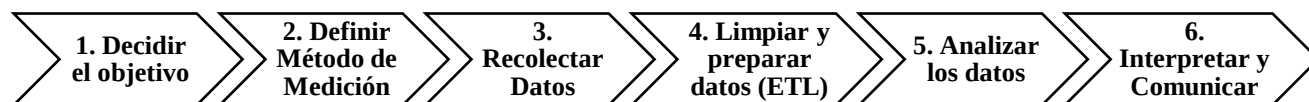


Ilustración 8: Metodología típica del Análisis de datos. Extraído de: www.platzi.com

Además, la mayoría de los estudios a nivel internacional relacionados con los Eventos Adversos a Medicamentos utilizan la misma metodología: decidir el objetivo de la investigación, recopilar los datos, limpiar y estructurar la data, para luego analizar y comunicar (Stausberg, 2002) (Hohl et al., 2013). Cabe destacar que los pasos n°5 y n°6 serán realizados en detalle en los capítulos Resultados y Conclusiones respectivamente.

7.1 Decidir objetivos y/o plantear la pregunta

Evidenciar la magnitud de los Eventos Adversos a Medicamentos en las hospitalizaciones en Chile, con el fin de aportar información de valor para la generación de indicadores adecuados sobre seguridad en el uso de medicamentos, debido a que actualmente no existen KPIs basados en el registro IEEH respecto de la frecuencia de casos EAM.

7.2 Definir el método de medición y recolectar datos:

El proceso de medición y recolección de datos es un proceso obligatorio para cada establecimiento de salud en el país. Mediante visitas al Hospital San Martín de Quillota y al Hospital “Carlos Van Buren” en Valparaíso, se concluyó que el procedimiento no es estándar en todos los establecimientos de salud, a excepción de los siguientes pasos:

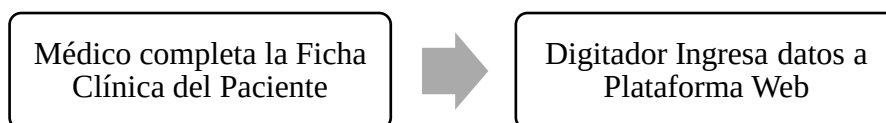


Ilustración 9: Procedimiento Básico de registro de egresos hospitalarios. Fuente: Elaboración Propia

Cuando un paciente es dado de alta, el médico a cargo procede a completar manualmente la Ficha de Egreso del paciente (Anexo n°1). Luego, un digitador designado ingresa la información a la plataforma oficial del DEIS, tomando generalmente entre 2 a 5

minutos por hoja. Finalmente, la data puede ser extraída y agrupada por los profesionales de estadística, la cual es disponibilizada en formato “.csv”.

7.3 Limpiar y preparar los datos (ETL)

Debido a la gran cantidad de datos que se trabaja en la investigación (11.5 millones de egresos hospitalarios, 3500 establecimientos y 500 códigos CIE-10), es necesario extraer, transformar y cargar la información para un análisis adecuado. Esto corresponde al proceso ETL, por sus siglas en inglés “Extract, Transform, and Load”.

Para *extraer* la información, esta es descargada desde el sitio web oficial del Departamento de Estadística e Información de Salud o DEIS, en formato “.csv”, en un total de 7 archivos (un documento por año de análisis, desde el 2010 al 2016, incluyéndose ambos).

Luego, para *transformar* la información, se trabajó con lenguaje de Programación Python, mediante uno de los servidores del Departamento de Ingeniería Informática de la UTFSM. Mediante estas herramientas, se llevan a cabo los siguientes procesos:

- Estandarización de los campos de cada año: Cada uno de los 7 archivos de egresos hospitalarios presenta información equivalente, pero con nombres de los campos y orden de las columnas distintos. Para homogeneizar esto, se estructuró el siguiente orden arbitrario de campos: 'ESTAB', 'SER_SALUD', 'SEXO', 'EDAD', 'PREVI', 'BENEF', 'MOD', 'COMUNA', 'REGION', 'SERV_RES', 'FECHA_EGR', 'SERC_EGR', 'DIAG1', 'DIAG2', 'DIAS_ESTAD', 'COND_EGR', 'INTERV_Q'.

- Normalizar código de establecimientos: Puesto que en el año 2013 cambió la nomenclatura de codificación de los establecimientos, es necesario actualizar la información y transformar el código de los establecimientos a la base común actual.
- Identificar valores de campos erróneos. La data contiene múltiples valores inválidos en la información entregada, como por ejemplo datos faltantes y campos con información incoherente. Por integridad, no se han eliminado registros arbitrariamente, pero se crea un nuevo campo el cual incluye el detalle del error. Los criterios de validación son:
 - *Código del Establecimiento y Servicio Clínico debe existir en listados oficiales*
 - *Sexo del paciente es uno de los siguientes valores: [1,2]*
 - *Edad es número menor a 120 años y estadía es menor a 150 días, no vacíos*
 - *Previsión corresponde a uno de los valores = [1,2,3,4,5,6,7,9]*
 - *Fecha y Diagnóstico Principal no deben ser campos vacíos*
 - *Condición de egreso es uno de los siguientes valores: [1,2]*
 - *Intervención es uno de los siguientes valores: [1,2]*
 - *Región de residencia es uno de los siguientes valores: [1,2,3.. 15]*
- Complementar la data con campos de valor: A la base de datos en cuestión, se agregan nuevas columnas obtenidas a partir del listado de establecimientos, que puede cooperar en el análisis de valor. Para cada registro de egreso hospitalario se agrega:
 - *Criterio: indica '0' si el campo está correcto. Si no, señala el error.*
 - *Atención del Establecimiento: Tipo de atención (hospital, clínica, etc.)*
 - *Tipo del Establecimiento: Si pertenece o no al Sistema Público*
 - *Región del Establecimiento*
 - *Comuna del Establecimiento*

Finalmente, para *cargar* la información, se importan Bibliotecas de Lenguaje de Programación requeridos para el análisis y gráfico de datos: Numpy, Pandas, Scipy, Scikit Learn, Matplotlib, Pyplot, Seaborn y Pylab. Además, se deben importar a la consola de trabajo la data transformada (Egresos Hospitalarios en Chile periodo 2010-2016, Establecimientos País, y Listado de Códigos EAM según estudio).

7.4 Analizar los datos

El proceso de análisis de datos consiste en 3 perspectivas de estudio. Se inicia la investigación con un análisis exploratorio y visualización de datos. Luego, se aplicará un algoritmo de Data Mining para identificar relaciones entre los campos. Finalmente, se compararán los resultados chilenos con estudios similares en países como Alemania, EEUU e Inglaterra. En resumen, el análisis de la información abarcará los siguientes ítems:

1. Resultados generales de hospitalizaciones atribuibles a EAM
2. Algoritmo de Data Mining para búsqueda de relaciones entre los datos.
3. Comparación con estándares internacionales

El método general, así como la metodología específica utilizada para cada uno de los tres puntos de análisis, se explica mediante el siguiente esquema:

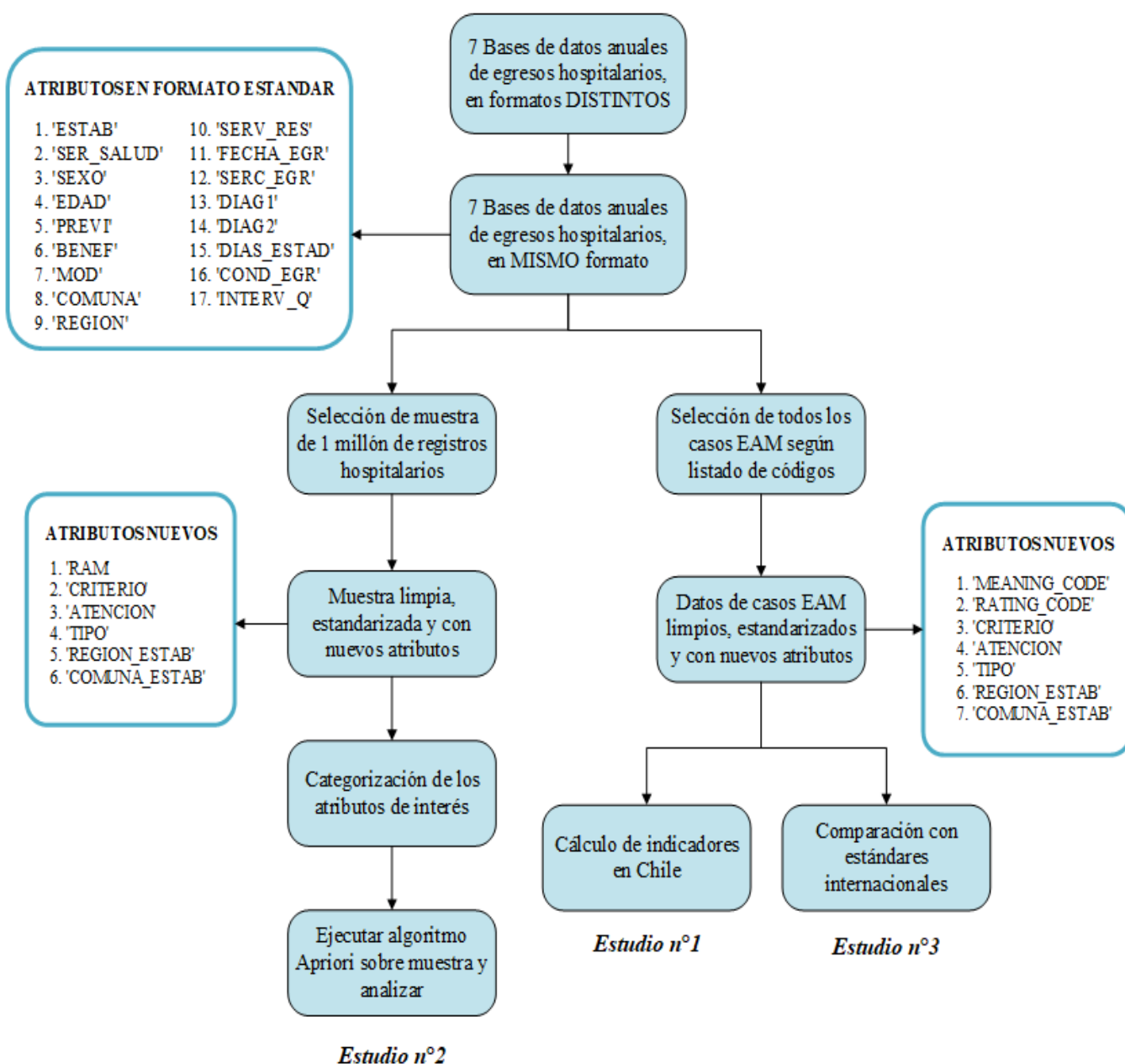


*Ilustración 10: Esquema de metodología general y específica para los tres puntos de análisis.
Fuente: Elaboración propia*

8. RESULTADOS

8.1 Resultados generales de casos EAM en egresos hospitalarios.

a. Descripción general de los datos

Considerando los criterios ya definidos de validez de datos (Establecimiento y Servicio clínico existentes, características del paciente válidas y no vacías, estadía menor a 150 días y edad menor a 120 años), se obtiene el siguiente gráfico en relación al proceso ETL:

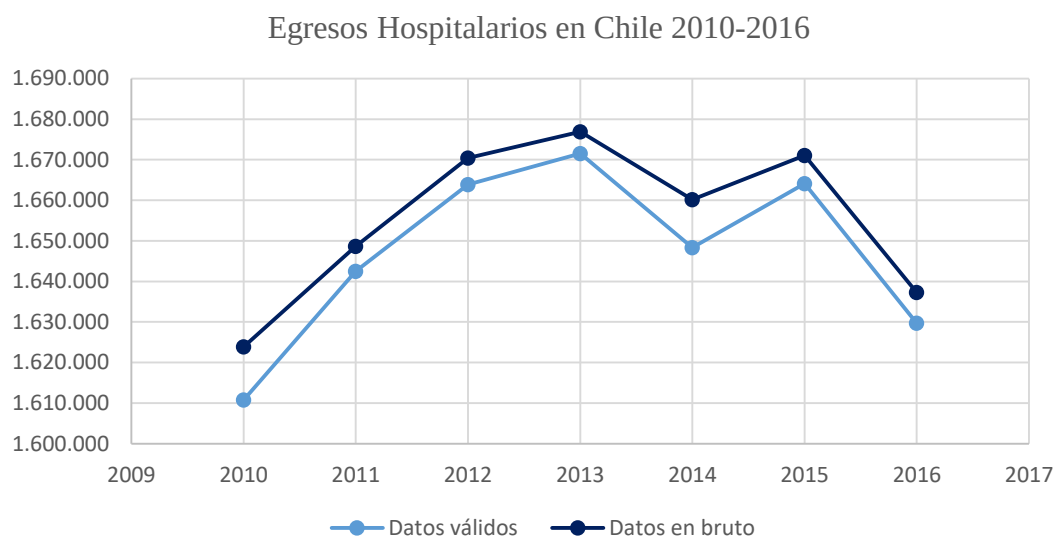


Ilustración 11: Egresos Hospitalarios en Chile, 2010-2016. Fuente: Elaboración Propia

En el periodo total de evaluación, un 0,50% de los datos cumplen al menos un criterio de invalidez (57.556 de 11.588.452 egresos) por lo que no serán incluidos en los resultados. Además, se observa que la magnitud del error se mantiene relativamente constante en todo el periodo de estudio.

Con respecto a las características del universo de análisis, se observa que el 60% de los hospitalizados son mujeres, sin embargo, este valor está influenciado por los egresos debido a

labores de parto, que también son considerados intervenciones quirúrgicas. Por otro lado, los egresos hospitalarios tienen una estadía promedio de 5,25 días, donde el 2,1% de los casos finalizó en fallecimiento, tal como se resume en la tabla n°2:

Indicador	Resultado
Total Egresos	11.530.896
% Hombres	39,53%
% Operaciones	43,89%
% Fallecidos	2,08%
Edad Promedio	40 años
Estadía Promedio	5,25 días

Tabla 2: Características generales de egresos hospitalarios.
Fuente: Elaboración propia

b. Contabilización de casos EAM / RAM en Chile

A partir de un total de 11.530.896 egresos hospitalarios, se identifica como casos EAM todos aquellos registros en los cuáles el diagnóstico principal o secundario, codificado según el listado CIE-10, corresponde a un código definido como EAM según los siguientes estudios:

- Listado de Hohl et al.: “ICD-10 codes used to identify adverse drug events in administrative data: a systematic review” (Hohl et al., 2013)
- Listado de Wu et al.: “Ten-year trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England 1999–2009” (Wu et al., 2010)

El listado según Hohl et al. incluye 560 códigos individuales, haciendo referencia a casos directamente relacionado con el mal uso de medicamentos o drogas, ya sea intencionalmente o no, por lo cual el listado representa de forma general los Eventos Adversos

a Medicamentos. Por otro lado, el listado según Wu et al. presenta una visión más restrictiva, reuniendo un total de 260 códigos que tienden a enfocar más específicamente en los casos RAM, sin embargo, ambos listados incluyen códigos específicos tanto RAM como EAM, por lo cual no se puede ser absoluto en esta definición. Por otra parte, el listado de códigos según Hohl et al. incluye prácticamente en su totalidad a la lista de códigos de Wu et al., pero además agrega los siguientes grupos de códigos:

- T36-T50: que corresponden a “Envenenamiento por drogas, medicamentos y sustancias biológicas, uso inapropiado, prematuro o excesivo, errores de medicación, sobredosis accidental o no, o error en la administración del medicamento”.
- X40-X44, que corresponden a “Exposición o envenenamiento accidental a drogas, medicamentos, y sustancias biológicas”.
- Grupo F11 y F13: “Trastornos mentales y del comportamiento debido al uso de opioides” y “Trastornos mentales y del comportamiento debido al uso de sedantes e hipnóticos”.
- Otros códigos individuales de efecto directo o indirecto asociado a fármacos, incluyendo errores relacionados al uso de los medicamentos, y la reacción perjudicial del compuesto en sí mismo, por ejemplo: K583: “Pancreatitis inducida por drogas”, o K521: “Gastroenteritis o Colitis tóxica”.

Por otro lado, el listado según Wu et al., incluye solo cuatro códigos que no están incluidos en el criterio según Hohl et al., estos son:

- M022: “Gota Inducida por Drogas”

- “T880”, “T881”, “T882”: Corresponden respectivamente a “Complicaciones por infecciones luego de inmunización, Shock debido a anestesia, e Hipertermia maligna debido a anestesia”

La relación indicada entre el criterio de Hohl et al. y Wu et al., se puede resumir mediante el siguiente esquema:

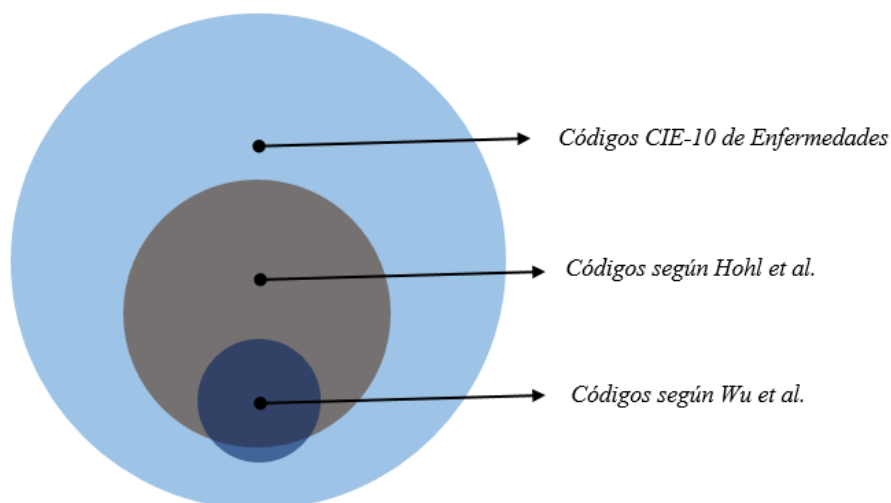


*Ilustración 12: Esquema de los Criterios de códigos para identificación de casos EAM.
Fuente: Elaboración propia*

Debido a lo anterior, los resultados a partir del listado de códigos EAM/RAM de Wu et al. presentará una cota mínima de hospitalizaciones asociadas a medicamentos en Chile. Por otro lado, el estudio de Hohl et al. significará una aproximación más amplia, incluyendo no solo casos RAM si no también aquellos relacionados a la mala gestión del consumo de medicamentos, eventos que igualmente deben ser manejados por el sistema de farmacovigilancia nacional.

c. Resultados generales de casos EAM

De la frecuencia de Eventos Adversos a Medicamentos se tiene una tasa anual promedio de 3.652 hospitalizaciones según el criterio de Wu et al., a una tasa de 10.998 casos anuales acorde al criterio de Hohl et al., donde el detalle por año se ilustra en la figura n°14.

Al acumular estos datos, se tiene que en los siete años de estudio existió un total de 25.563 egresos cuyo diagnóstico principal o secundario corresponde a casos EAM según el criterio Wu et al., y un total de 76.988 casos según el criterio de Hohl et al. Bajo ambos listados, los valores no sobrepasan el 1% del total de egresos hospitalarios a nivel nacional, sin embargo, el énfasis está en que los casos EAM son mayoritariamente prevenibles (McDonnell & Jacobs, 2002), por lo que la ocurrencia de estas hospitalizaciones, que implicaron el fallecimiento de 751 personas y 535.000 días cama, podría haberse evitado.

Indicador	Listado Códigos Wu et al.	Listado Código Hohl et al.
Casos RAM/EAM	3.652 [casos/año]	10.998 [casos/año]
% Casos RAM/EAM	0,22%	0,67%
% Hombres	54,72%	39,74%
% Operaciones	4,24%	2,62%
% Fallecidos	0,90%	0,98%
N° Fallecidos	33 [casos/año]	107 [casos/año]
Edad Promedio	39 años	33 años
Estadía Promedio	11,07 días	6,95 días
Días Cama Totales	40.440 [días/año]	76.441 [días/año]

Tabla 3: Resultados casos EAM según criterio Wu et al., y Hohl et al.

Se observa como el criterio según Hohl et al., indica cerca del triple de los casos según el criterio de Wu et al., por lo que es coherente inferir que cerca de 2/3 de los ingresos hospitalarios asociados a medicamentos están relacionados al mal uso del fármaco, por sobre la reacción nociva del compuesto por sí solo, indicando que mejoras en la gestión del proceso de medicación, desde su testeo, comercialización, distribución, prescripción y consumo pueden ayudar a reducir estas cifras de forma significativa.

Por otro lado, estudios internacionales indican que las mujeres son más propensas a sufrir eventos adversos a medicamentos (Davis et al., 2009), cumpliéndose este criterio acorde al listado de Hohl et al., sin embargo, ocurre el fenómeno opuesto con respecto al criterio Wu et al., siendo el 55% de los hombres quienes padecen una RAM.

La tasa de operaciones es relevantemente menor que la del total de egresos hospitalarios (3% v/s el 44%), debido a la naturaleza de las afecciones provocadas. Sin embargo, en ambos criterios, la estadía promedio de un paciente EAM es significativamente mayor que el promedio a nivel nacional, llegando incluso al doble, por lo que en consecuencia, se tiene un mayor gasto público en estadía hospitalaria, considerando que aproximadamente el 78% de los afectados se atendieron en establecimientos pertenecientes al Servicio Nacional de Salud Pública, y el 78% de los egresos también corresponde a pacientes con previsión Fonasa.

Con respecto a la tendencia en el tiempo, no se observa un comportamiento claro de crecimiento de casos EAM como si ocurre en otros países (Wu et al., 2010). La variación anual no es evidente gráficamente, y presenta un comportamiento ondulatorio en el caso del listado según Hohl et al., alcanzando una variación máxima de un 7,4% entre el 2015 y el 2016. En el caso del listado de Wu et al., a partir del año 2012 la variación ha sido siempre positiva,

alcanzando un valor máximo de 13% entre el 2014 y el 2015. Este comportamiento ocurre tanto al analizar el total de casos, y también al analizar los casos EAM como porcentaje del total de egresos hospitalarios, tal como se observa en los siguientes gráficos:

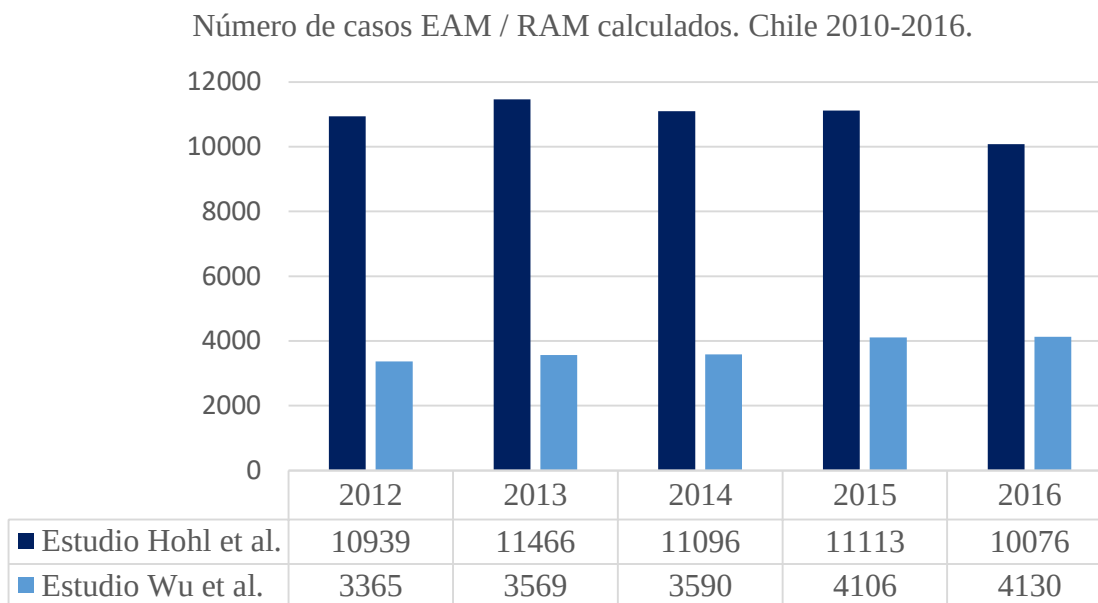


Ilustración 13: Número de Casos asociados a medicamentos según año de ocurrencia.
Fuente: Elaboración Propia

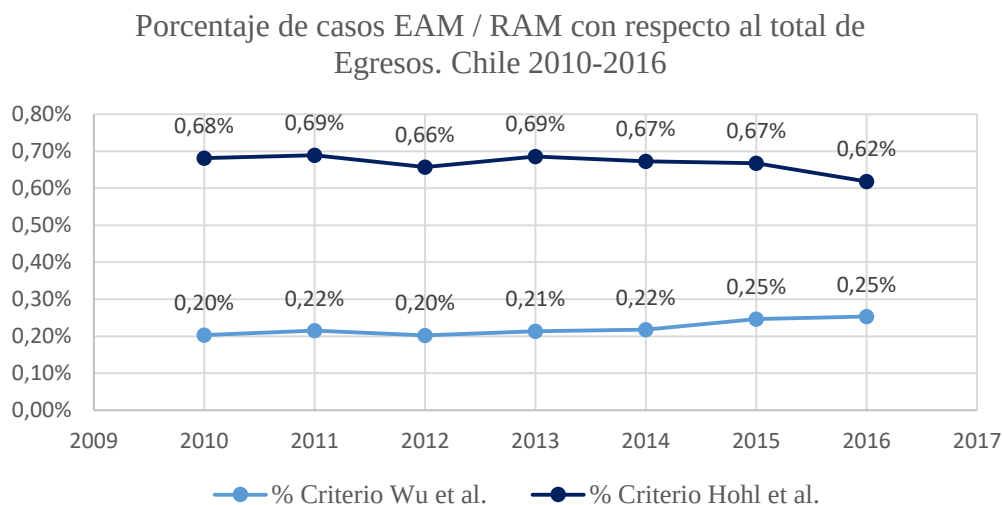


Ilustración 14: Porcentaje de casos asociados a medicamentos.
Fuente: Elaboración Propia

Se debe recordar durante todo el análisis, que los resultados son obtenidos a partir de la data sobre egresos hospitalarios en Chile, y por lo tanto, están influenciados por el proceso de registro, por lo que los resultados, como por ejemplo, un comportamiento ondulatorio en el tiempo, no implica que los problemas asociados a medicamentos reales tuvieron este comportamiento, si no que su registro en las bases de datos de salud sí lo tuvieron.

d. Contraste con reportes de Farmacovigilancia nacional

Según el reporte de Farmacovigilancia nacional correspondiente a los resultados de la notificación espontánea en Chile para el periodo 2012-2015, además del reporte de Farmacovigilancia Nacional correspondiente a los resultados de la notificación espontánea en Chile para el año 2016, se tiene el siguiente contraste de resultados:

	2012	2013	2014	2015	2016
EAM serias según notificación espontánea	447	866	857	884	1.459
EAM calculados en egresos hospitalarios	10.939	11.466	11.096	11.113	10.076

Tabla 4: Comparación Casos EAM (Hohl et al.) calculados v/s casos graves notificados por ISP

Se observa que el ISP solo recibe reportes de aproximadamente el 8% de las EAM calculadas según el criterio de Hohl et al., en concordancia con estudios internacionales que indican que sólo 6%-12% de las RAM son notificadas (Hazell & Shakir, 2006). Sin embargo, se debe destacar que los eventos serios reportados en los informes de farmacovigilancia corresponden al fallecimiento del paciente, riesgo de vida, incapacidad o invalidez grave, por lo que probablemente están asociadas a hospitalizaciones, pero no necesariamente. En otras palabras, los números calculados según el set de códigos de Hohl et al., se basan solo en

pacientes hospitalizados, sin considerar pacientes ambulatorios, diagnosticados erróneamente o que nunca visitaron un establecimiento de salud, de lo cual se deduce, sumado a otros factores, que la frecuencia de casos EAM obtenidos en este estudio es solo la “punta del iceberg” del problema de fondo respecto de la seguridad de los medicamentos en Chile.

Finalmente, es importante destacar que si bien los reportes de Farmacovigilancia se refieren constantemente al concepto de notificación de RAM (Reacciones Adversas a Medicamentos) estos incluyen en sus reportes afecciones del tipo: Sobredosis Intencional e Intento Suicida, por lo cual los sistemas de farmacovigilancia nacional debieran incorporar el concepto más amplio de “Eventos Adversos a Medicamentos” en sus reportes.

e. Análisis según tipo de ocurrencia: Diagnóstico Principal

El Diagnóstico Principal es la afección diagnosticada al final del proceso de atención de la salud, y corresponde a la causante primaria de la necesidad de tratamiento que tuvo el paciente, la cual es definida por el médico o profesional tratante, y luego digitado según la clasificación CIE-10 de enfermedades por el área de estadística en los distintos establecimientos de salud.

Según el total de códigos EAM / RAM señalados por ambos estudios, estos se pueden clasificar según el primer carácter del código, refiriéndose al tipo de afección producida. Por ejemplo, el código “K711” corresponde a la afección “Enfermedad tóxica del hígado con necrosis hepática”. Ya que este código está dentro de los listados de códigos EAM, y su primer carácter corresponde a “K”, entonces el código específico corresponde a una “Enfermedad tóxica del hígado”, según la definición propuesta por Wu et al.

Los 5 tipos más comunes de afección bajo el criterio de Hohl et al. para diagnósticos principales, que incluyen el 98.5% del total de códigos de criterio de Wu et al., son:

Top	Tipo	Descriptor
1	T	Envenenamiento por drogas, medicamentos o sustancias biológicas, uso inapropiado, prematuro o excesivo, errores de medicación, sobredosis accidental o no, o error en la administración del medicamento
2	F	Trastornos mentales y del comportamiento debido a drogas, medicamentos u otras sustancias biológicas.
3	A	Enterocolitis debido a Clostridium difficile
4	E	Trastornos metabólicos inducidos por fármacos
5	L	Dermatitis debido a fármacos

Tabla 5: Tipos más frecuentes de casos EAM (códigos Hohl et al.)

La siguiente tabla muestra las características generales de los egresos hospitalarios asociado a los tipos de afección más frecuentes en el periodo de estudio.

Top	Tipo	Cantidad de Códigos	Promedio Anual casos	Casos EAM [%]	Hombres [%]	Edad Promedio [años]	Estadía Promedio [días]
1	T	172	6.990	64%	31%	29	4
2	F	44	1.859	17%	68%	29	18
3	A	1	604	5%	43%	61	14
4	E	9	384	3%	45%	70	5
5	L	20	244	2%	46%	30	6

Tabla 6: Características de los tipos más frecuentes de EAM (códigos Hohl et al.)

Las afecciones de salud tipo T corresponden al 64% de los casos EAM calculados, y representan los problemas asociados a la gestión del uso de medicamentos en gran parte de su

forma, teniendo una estadía promedio menor al promedio nacional (d días v/s 5,25 días), y presentándose mayoritariamente en mujeres, con edad promedio de 29 años.

Sin embargo la categoría F, que corresponde a “desórdenes mentales y de comportamiento debido a drogas, medicamentos o sustancias biológicas”, tiene un nivel de estadía que triplica el promedio nacional, ocurriendo cerca del 70% en pacientes masculinos con edad promedio de 29 años.

Por otro lado, la afección tipo “A” corresponde a solo un código, A047, “Colitis por Clostridium difficile” que es una inflamación del intestino grueso que causa diarrea, por lo general debido al uso de antibióticos, y que tiende a presentarse mayoritariamente en adultos mayores durante la hospitalización, explicando la extensa estadía promedio de esta categoría.

Como se observa, los códigos tipo T y F concentran en conjunto el 81% del total de casos EAM / RAM presentados en el periodo de estudio. Complementando la información, se presenta a continuación los códigos específicos más frecuentes:

Top	Código	Descriptor	Promedio anual
1	T509	Envenenamiento por otras drogas, medicamentos o sustancias biológicas no especificadas	3.371
2	F192	Trastornos mentales y del comportamiento debidos al uso múltiple de drogas y al uso de otras sustancias psicoactivas: síndrome de dependencia	1.050
3	T424	Envenenamiento por benzodiazepinas	664
4	A047	Enterocolitis debido a Clostridium difficile	604
5	E160	Hipoglicemia sin coma inducida por medicamentos	366

Tabla 7: Códigos específicos EAM más frecuentes según listado provisto por Hohl et al.

El código específico T509: envenenamiento por drogas, medicamentos o sustancias biológicas no especificadas, lidera la lista de códigos más frecuentes presentando el 31% de los casos totales. Le sigue el síndrome de dependencia debido a drogas o sustancias psicoactivas (F192), presentando el 10% de los casos totales y afectando principalmente a hombres jóvenes.

Por otro lado, el envenenamiento por benzodiazepinas (T424) ocupa el tercer lugar del ranking. Las benzodiazepinas corresponden a un compuesto químico generalmente utilizado para el control de la ansiedad y conciliación del sueño, que en el país “se consume a razón de 4 millones de cajas al año, una cifra alta que nos sitúa (a Chile) como el cuarto país de Latinoamérica con mayor consumo de benzodiazepinas, después de Venezuela, Uruguay y Argentina¹⁵.

Estos medicamentos, comercializados usualmente como diazepam, lorazepam, u otros, se prescriben generalmente en consultas psiquiátricas, y provocan estado de dependencia en el paciente, requiriendo aumentar la dosis en el tiempo para lograr el mismo efecto, siendo una de las razones por la cual organismos como la FDA (Agencia estadounidense de alimentación y medicamentos) establece que las benzodiazepinas debieran ser usadas por un plazo máximo de tres meses⁵, políticas que no están presentes en Chile, donde los pacientes utilizan este tipo de medicamentos durante años sin restricción. Las personas hospitalizadas debido a envenenamiento por benzodiazepinas tienen una edad promedio de 31 años, su hospitalización tiene una duración de 3,8 días promedio, el 76% son pacientes Fonasa, y el 75% corresponde a mujeres.

¹⁵ <https://www.clinicalascondes.cl>

Finalmente, la afección E160, hipoglicemia sin coma inducida por drogas, corresponde al quinto código específico más frecuente, representando el 3,33% de los eventos calculados, donde el 76% de estos casos se presenta en adultos mayores. Esta afección se describe como la presencia de un nivel bajo de azúcar en la sangre, generalmente producida por sobredosis de medicamentos utilizados para tratar la diabetes. Cabe destacar, que según el reporte de farmacovigilancia nacional publicado en Junio del 2017, el medicamento “Glibenclamida” generó el 95% de los hipoglicemias clasificadas como serias en el 2016.

f. Análisis según tipo de ocurrencia: Diagnóstico Secundario

El código o diagnóstico secundario corresponde a la causa externa que originó el diagnóstico principal cuando este se trata de traumatismos y envenenamientos accidentales o intencionales. La causa externa es asignada por el área de estadística del establecimiento de salud siempre cuando el diagnóstico principal esté en el rango S00-T98. Para este tipo de casos, se tiene los siguientes grupos de códigos asociados a casos EAM / RAM:

Top	Tipo	Descriptor
1	X40-X44	Exposición o envenenamiento accidental a drogas, medicamentos, y sustancias biológicas
2	Y10	Envenenamiento por, y exposición a analgésicos no narcóticos, antipiréticos, y antirreumáticos, de intención no determinada.
3	Y40-Y59	Efectos adversos de drogas, medicamentos, vacunas, sustancias biológicas.
4	Y63, Y651, Y69, Y880	Falla en la administración del tratamiento o secuelas de este

Tabla 8: Tipos de códigos EAM secundarios según listado provisto por Hohl et al.

Solo 300 casos anuales corresponden a un ingreso hospitalario asociado con medicamentos solamente por su diagnóstico secundario, es decir, que su diagnóstico principal no corresponde a un código EAM, pero que si corresponde el diagnóstico secundario por sí solo. Estas hospitalizaciones representan solo el 2,7% del total de eventos EAM presentados.

Por otro lado, si consideramos todos los egresos hospitalarios en que el código secundario corresponda a casos EAM, independiente del diagnóstico principal, se tiene un total de 1.944 egresos anuales (18% de los casos totales), donde el orden de ocurrencia según tipo se muestra en la siguiente tabla:

Top	Tipo	Casos anuales	% Casos (Diag 2)	% Hombres	Edad Promedio [años]	Estadía Promedio [días]
1	Y40-Y59	977	50%	43%	42	4,5
2	X40-X44	853	44%	45%	14	2,5
3	Y10	74	4%	31%	23	2,9
4	Y63,Y651, Y69,Y880	40	2%	40%	44	7,7

Tabla 9: Características de los códigos EAM secundarios según códigos de Hohl et al.

Los primeros 2 grupos concentran el 84% de las ocurrencias de EAM según el diagnóstico secundario, y en ambos casos, afectan a una mayor proporción de mujeres, pero con una estadía promedio menor al promedio nacional. Cabe destacar, que el promedio de edad para el rango de códigos X40-X44 es de 14 años, lo que indica que este tipo de afección se presenta mayoritariamente en niños.

De forma específica, los códigos secundarios más frecuentes son:

Top	Código	Descriptor	Cantidad anual promedio
1	X449	Envenenamiento accidental o exposición a otras drogas, medicamentos, y sustancias biológicas, y a los no especificados, ocurridos en un lugar no especificado.	344
2	Y579	Efectos Adversos a drogas no especificadas	270
3	X440	Envenenamiento accidental o exposición a otras drogas, medicamentos, y sustancias biológicas, y a los no especificados, ocurridos en una vivienda	173
4	X419	Envenenamiento accidental por, y exposición a drogas antiepilépticas, sedantes, hipnóticas, anti parkinsonianas y psicotrópicas, no clasificadas en otra parte, ocurridos en un lugar no especificado	94
5	X409	Envenenamiento accidental por, y exposición a analgésicos no narcóticos, antipiréticos y antirreumáticos, ocurridos en un lugar no especificado.	63

Tabla 10: Códigos específicos secundarios EAM más frecuentes según códigos de Hohl et al.

La afección X449 afecta aproximadamente a 344 personas al año, de los cuales el 65% de los casos tenía menos de 10 años al momento de la ocurrencia, siendo el promedio de edad de 14 años. Por otro lado, el código X440 es similar, salvo que especifica que el envenenamiento fue en una vivienda, ocurriendo de igual forma que el promedio de edad es de 15 años, y el 70% de los casos corresponde a menores de 10 años.

Por otro lado, con respecto a los “Efectos adversos a drogas no especificadas” (Y579), el 73% corresponde a pacientes Fonasa, y el promedio de edad es de 39 años, sin embargo, es importante recordar que los resultados son extraídos de una base de datos cuyo proceso de registro no es controlado, por lo que no necesariamente la sustancia biológica en sí misma sea desconocida, si no que probablemente no es especificada en el registro.

g. Relación entre las características del paciente y tipo de ocurrencia:

A continuación se observa una pirámide poblacional para los casos totales de EAM. Se obtiene que hasta los 9 años, los pacientes hospitalizados de género masculino presentan mayor frecuencia de eventos adversos a medicamentos que las mujeres de la misma edad, resultado que cambia desde los 10 años, donde las mujeres superan a los hombres en todos los grupos etáreos.

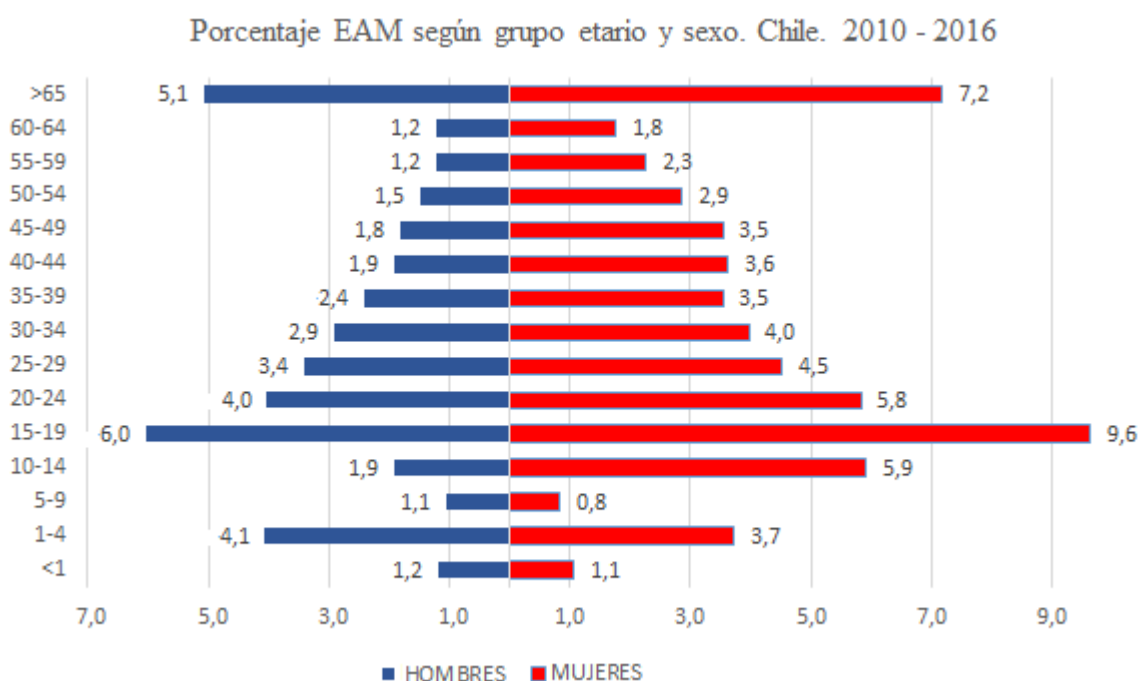


Ilustración 15: Pirámide Poblacional de casos EAM (criterio Hohl et al.)
Fuente: Elaboración propia

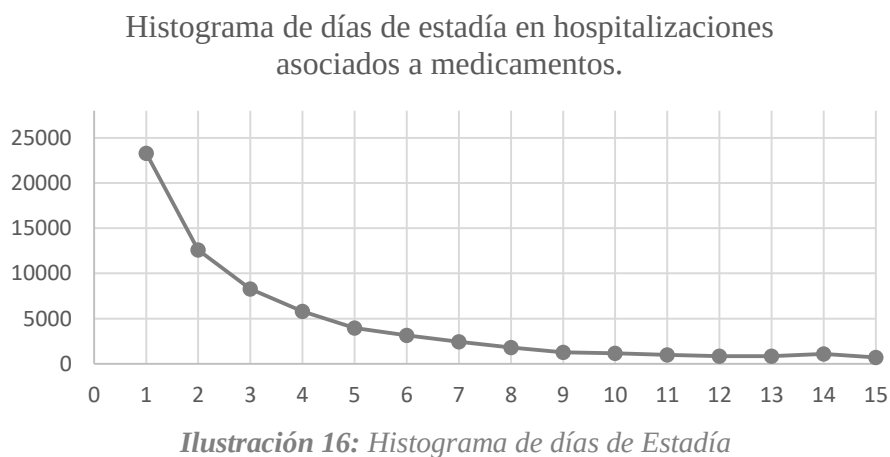
Además, se observa que las tasas más altas de casos EAM se producen entre los 1 a 4 años, entre los 15 y 19 años, y finalmente en los adultos por sobre 65 años. En los menores de 4 años, las enfermedades asociadas a medicamentos más frecuentes son envenenamiento por sustancias biológicas no especificadas (32%), recién nacidos afectados por el uso materno de drogas (8%), y envenenamiento por benzodiazepinas (6%), lo cual puede estar asociado al uso de calmantes o a la ingesta sin supervisión.

Entre 15 y 19 años, el 41% de los casos corresponde a envenenamiento por sustancias biológicas no especificadas (T509), donde el 77% corresponde a mujeres. Le sigue el síndrome de dependencia debido a uso de múltiples drogas (F192), del cual 77% de los pacientes son hombres. Luego, el tercer código más frecuente en este grupo es el envenenamiento por benzodiazepinas (T424), donde nuevamente hay una mayor proporción de mujeres afectadas (74%). En otras palabras, los hombres concentran mayoritariamente los casos tipo F, y las mujeres los casos tipo T.

En los adultos mayores de 65 años, las enfermedades específicas más frecuentes son Enterocolitis debido a *Clostridium difficile* (A047 - 25%), e Hipoglicemia sin coma inducida por drogas (E160 - 21%), ambas afecciones ya explicadas.

h. Análisis según situación social y duración de la estadía.

En cuanto a la duración de las hospitalizaciones, se observa una relación inversa entre la frecuencia de egresos y los días de estadía, es decir, la mayoría de las hospitalizaciones tienen una corta duración, y los casos de largas estadías son menos usuales, tal como se muestra en el gráfico a continuación:



Con respecto a la previsión de los pacientes asociados a casos EAM, se obtiene que el 78% de ellos pertenecen a Fonasa, el 16% a Isapre, y el 6% a otras categorías, que engloban los sistemas Dipreca, Capredena, Cajas de Previsión FFAA, sin previsión, o ignorada. Cabe destacar, que el total de egresos hospitalarios tiene una menor proporción de personas con previsión de salud Fonasa (73% v/s 78% de los pacientes EAM).

Previsión	[0-4] días	[4-10] días	Mayor a 10 días	Total general
Fonasa	48%	15%	15%	78%
Isapre	13%	2%	1%	16%
Otras	4%	1%	1%	6%
Total general	65%	18%	17%	100%

Tabla 11: Previsión v/s días de estadía en pacientes asociados a EAM

En la tabla n°11 se relaciona los días de estadía con la previsión de salud de los pacientes, obteniéndose que independiente de la previsión, los pacientes se concentran en mayor proporción en estadías cortas, acorde a la información del histograma, donde solo el 17% del total de pacientes presenta estadía mayor a 10 días. Cabe destacar que el total de egresos hospitalarios tiene una menor concentración de estadías extensas (11% v/s 17% de los pacientes EAM). En otras palabras, las hospitalizaciones asociadas a la seguridad en el uso de medicamentos tienden a generar estadías más largas.

Acorde a los resultados de la tabla n°12, se observa que el 55% de las hospitalizaciones se realizaron en establecimientos de Alta Complejidad, y solo el 15% de los pacientes se trató en clínicas, de los cuáles el 75% correspondió a pacientes con Previsión de Salud Isapre.

Tipo de Establecimiento	[0-4] días	]4-10] días	Mayor a 10 días	Total general
Clínica	12%	2%	2%	15%
Establecimiento Alta Complejidad	33%	11%	11%	55%
Establecimiento Baja Complejidad	12%	2%	1%	15%
Establecimiento Mediana Complejidad	4%	2%	2%	8%
Hospital (No perteneciente al SNSS)	5%	1%	1%	7%
Total general	65%	18%	17%	100%

Tabla 12: Tipo de establecimiento v/s días de estadía

Nuevamente, independiente del tipo de establecimiento la mayor concentración de pacientes se encuentra en estadías cortas, donde los Establecimientos de Alta complejidad son quienes reciben la mayor cantidad de egresos extensos, aludiendo a las complicaciones de las afecciones tratadas en estos recintos. Agrupando la información anterior, se tiene que el 78% de los casos asociados a medicamentos fueron tratados en establecimientos pertenecientes al Sistema Nacional de Servicios de Salud (SNSS), y el 13% restante se atendió en establecimientos de carácter privado.

Sin embargo, cabe destacar que 245 hospitalizaciones fueron realizadas en Centros de Salud, donde el comportamiento difiere de la regla general pues priman las estadías extensas. El 72% de estas hospitalizaciones presentaron una duración superior a 4 días, con una extensión promedio de 29 días. Esto se debe a que los Centros de Salud corresponden generalmente a institutos de rehabilitación juvenil, centros de salud mental, y de rehabilitación de adicciones. Dicho de otra forma, si bien las afecciones tipo F no son las más frecuentes, lideran el ranking de causales de días de hospitalización, como se muestra en la tabla n°13.

Top	Tipo Afección	Promedio Días Cama Anuales	Estadía Total 2010 – 2016 [días]	% del Total
1	F	32.767	229.366	43%
2	T	26.202	183.414	34%
3	A	8.284	57.985	11%
4	E	1.817	12.720	2%
5	P	1.645	11.513	2%
6	K	1.643	11.502	2%
7	L	1.523	10.658	2%
8	Otros	2.561	17.930	3%
#	Total	76.441	535.088	100%

Tabla 13: Días de estadía según tipo de afección

Las afecciones tipo F, desórdenes mentales y de comportamiento debido al uso de drogas, medicamentos u otras sustancias biológicas, concentran el 43% de los días cama contabilizados en el periodo de estudio, seguido por las afecciones tipo T, que corresponden a la causal más frecuente de eventos adversos a medicamentos.

i. Valorización del costo de hospitalización

A continuación se realiza una estimación del costo asociado a los días de hospitalización debidos egresos relacionados con la seguridad en medicamentos, sin embargo, no se puede realizar un costeo al detalle, debido a que el registro IEEH con el cual se trabaja no incluye la unidad de hospitalización en que se atendió cada paciente, así como el hecho de que los aranceles varían según establecimiento y previsión de salud.

Como aproximación superior se presentan los valores del sector público asociados a la Unidad de Cuidados Intensivos (U.C.I). Como menor aproximación, se presentan los resultados de la Unidad de Tratamientos Intermedios (U.T.I), considerando en ambos casos la edad del paciente y el valor actual de UF, tal como se muestra en las siguientes tablas:

Vector Público en U.T.I	Valor en UF ¹⁶ (2015)	Valor en Pesos (2018)	Días Cama Anuales	Costo Anual Hospitalización [\$]
Día Cama Adulto	7,93	215.569	2.241	483.028.807
Día Cama Pediatría	7,36	200.074	7.089	1.418.354.869
Día Cama Neonatología	6,48	176.152	67.111	11.821.808.677
Total	-	-	76.441	13.723.192.353

Tabla 14: Aproximación de costos según valores U.T.I

Vector Público en U.C.I	Valor en UF ⁴ (2015)	Valor en Pesos (2018)	Días Cama Anuales	Costo Anual Hospitalización [\$]
Día Cama Adulto	14,67	398.789	2.241	893.572.837
Día Cama Pediatría	13,12	356.654	7.089	2.528.371.724
Día Cama Neonatología	10,29	279.723	67.111	18.772.594.334
Total	-	-	76.441	22.194.538.894

Tabla 15: Aproximación de costos según valores U.C.I

Se obtiene un costo anual aproximado de 13 a 22 mil millones de pesos como consecuencia de hospitalizaciones asociadas a la seguridad del uso de medicamentos. El costo de egresos asociados a EAM como porcentaje del costo del total de hospitalizaciones es mayor que el porcentaje de hospitalizaciones debido a EAM, de lo cual se deduce que las hospitalizaciones debido a EAM son más caras (como consecuencia de que son más extensas).

¹⁶ Valor UF al 10 de Julio del 2018: \$27.184 (www.sii.cl)

Además, cabe destacar que no se están contabilizando costos por ausencias laborales, baja en la productividad, transporte requerido, tratamientos de carácter ambulatorio, o todo otro costo monetario indirecto u oculto relacionado con los casos EAM.

Si los datos se agrupan en todo el periodo de estudio, considerado cuidados de hospitalización a nivel U.T.I, se tiene un total de 96 mil millones de pesos, equivalentes 147 millones de dólares, lo cual corresponde al 0,06% del PIB Nacional. Por otro lado, considerando el general de las hospitalizaciones como cuidado a nivel U.C.I se obtiene un total de 155 mil millones de pesos chilenos, equivalentes a 238 millones de dólares, lo cual corresponde a un 0,1% del PIB Nacional.

Se debe considerar que en los cálculos realizados existe una *sub estimación*, debido a que se consideró solo los valores del sector público, y no los del sector privado que son más costosos. Por otro lado, se debe considerar que existe una *sobre estimación* debido a que el tipo de hospitalización asociado a psiquiatría, incubadoras u observación tiene costos inferiores a los señalados. Lamentablemente, no es posible valorizar de forma más precisa el costo total de las hospitalizaciones con la información disponible.

j. Análisis de los fallecimientos

En el periodo de análisis fallecieron en promedio 107 personas anualmente luego de ser hospitalizadas debido a un diagnóstico atribuible a EAM. (741 personas si se considera todo el periodo de análisis). Con respecto a su edad y el tipo de afección se tiene:

Tipo	Niño [< 10]	Joven [10 - 30]	Adulto [30 - 65]	Adulto Mayor [65 + años]	Total	% del Total
T	3	41	122	162	328	44%
A	1	3	39	169	212	28%
K	0	5	48	38	91	12%
Otros	1	6	41	72	120	16%
Total	5	55	250	441	741	100%

Tabla 16: Frecuencia de fallecimientos según afección y grupo etáreo

De las hospitalizaciones atribuibles a casos EAM, el 59% de los fallecimientos correspondió a adultos mayores, es decir, con edad mayor o igual a 65 años. Se observa que el 44% de los fallecidos fueron por motivos relacionados al mal uso de medicamentos (tipo T). Cabe destacar que las afecciones tipo F, que son el segundo causante de eventos EAM, no se presentan como causa de riesgo de fallecimiento, con solo 8 decesos en los 7 años de estudio.

Por otro lado, los casos tipo K, “enfermedades tóxicas del hígado”, no figuran entre los tipos más frecuentes de EAM, pero si se muestran como el tercer causante de fallecimientos debido a la falta de seguridad en el uso de medicamentos, por lo que representan una alta peligrosidad. Además, la afección tipo A (A047, “Colitis por Clostridium difficile), reúne por sí solo el 28% de los fallecimientos, también mayoritariamente en adultos mayores.

Desde el punto de vista de las características de la hospitalización, se tiene que el 83% de los fallecidos se atendieron en un Establecimiento de Alta Complejidad y el 91% de los decesos correspondieron a personas con previsión Fonasa, el 42% estuvo entre 4 a 10 días hospitalizado, y el 53% fueron mujeres. El detalle según días de estadía y sexo se muestra en la tabla n°17:

Estadía	Hombre	Mujer	Fallecidos	% del Total
Pocos días [0-4]	143	142	285	20%
Algunos días [4-10]	68	85	153	42%
Muchos días [10 <]	142	171	313	38%
Total	353	398	751	100%

Tabla 17: Fallecimientos según días estadía y sexo

k. Análisis según regiones del país

En este ítem se estudia la cantidad de hospitalizaciones asociadas a medicamentos por cada 1.000 egresos hospitalarios según región de residencia del paciente, graficado en la figura n°18. En primer lugar, la tasa más baja de egresos hospitalarios atribuibles a EAM corresponde a la región de Coquimbo, sin embargo, esto no indica necesariamente que la región de Coquimbo tenga una mejor gestión en el uso y manejo de medicamentos, si no que puede deberse a diferencias de criterio en la codificación del diagnóstico.

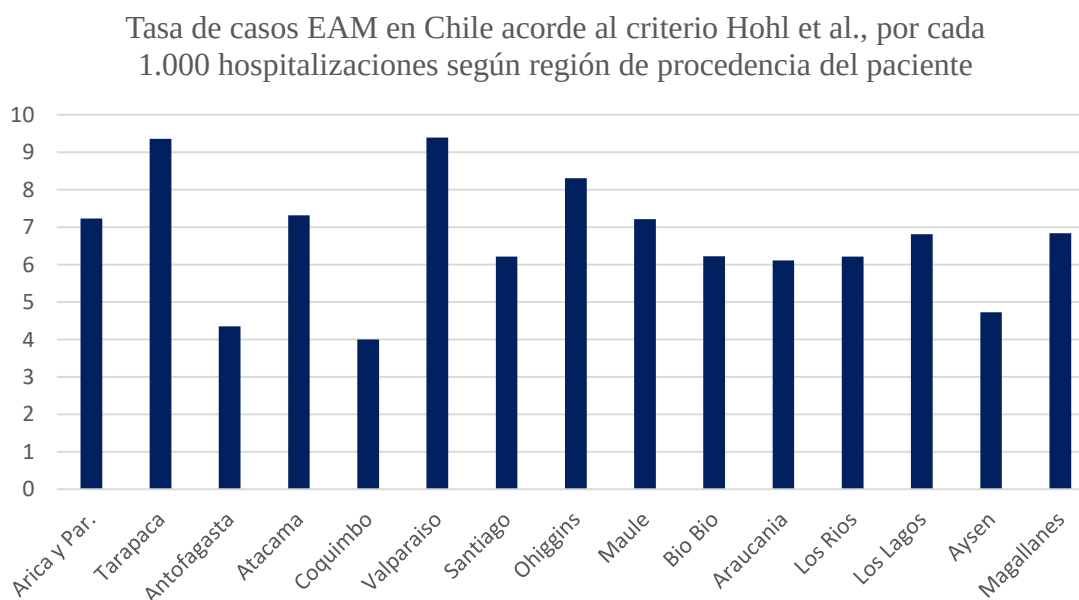


Ilustración 17: Tasa de casos EAM por región por cada 1.000 egresos

Por otro lado, se observa que la región de Tarapacá presenta el índice más alto de hospitalizaciones asociadas a casos EAM del país, seguida de la región de Valparaíso. Debido a esto, se analizará en detalle la región de Tarapacá, que tiene un índice de 9.36 sobre un promedio nacional de 6.68 casos EAM por cada 1.000 hospitalizaciones.

Al observar el comportamiento por comuna en Tarapacá, se tiene que Alto Hospicio, y Pozo Almonte presentan las tasas más altas de casos EAM, llegando a los 11.6 puntos, tal como se muestra en la figura n°19. Cabe destacar que ninguno de los casos EAM en Alto Hospicio y Paso Almonte fueron tratados en la misma comuna, pues no cuentan con establecimientos para hospitalización, sino que son tratados generalmente en el Establecimiento de Alta Complejidad de Iquique.

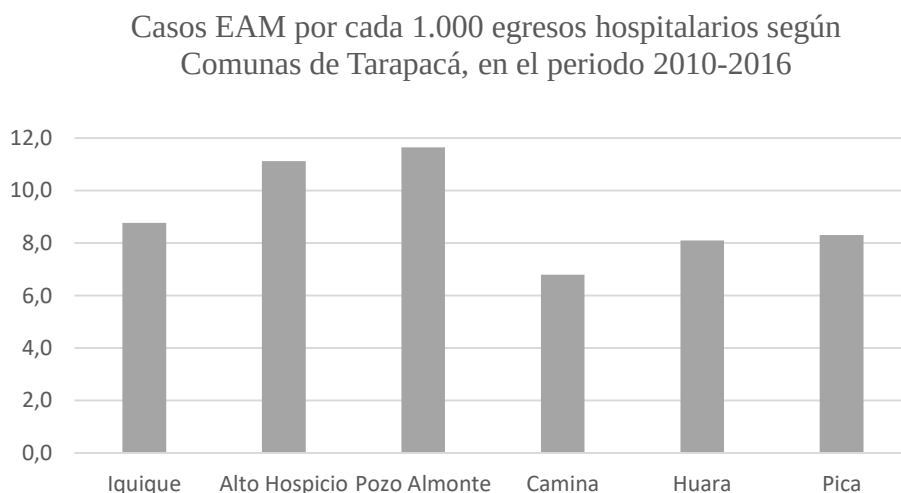


Ilustración 18: Tasa de EAM por comunas de Tarapacá

Sin embargo, al analizar los eventos más frecuentes en estas comunas se tiene que el 85% de los casos está explicado nuevamente por eventos tipo F (desórdenes mentales y de comportamiento debido a drogas) y T (envenenamiento por drogas, medicamentos o sustancias biológicas, uso inapropiado accidental o no). En detalle:

Tipo RAM	% Casos	% Hombres	Estadía Promedio	Edad Promedio
F	46%	63%	16 días	25 años
T	28%	37%	5 días	29 años

Tabla 18: Características de las afecciones comunes, Tarapacá

Dentro del tipo F, los códigos específicos más frecuentes corresponden a “Síndrome de Dependencia” (F192), “Intoxicación Aguda” (F190), y “Uso Perjudicial” (F191). Al contrar esto con un histograma de edad, se observa que estos casos son altamente frecuentes para jóvenes entre 15 y 19 años, afectando al 60% de los hombres en este rango de edad.

Es coherente que las afecciones tipo F estén relacionadas con la acción directa e intencionada de abusar de una droga, sustancia biológica o medicamento, y que este comportamiento afecte principalmente a los jóvenes, produciendo el peak entre los 13 y 20 años de edad, tal como se ve en el histograma de la figura n°20.

Histograma de edad, comunas Alto Hospicio y Pozo Almonte, para códigos EAM de tipo F y T, Chile 2010-2016

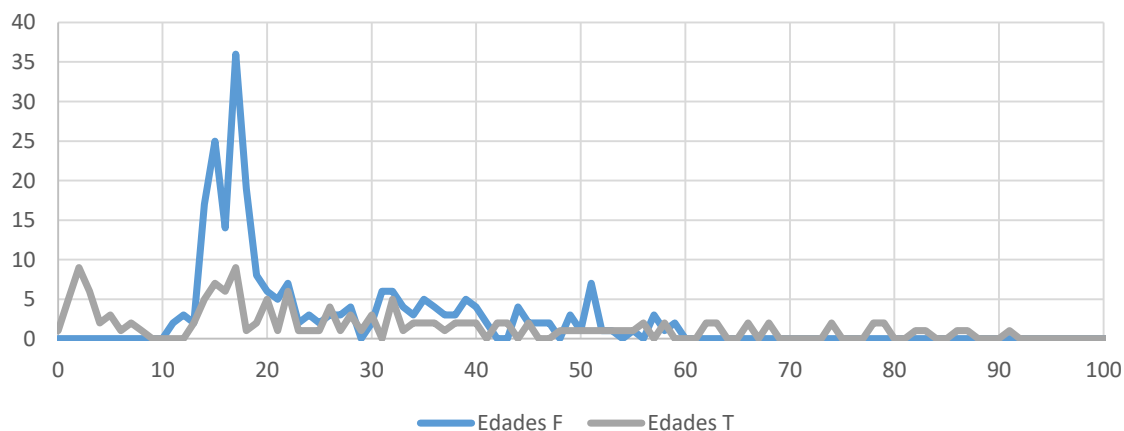


Ilustración 19: Histograma de edad para Alto Hospicio y Pozo Almonte

Por otro lado, los eventos tipo T tienen como códigos más frecuentes “Envenenamiento por Benzodiazepinas” (T424), “Envenenamiento por Insulinas y drogas hipoglucemiantes orales, antidiabéticas” (T383), y “Envenenamiento por otros medicamentos, sustancias biológicas o drogas sin especificar” (T509).

Estos resultados indican la delgada línea existente entre los códigos tipo F asociados directamente a medicamentos, y otros asociados directamente a abuso de drogas, pues existe una alta proporción de estas afecciones provocadas derechamente por estimulantes u drogas, con intensidad determinada no accidental. Sin embargo, estos eventos también deben ser tratados, vigilados y controlados por los mecanismos de farmacovigilancia nacional e incluidos en los reportes de farmacovigilancia, puesto que el mismo ISP declara que el Sub departamento de Farmacovigilancia es la sección responsable de reunir y registrar no solo las notificaciones de sospechas de RAM; sino también reportes relacionados al mal uso de fármacos, situaciones de abuso y dependencia. (ISP, 2012).

Debido a la alta presencia de afecciones tipo F, se calcula nuevamente el indicador de egresos hospitalarios asociados a casos EAM por región, pero sin considerar los códigos de tipo F, con el objetivo de distinguir entre problemas de abuso de drogas (que también son EAM), con problemas directamente asociados con el uso de medicamentos, obteniéndose los siguientes resultados:

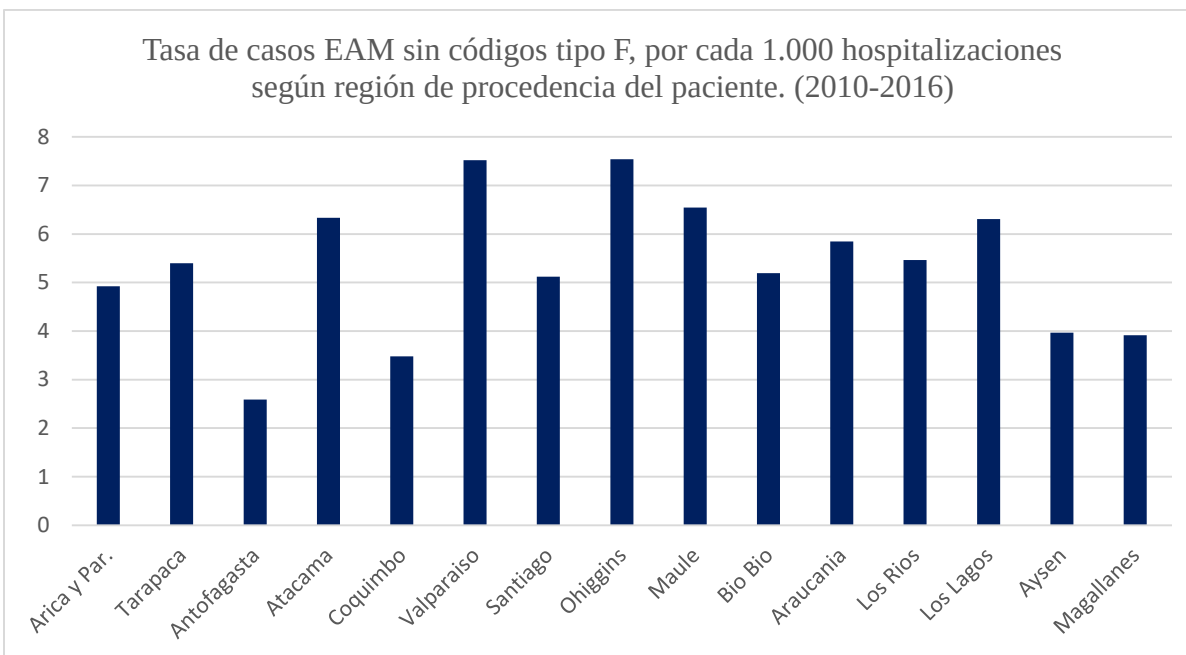


Ilustración 20: Tasa de casos EAM (sin F) por región, por cada 1.000 egresos.

Nuevamente Valparaíso se encuentra entre las regiones con mayor tasa de egresos asociados a eventos EAM, junto a la región de O'Higgins. A continuación se presenta el indicador de ingresos hospitalarios asociados a EAM en el total de hospitalizaciones para las 5 comunas de mayor tasa en ambas regiones:

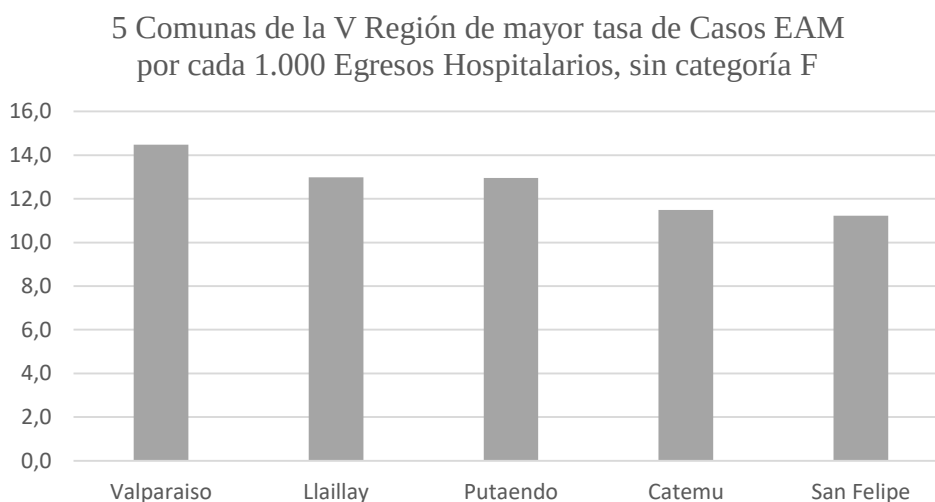


Ilustración 21: Top 5 Tasas de EAM por comunas de Valparaíso.

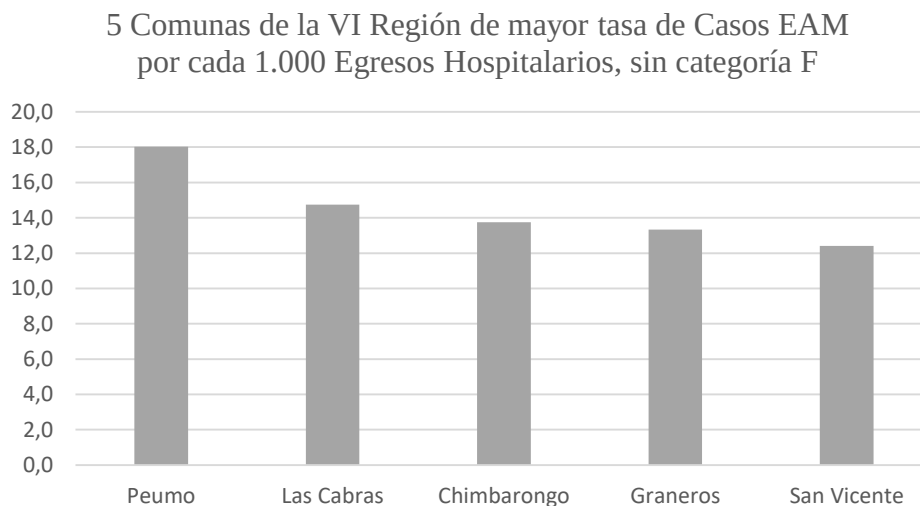


Ilustración 22: Top 5 Tasa de EAM por comunas de O'Higgins.

En ambas regiones los códigos específicos más frecuentes son nuevamente los códigos ya explicados, tales como envenenamiento por sustancias no especificadas (T509), envenenamiento por benzodiazepinas (T424), y colitis por la *Clostridium difficile* (A047), con características poblacionales similares a las ya presentadas anteriormente.

Cabe destacar que la comuna de Peumo, presenta un valor de 18 casos EAM por cada 1.000 hospitalizaciones, valor totalmente elevado con respecto al resto de las comunas, siendo que la comuna principal de la región de O'Higgins, Rancagua, solo presenta 6 casos EAM por cada 1.000 egresos.

En Peumo, solo existe un recinto que recibe pacientes para hospitalización y corresponde al Hospital del Salvador, que es un Establecimiento de baja complejidad perteneciente al Sistema Nacional de Servicios de Salud. Al analizar en detalle este hospital, se obtiene un total de 40 casos EAM por cada 1000 hospitalizaciones.

Dicho esto, se recomienda realizar un levantamiento de información y análisis al procedimiento de diagnóstico tanto en las regiones, comunas o establecimientos en los que la tasa de casos EAM supera con creces el promedio nacional, de modo de investigar si estos resultados son consecuencia de distintos métodos de registro, o si efectivamente la población de la región tiene un comportamiento atípico en relación al uso de medicamentos.

8.2 Resultados Algoritmo Apriori

a. Explicación del Algoritmo

El objetivo de utilizar un algoritmo de programación de Data Mining es encontrar tendencias no evidentes en grandes volúmenes de información que colaboren en caracterizar los Eventos Adversos a Medicamentos en la salud chilena. Para ello, se utiliza el *Algoritmo Apriori*, el cual sirve para encontrar reglas de asociación en datos categóricos, es decir, datos que solo pueden adoptar valores definidos en categorías. Por ejemplo, la variable *región de residencia* solo puede adoptar valores categóricos, es decir, una de las 15 regiones en Chile.

La metodología del algoritmo se basa en el conteo de conjuntos de atributos frecuentes, de modo de encontrar patrones en grandes volúmenes de datos y las reglas de asociación que las relacionan. Una *regla de asociación* ocurre cuando un conjunto de atributos “S” co-ocurren, y otro atributo *i* frecuentemente ocurre con ellos. Es una implicancia de la forma:

$$S \rightarrow i, \text{ donde } S \cap i = \emptyset$$

$$\text{Ejemplo: } \{\text{Hombre, Isapre}\} \rightarrow \text{Clínica, donde } S \cap i = \emptyset$$

Para que una regla de asociación sea válida, el conjunto de atributos *S* debe ser frecuente, es decir, debe ocurrir como mínimo un determinado número de veces (umbral de

soporte), y luego, la relación de implicancia debe cumplir con cierta confiabilidad. En otras palabras, el algoritmo solo “retorna” las reglas de asociación del tipo $S \rightarrow i$ que cumplen la siguiente condición:

$$\text{Soporte } [S] > \text{umbral de soporte} \ \& \ \text{Confiabilidad } [S \rightarrow i] > \text{Umbral de confiabilidad}$$

En el ejemplo, para que la regla de asociación $\{\text{Hombre}, \text{Isapre}\} \rightarrow \text{Clínica}$ sea válida, el conjunto $\{\text{Hombre}, \text{Isapre}\}$ debe ocurrir como mínimo en un $X\%$ de los registros hospitalarios ($X\%$ = umbral de soporte). Además, la combinación de los 3 atributos $\{\text{Hombre}, \text{Isapre}, \text{Clínica}\}$ debe ocurrir en un $Y\%$ de todas las veces que ocurre el conjunto base $\{\text{Hombre}, \text{Isapre}\}$ ($Y\%$ = umbral de confiabilidad).

En cuanto al método, el algoritmo se trabajó con una muestra aleatoria de aproximadamente un millón de datos, puesto que es la máxima cantidad de filas aceptada por el software Microsoft Excel, el cual permite revisar los resultados. Además, según los cálculos obtenidos, una muestra representativa es aceptable con solamente 500 registros.

Luego, los registros de la muestra fueron categorizados, lo cual consiste en transformar los datos numéricos a textos o categorías, que permita tratar cada hospitalización como un conjunto de atributos que coexisten. Del total de registros, se categorizó como EAM aquellos cuyo código principal o secundario estuviera relacionado con efectos perjudiciales de la medicación, según los estudios ya especificados. El detalle de las definiciones del algoritmo, así como el proceso de categorización se encuentra en la sección de Anexos.

Del total de reglas generadas, se espera obtener reglas que incluyan el valor “EAM”, es decir, se analizarán las reglas de asociación válidas de la siguiente forma:

$$\{S, \text{EAM} \rightarrow i\}$$

b. Reglas de Asociación obtenidas:

En primera instancia se obtienen un total de 645 reglas que contienen el atributo EAM dentro del conjunto de atributos frecuentes, destacándose las siguientes asociaciones:

N°	Regla	Confiabilidad
1	$\{Niño, EAM\} \rightarrow \{Vivo\}$	100%
2	$\{Joven, EAM\} \rightarrow \{Vivo\}$	100%
3	$\{EAM\} \rightarrow \{No Operado, Vivo\}$	97%

Tabla 19: Reglas n°1 a n°3, algoritmo A priori

Las reglas n°1 y n°2 indican que la mayoría de los jóvenes y niños no fallecen debido a casos EAM, corroborando los resultados del ítem anterior donde se muestra que el 92% de los fallecimientos ocurre en adultos y adultos mayores. Por otro lado, las reglas más frecuentes son del tipo $\{S, EAM\} \rightarrow \{Vivo\}$, y $\{S, EAM\} \rightarrow \{No Operado\}$, lo que quiere decir que la mayoría de los pacientes con EAM finalizaron su hospitalización sin fallecer, y sin operarse. Corroborando los datos, se tiene que el 98% del total de registros corresponde a pacientes sin fallecer, y el 96% no fueron operados, ejemplificándose esta generalidad en la regla n°3.

Por otro lado, en la tabla n° 20 se exponen las reglas n°4 a n°10, de las cuales se extrae que la causal frecuente de hospitalización tipo T (envenenamientos debido al mal uso de medicamentos) se presenta mayoritariamente en niños y en mujeres jóvenes (Reglas n°6, n°7 y n°8), provocando estadías de corta duración en ambos casos (Regla n°4 y n°9). En otras palabras, se establece un primer conjunto de atributos que coexisten frecuentemente, estos son: **Afección T – Niño - Mujer joven - Estadía de pocos días.**

N°	Regla	Confiabilidad
4	{ Niño, RAM } → { Pocos días }	85%
5	{ Pocos días, RAM } → { T }	80%
6	{ Niño, RAM } → { T }	79%
7	{ Mujer, RAM } → { T }	74%
8	{ Joven, RAM } → { T }	72%
9	{ Joven, RAM } → { Pocos días }	68%
10	{ Joven, RAM } → { Mujer }	63%

Tabla 20: Reglas n°4 a n°10, algoritmo A priori

Por otro lado, un segundo fenómeno es encontrado mediante las reglas de la tabla n°21.

Se exponen características de la afección tipo F, segunda causal de casos EAM.

N°	Regla	Confiabilidad
11	{ F, EAM } → { Vivo }	100%
12	{ Desintoxicación, Alcohol y Drogas, EAM } → { F }	98%
13	{ Psiquiatría Forense Mediana Complejidad, EAM } → { Hombre }	98%
14	{ Psiquiatría Forense Mediana Complejidad, EAM } → { Muchos días }	95%
15	{ Psiquiatría Infanto – Adolescente corta estadía, EAM } → { F }	86%
16	{ Desintoxicación, Alcohol y Drogas, EAM } → { Hombre }	78%
17	{ Psiquiatría Infanto – Adolescente corta estadía, EAM } → { Muchos días }	77%
18	{ Desintoxicación, Alcohol y Drogas, Muchos días } → { F }	74%
19	{ F, EAM } → { Hombre }	67%

Tabla 21: Reglas n°11 a n°19, algoritmo Apriori

Se tiene que a pesar de que el tipo F es una de las causales más frecuentes de hospitalización, los fallecimientos debido a estos códigos son poco frecuentes (Regla n°11).

Además, esta causal afecta principalmente a hombres jóvenes (Regla n°13, n°16 y n°19) y provocan extensas estadías de hospitalización, mayor a 10 días (Regla n°14, n°17 y n°18). Esto ocurre debido a que los servicios clínicos asociados para su tratamiento, como Psiquiatría o Desintoxicación, Alcohol y Drogas, implican extensos procedimientos de rehabilitación.

Dicho de otra forma, se establece un segundo conjunto de atributos que se relacionan frecuentemente, estos son: **Afección F – Hombre joven – Baja tasa de mortalidad - Estadía extensa – Desintoxicación Alcohol y Drogas – Psiquiatría.**

Cabe destacar que los Servicios Clínicos de Psiquiatría Forense otorgan medidas de protección especial para la hospitalización de personas que han cometido delitos graves, de índole criminal y que han sido absueltos a causa de una enfermedad mental. En estos centros de salud se busca el tratamiento integral, la rehabilitación psicosocial y la reinserción en la comunidad. Los códigos de enfermedad más frecuentes tratados en establecimientos de Psiquiatría Forense corresponden al Síndrome de dependencia de drogas múltiples y otras sustancias psicoactivas (F192), síndrome de dependencia de otros estimulantes incluido cafeína (F152), y uso dañino de drogas múltiples y otras sustancias psicoactivas (F191), lo que nuevamente sugiere una delgada línea de separación entre los eventos adversos a medicamentos y el abuso intencional de drogas, fenómenos que actualmente se traslapan en sus definiciones.

c. *Corroboración de las Reglas encontradas*

En resumen, las reglas encontradas con respecto a las edades frecuentes de las afecciones F y T se presentan mediante el siguiente histograma.

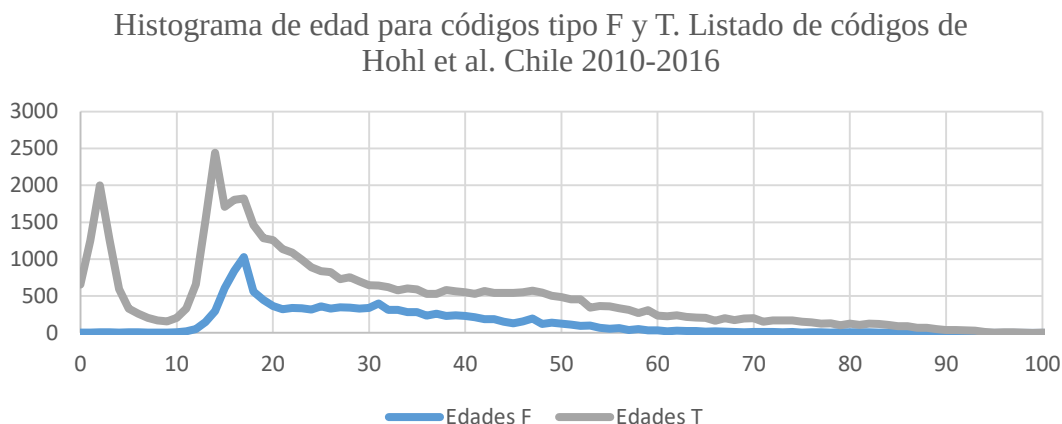


*Ilustración 23: Histograma de edad para códigos tipo F y T.
Fuente: Elaboración Propia*

Se observa un peak de ocurrencia de casos tipo T en niños, es decir menores de 10 años y también se presenta un alza de afección T entre los jóvenes, es decir personas entre los 10 y 30 años. Los códigos T más frecuentes en niños son “envenenamiento por otros medicamentos, sustancias biológicas o drogas sin especificar” (T509), “envenenamiento por benzodiazepinas” (T424) y “envenenamiento por antialérgicos y drogas antieméticas” (T450). En los jóvenes, los códigos más frecuentes también son T509 y T424, pero además se agregan las afecciones tipo F, en particular al estado de dependencia por el uso múltiple de drogas y otras sustancias psicoactivas (F192).

Cuantitativamente, se tiene que el 71% de los casos tipo F en jóvenes correspondió a pacientes de sexo masculino. Análogamente, el 74% de los casos tipo T en jóvenes correspondió a pacientes de sexo femenino, teniéndose las siguientes características:

Grupo	Grupo Frecuente	% de los Casos Totales	Días Cama Promedio
Nº1	Hombres Jóvenes con código tipo “F”	7%	18,6
Nº2	Mujeres Jóvenes con código tipo “T”	22%	3,4

Tabla 22: Grupos frecuentes de asociación

Estos dos grupos de pacientes frecuentes concentran por sí solos el 29% de los casos EAM presentados. Cabe destacar, que el comportamiento de estos dos grupos marca el comportamiento general de los casos EAM en Chile, como se muestra en el histograma de edad de todos los casos asociados a medicamentos en el periodo de estudio.

Histograma de edad según sexo. Egresos hospitalarios en Chile asociado a medicamentos. Periodo 2010-2016

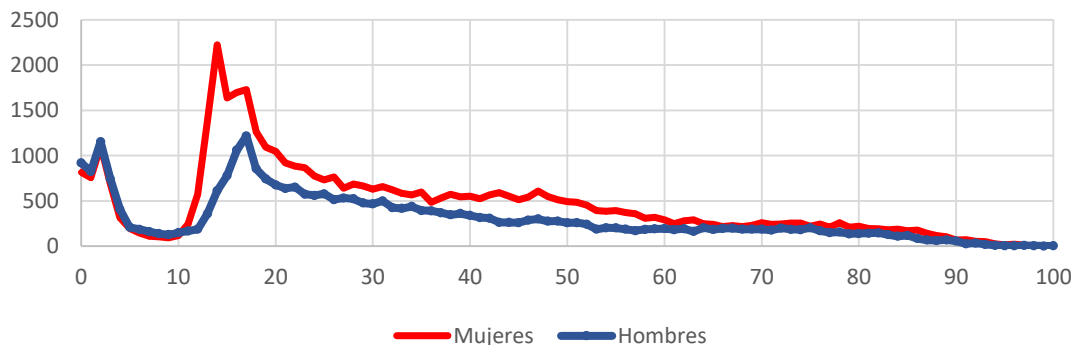


Ilustración 24: Histograma de Edad para Casos EAM. Fuente: Elaboración Propia

Los peak de las afecciones F y T de la figura n°24 son consistentes con el histograma general de casos EAM en Chile. Además, se corrobora la regla n°10 {*Joven, EAM*} → {*Mujer*}, la cual explica como la mayoría de los casos de afecciones EAM en el grupo de personas entre 10 y 30 años, ocurre mayoritariamente en mujeres, lo que no ocurre en los niños menores de 10 años donde la distribución es pareja entre géneros.

8.3 Resultados comparación con indicadores internacionales

a. Estudio realizado por Wu et al:

En este apartado se presenta los resultados producto de una comparación con el ya trabajado estudio “*Ten-year trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England 1999–2009*”, cuyos autores son: Tai-Yin Wu, Min-Hua Jen, Alex Bottle, Mariam Molokhia, Paul Aylin, Derek Bell, y Azeem Majeed. Esta investigación es publicada en el año 2010 por la asociación “*Journal of the Royal Society of Medicine*”, cuyo objetivo principal es analizar las admisiones hospitalarias asociadas a Reacciones Adversas a Medicamentos en Inglaterra, entre los años 1999 y 2008.

A continuación, se presentan los principales resultados obtenidos tanto por el grupo de estudio inglés, como los obtenidos al replicar los indicadores con los datos de egresos hospitalarios chilenos. Pese a que el estudio inglés reúne datos comprendidos en el periodo 1999-2008, solo se consideró el periodo 2002-2008, de modo de abarcar la misma cantidad de años en ambos estudios, obteniéndose:

Indicadores Estudio	Total 2002-2008 (UK)	Total 2010-2016 (Chile)
Número total de Admisiones	43.740.073	11.530.896
Ratio de códigos debido a drogas [%]	0,32 %	0,17 %
Ratio de códigos de causa externa [%]	0,79 %	0,06 %
Ratio Admisiones Totales debido a RAM [%]	0,98 %	0,22 %
Mortalidad en hospitalización de RAM [%]	4,79 %	0,90 %

Tabla 23: Comparación n°1 con estudio realizado por Wu et al.

El indicador “Ratio de códigos debido a drogas” corresponde al porcentaje de admisiones hospitalarias en los cuales el código principal corresponde a un código RAM primario definido por el estudio del total de egresos hospitalarios. En este caso se observa que el indicador inglés duplica los resultados obtenidos para los datos chilenos.

El indicador “ratio de códigos de causa externa” corresponde al porcentaje de admisiones hospitalarias en los cuales el código secundario es un código RAM definido por el estudio del total de egresos hospitalarios. Bajo este criterio, dichos códigos corresponden al rango Y40-Y59, “Efectos Adversos a Medicamentos debido a drogas, medicamentos o sustancias biológicas”. En este ítem los resultados son completamente diferentes, donde el indicador inglés supera por más de 10 veces los resultados chilenos. Además, los ingresos hospitalarios debidos a causa externa se presentan en mayor proporción que los ingresos debido al diagnóstico principal, fenómeno que ocurre de forma inversa en Chile, donde solo el 10% de los registros hospitalarios provistos por el IEEH registran diagnóstico secundario.

El indicador “ratio de admisiones totales debido a RAM” es el total de admisiones que ya sea por diagnóstico primario o secundario corresponden a una RAM según el listado de códigos del estudio. Cabe destacar, que ciertos pacientes presentaron RAM en ambos diagnósticos, por lo cual, las admisiones totales asociadas a medicamentos incluyen pacientes con solo el diagnóstico principal RAM, solo el secundario, o ambos. En cuanto a los resultados, se tiene que cerca del 1% de las admisiones hospitalarias en Inglaterra correspondieron a RAM, mientras que en Chile solo lo fueron el 0,22%, valor cuatro veces menor.

El indicador “mortalidad en hospitalización de pacientes RAM” corresponde al porcentaje de las admisiones hospitalarias debido a RAM que resultaron en fallecimiento. En

Inglaterra, cerca del 5% de los pacientes que padecieron una RAM fallecieron. En Chile, se tiene que poco menos del 1% resultó fallecido.

El hecho de que los indicadores aplicados a los datos chilenos presenten valores inferiores en todos los casos, no implica que en Chile el problema es menor que en Inglaterra, Aún más, al comparar los resultados obtenidos en Inglaterra mediante el set de códigos de Wu et al. con la cantidad de eventos asociados a medicamentos informados por el ISP, se obtiene una brecha aún mayor: 0,05% informado por el ISP v/s 0,22% obtenido en esta investigación, v/s 0,98% en los egresos ingleses, valor 20 veces superior. Del total de casos según tipo de afección, se tienen los siguientes resultados:

Capítulo	Descripción	Total 2002-2008 (UK)	Total 2010-2016 (Chile)
D	Anemia inducida por drogas	1,1%	0,9%
E	Trastornos metabólicos inducidos por drogas	6,0%	13,3%
F	Trastornos mentales y del comportamiento debido a drogas	28,9%	60,6%
G	Trastornos neuromusculares inducidos por drogas	5,8%	3,1%
H	Catarata inducida por drogas y pérdida de audición	0,1%	0,0%
I	Consecuencias Cardiovasculares debido a drogas	11,9%	0,4%
J	Desórdenes de pulmón debido a drogas	0,5%	0,2%
K	Enfermedades tóxicas del hígado	2,7%	6,2%
L	Dermatitis debido a drogas	13,0%	2,5%
M	Desórdenes inmunitarios inducido por drogas	12,1%	0,9%
N	Nefropatía debido a drogas	1,1%	0,2%
T	Complicaciones seguidas de inyecciones, inmunización o anestesia.	16,6%	11,8%
Total	Total RAM según diagnóstico principal	100%	100%

Tabla 24: Comparación n°2 con estudio realizado por Wu et al.

La afección más común en ambos estudios corresponde a los códigos tipo F “Trastornos mentales y del comportamiento debido a drogas”, sin embargo, en Chile este efecto se produce en doble proporción a lo ocurrido en Inglaterra. Por otro lado, la menor proporción en ambos estudios corresponde a los códigos tipo H, asociados a cataratas y pérdidas de audición, además del tipo J asociados a los desórdenes de pulmón debido a drogas.

Los resultados obtenidos en Inglaterra indican una distribución homogénea en los tipos de afecciones producidas por fármacos, sin embargo, en Chile los casos EAM se concentran en los códigos F (Desórdenes por drogas), E (trastornos metabólicos) y T (complicaciones por inyecciones, inmunización o anestesia).

En cuanto a las afecciones RAM identificadas según el diagnóstico secundario, se tiene que del total de casos RAM en Chile, solo el 27% de los pacientes presentaron código secundario en el rango Y40-Y59, mientras que en Inglaterra, el 81% de los casos RAM encontrados tienen código secundario en el rango especificado.

En ambos estudios, la menor proporción se presenta en los códigos “Y50”, que corresponden a envenenamientos por estimulantes del sistema nervioso central, no clasificados en otra parte. Por otro lado, la mayor proporción en Chile se concentra en los códigos tipos “Y57”, con un 32% de los casos, que corresponden a envenenamiento por otros medicamentos y drogas no especificados. Nuevamente, en los resultados según Wu et al. se ve una mayor distribución u homogeneidad en la proporción de las afecciones, donde lidera los envenenamientos por agentes sistémicos, analgésicos y antipiréticos. La tabla de detalle para el análisis del diagnóstico secundario se encuentra en el Anexo nº9.

A continuación, se muestran las características generales de los egresos hospitalarios por tipo de afección para el diagnóstico principal, para el año de estudio más reciente en ambos estudios, en el caso inglés corresponde al 2008, y en el caso chileno al año 2016.

ICD-10 Código (UK)	Total [%]	Hombres [%]	Edad Promedio	[%] Edad >65	Total Días Cama	Media Días Cama	Ratio Mortalidad
D	1,1	44,1	68	57,1	2.898	12	7,7
E	6,9	44,8	72	62,5	19.078	12	6,2
F	24,5	68,9	33	3,5	94.579	17	1
G	7	44,4	70	60,7	32.389	21	6,7
H	0,2	42,9	52	28,6	454	11	4,8
I	15,1	46,5	78	80,5	36.430	11	3,8
J	0,7	55,4	73	68,2	2.130	14	17,2
K	2,7	42,7	43	24,4	10.430	17	11,4
L	14,2	41,2	60	41,9	42.801	13	4,2
M	11,4	56,4	69	60,9	31.518	12	12,5
N	1,3	58,1	66	55,8	4.632	15	9,6
T	14,8	40,9	57	30,2	26.717	8	2,9
Total	100	51,4	59	41,5	302.574	13	4,8

Tabla 25: Comparación n°3 - UK con estudio Realizado por Wu et al.

ICD-10 Código (Chile)	Total [%]	Hombres [%]	Edad Promedio	[%] Edad >65	Total Días Cama	Media Días Cama	Ratio Mortalidad
D	0,9	43,3	46	23,3	313	10	3,3
E	10,8	46,6	71	75,3	1537	4	0,6
F	65,8	70,0	29	1,0	40.194	19	0,0
G	2,7	41,6	44	20,2	915	10	0,0
H	0,0	100	14	0,0	1	1	0,0
I	0,4	41,7	59	0,0	96	8	0,0
J	0,2	28,6	73	41,7	49	7	0,0
K	5,1	44,0	49	85,7	1.289	8	10,7
L	3,2	42,7	41	22,6	723	7	4,9
M	0,8	32,0	45	16,5	154	6	0,0
N	0,2	50,0	42	24,0	45	8	0,0
T	9,9	41,0	33	16,7	1.268	4	0,3
Total	100	60,9	45	15,1	46.584	14	0,8

Tabla 26: Comparación n°3 - Chile con estudio Realizado por Wu et al.

Se observa que en ambos estudios, las afecciones tipo F se presentan el 70% de las veces en hombres con edad media rodeando los 30 años, siendo esta afección la de menor edad promedio. Además, implica la mayor estadía promedio en el caso de Chile, y la segunda mayor en el escenario Inglés, provocando gran parte de los días cama totales, debido a la alta frecuencia de los códigos tipo F y a las características de su tratamiento.

En cuanto a los resultados generales, se observa que bajo el criterio inglés los casos RAM se presentan mayoritariamente en hombres, en discrepancia con los resultados de capítulos anteriores. Esto ocurre principalmente debido a dos factores:

- Los códigos tipo F se presentan mayoritariamente en hombres, y el resto de los códigos se presenta generalmente en mayor proporción en mujeres, pero dado que los códigos F son los más frecuentes, el promedio general se ve afectado. En otras palabras, de no ser por los códigos F, la proporción de mujeres sería predominante.
- El listado de códigos RAM inglés no incluye los códigos T36-T50, que corresponden envenenamientos por mal uso de medicamentos, que afectan generalmente a mujeres.

En cuanto a la tasa de mortalidad, Chile presenta sus tasas más altas en los códigos tipo K, que corresponden a enfermedades tóxicas del hígado, mientras que en Inglaterra se repite esta causal, además de desórdenes de pulmón (J), y desórdenes inmunitarios inducidos por drogas (M). Sin embargo, en Chile solo hubo 32 casos de tipo J o M, tasa considerablemente baja en comparación con los resultados del estudio de Wu et al., lo que invita a cuestionar si existen otros casos similares que no fueron diagnosticados, registrados o codificados correctamente.

El mismo análisis es realizado para los casos EAM de diagnóstico secundario en el rango Y40-Y59, obteniéndose los siguientes resultados. (Para mayor detalle revisar Anexos).

Y40-Y59	Total año	Hombres [%]	Edad Promedio	[%] Edad >65	Media Días Cama	Ratio Mortalidad
UK	65.987	42,9	70	58,5	10	4,6
Chile	1.020	38,8	40	23,0	4	0,3

Tabla 27: Comparación n°4 con estudio Realizado por Wu et al.

En ambos estudios las estadías más extensas se producen por envenenamiento debido a antiepilépticos y medicamentos contra el Parkinsonismo (Y46), además de envenenamiento por drogas psicotrópicas no clasificadas en otra parte (Y49), las cuales suelen significar tratamientos de rehabilitación. Por otro lado, la tasa de mortalidad más alta en Inglaterra se debe a envenenamiento por agentes que afectan los componentes sanguíneos (Y44), y en Chile se debe a envenenamiento por otras drogas o medicamentos no especificados (Y57).

Bajo este análisis, pareciera ser que son pocas las concordancias en cuanto a los indicadores presentados, lo cual está influenciado por la baja cantidad de registros hospitalarios en Chile asociados al diagnóstico secundario, y cuando están, se aglomeran en casos “no especificados”, complejizando el análisis y la búsqueda de patrones.

b. Estudio realizado por J. Stausberg:

La investigación “*International Prevalence of Adverse Drugs Events in hospitals: an analysis of routine data from England, Germany, and USA*”, desarrollado en el 2014 por el especialista Jürgen Stausberg, presenta un análisis comparativo entre Inglaterra, Alemania y Estados Unidos sobre la presencia de casos EAM en hospitalizaciones, a través de un listado de códigos similar al estudio Hohl et al., que también clasifica las afecciones en 7 categorías según probabilidad de atribución a EAM (A1, A2, B1, B2, C, D, E, V).

Las principal diferencia entre el listado de códigos provisto por Hohl et al. y el listado utilizado en este estudio, corresponde a que en este apartado no se incluyen los diagnósticos secundarios del tipo Y10 (Envenenamiento o exposición a analgésicos no narcóticos, antipiréticos, y antirreumáticos, de intención no determinada.), ni tampoco incluye el rango Y40-Y59 (Efectos adversos de drogas, medicamentos, vacunas, sustancias biológicas), además de otros 5 códigos específicos primarios. Por otro lado, este análisis comparativo si incluye 3 códigos específicos que no son considerados en el criterio de Hohl et al., los cuáles están relacionados con la enfermedad de púrpura y trombocitopenia secundaria (D690, D692 y D695).

Cabe destacar, que para realizar la comparación entre los países, el listado de códigos fue mapeando en los tres sistemas nacionales de clasificación de enfermedades, puesto que en ese entonces USA utilizaba la versión CIE-9, Inglaterra la versión CIE-10 estándar de la OMS al igual que Chile, y Alemania la versión CIE-10-GM (modificación alemana).

Bajo este marco, se presenta en primer lugar las características generales de todos los egresos hospitalarios por país, de modo de describir el comportamiento de las poblaciones:

INDICADOR	INGLATERRA	ALEMANIA	EEUU	CHILE
Total	6.202.313	16.230.407	7.125.028	11.530.896
Hombres [%]	43,2%	46,2%	41,5%	39,5%
Operaciones [%]	45,7%	40,4%	54,6%	44,0%
Fallecidos [%]	3,4%	2,4%	2,0%	2,1%
Edad Promedio (años)	47,1	52,8	48,1	40,0
Estadía Promedio (días)	6,4	7,5	4,5	5,3

Tabla 28: Comparación egresos hospitalarios entre Alemania, EEUU, UK y Chile.

En todos los casos, la proporción de hombres es menor como porcentaje del total de egresos hospitalarios. El resultado también es homogéneo con respecto a la cantidad de intervenciones quirúrgicas, a excepción de EEUU que tiene una mayor tasa que el resto de los países. El resultado es coherente en cuanto a la cantidad de fallecimientos, donde Inglaterra presenta el mayor valor. Finalmente, Chile presenta la menor edad promedio, lo cual puede deberse a las características de la población en general. Por último, Chile presenta la segunda menor estadía promedio en cuanto a duración de la hospitalización.

Con características similares y coherentes de los egresos hospitalarios generales, se presenta a continuación la cantidad total de egresos hospitalarios asociados a Eventos Adversos a Medicamentos en Inglaterra, Alemania, Estados Unidos y Chile:

País	Inglaterra	Alemania	USA	Chile
Egresos Totales	6.202.313	16.230.407	7.125.028	11.530.896
Egresos por EAM	142.845	775.959	520.555	79.124
Tasa de EAM	2,30%	4,78%	7,31%	0,69%

Tabla 29: Comparación tasa de casos EAM entre Alemania, UK, EEUU y Chile.

Nuevamente, Chile presenta el menor indicador para la cantidad de hospitalizaciones asociados a EAM, donde el resultado para Inglaterra triplica la tasa en Chile, y EEUU supera por más de 10 veces el resultado nacional. Es importante destacar que esto no implica que se tengan mejores políticas en cuanto a la seguridad de los medicamentos que los otros países.

Para finalizar la comparación con el estudio realizado por J. Stausberg, se presentan los códigos más frecuentes para cada país según su propio sistema de clasificación de enfermedades:

N°	ALEMANIA	Descriptor	Ranking
1	A047	Enterocolitis debido a Clostridium difficile	C
2	D6958	Otra trombocitopenia secundaria, no clasificada como refractaria a la transfusión	C
3	D7010	Agranulocitosis y neutropenia inducidas por fármacos: fase crítica <10 días	A1
4	D6110	Anemia aplásica inducida por medicamentos	A1
5	D6959	Trombocitopenia secundaria no especificada de otra manera	C

Tabla 30: Top 5 códigos más frecuentes en data Alemana. Fuente: J. Stausberg, 2014

N°	UK	Descriptor	Ranking
1	A047	Enterocolitis debido a Clostridium difficile	C
2	T391	Envenenamiento por derivados de 4-aminofenol	B1
3	T432	Envenenamiento por otros antidepresivos no especificados	B1
4	T393	Envenenamiento por otro medicamento antiinflamatorio no esteroideo (AINE)	B1
5	T424	Envenenamiento por benzodiazepinas	B1

Tabla 31: Top 5 códigos más frecuentes en data Inglesa. Fuente: J. Stausberg, 2014

N°	USA	Descriptor	Ranking
1	845	Infección Intestinal debido a to Clostridium difficile	C
2	2874	Trombocitopenia secundaria	C
3	9694	Envenenamiento por tranquilizantes basados en benzodiazepinas	B1
4	9690	Envenenamiento por antidepresivos	B1
5	9654	Envenenamiento por analgésicos aromáticos, no clasificados en otra parte	B1

Tabla 32: Top 5 códigos más frecuentes en data de EEUU. Fuente: J. Stausberg, 2014

N°	Chile	Descriptor	Ranking
1	T509	Envenenamiento por benzodiazepinas	B2
2	F192	Trastornos mentales y del comportamiento debidos al uso múltiple de drogas y otras sustancias psicoactivas: síndrome de dependencia	A2
3	T424	Envenenamiento por benzodiazepinas	B1
4	A047	Enterocolitis debido a to Clostridium difficile	C
5	D690	Púrpura Alérgica	C

Tabla 33: Top 5 códigos más frecuentes en data de Chile. Fuente: Elaboración propia.

Se observa que en Alemania, Inglaterra y EEUU la afección más común corresponde a Enterocolitis debido a to Clostridium difficile (A047), presentándose en Chile en el 4° lugar del ranking, Además, los 5 códigos CIE-10 más frecuentes de Chile están incluidos en los primeros 20 códigos del listado propuesto por J. Stausberg.

Dicho de otra forma, se tiene en común con los países extranjeros la frecuente ocurrencia de envenenamientos debido a benzodiazepinas y antidepresivos, sin embargo, los otros países también presentan una alta frecuencia de afecciones del tipo inmune y metabólico, como Trombocitopenia secundaria, afecciones que no son frecuentes en Chile. Finalmente, en Chile están presentes en alta proporción los códigos “Envenenamiento por sustancias no especificadas” y “Síndrome de Dependencia” lo cual tampoco ocurre en los países extranjeros.

9. CONCLUSIÓN

El objetivo principal del estudio correspondió a evidenciar la frecuencia de los Eventos Adversos a Medicamentos (EAM) en ingresos hospitalarios, mediante la codificación CIE-10 de enfermedades en el diagnóstico del paciente, siempre que estos códigos fueran atribuibles a efectos perjudiciales de los medicamentos.

De los resultados obtenidos a partir de egresos hospitalarios en Chile entre los años 2010-2016, se tiene que a partir de 1.647.000 registros anuales, se identifican como casos EAM un total de 11.000 egresos hospitalarios según el criterio de Hohl et al. La ocurrencia de estas hospitalizaciones implicó el fallecimiento de 103 personas al año y el uso de 76.500 días cama. En el periodo de estudio, el costo de estadía aproximado ascendió al 0,06% del PIB Nacional.

Con respecto a las características de la población, se tiene que el 78% de los egresos correspondió a pacientes con previsión de salud Fonasa, donde las tasas más altas de casos EAM se producen en niños, jóvenes y adultos mayores. Además, con respecto al análisis regional del país, se tiene que las tasas más altas de eventos EAM por cada 1.000 egresos hospitalarios se presentan en las regiones de Valparaíso, Tarapacá y O'Higgins.

Las afecciones más frecuentes son los envenenamientos debido al mal uso de medicamentos, que se presentan mayoritariamente en niños y en mujeres jóvenes. Por otro lado, los desórdenes mentales y de comportamiento debido a drogas son la segunda causa más frecuente de hospitalización, afectando principalmente a hombres jóvenes y provocando extensas estadías. **Ambos grupos reúnen el 81% de las afecciones totales.**

Por otro lado, los reportes actuales relacionados a medicamentos provistos por la unidad de Farmacovigilancia del ISP, están orientados a identificar riesgos específicos de los fármacos y no a evidenciar la frecuencia de EAM, por lo que los indicadores actuales de farmacovigilancia se construyen mediante los datos obtenidos por notificación espontánea, que reporta cerca de 900 casos anuales, lo cual es 10 veces inferior en comparación a los resultados obtenidos en esta investigación, y 130 veces menor a la tasa de casos EAM en EEUU. Estos resultados demuestran que el método de notificación espontánea no refleja el real problema de seguridad en el uso de medicamentos.

Por otro lado, se debe destacar que los números calculados según el set de códigos de Hohl et al. se basan solo en pacientes hospitalizados, sin considerar pacientes ambulatorios, diagnosticados erróneamente o que nunca visitaron un establecimiento de salud, de lo cual se deduce, sumado a otros factores, que la frecuencia de casos EAM obtenidos en este estudio es solo la “punta del iceberg” del problema de fondo respecto de la seguridad de los medicamentos en Chile.

De la comparación con estudios extranjeros se tiene que los indicadores aplicados a los datos chilenos presentan valores inferiores en todos los casos en comparación con los resultados en Inglaterra, EEUU y Alemania, sin embargo, esto no se debe a que Chile tenga mejores políticas de seguridad de medicamentos. Por otro lado, los estudios internacionales demuestran mayor homogeneidad en la distribución de los tipos de enfermedad, pero en Chile los diagnósticos se concentran generalmente en grupos del tipo “no especificado”, lo cual refuerza la idea de falencias en el proceso de registro del IEEH.

Dicho lo anterior, se considera necesario desarrollar estrategias multidisciplinarias de prevención, involucrando profesionales de la salud, estadísticos e ingenieros. Una de las posibilidades consiste en evaluar la implementación de un sistema de farmacovigilancia activa, de modo de aumentar la detección de EAM, evitar la subnotificación existente y promover la prevención. A su vez, complementar esto con métodos sistemáticos de desarrollo de indicadores basados en el comportamiento de la población en cuanto a medicamentos.

También se recomienda la definición de un listado nacional de códigos CIE-10 atribuibles a eventos EAM, que permita realizar cálculos precisos con respecto a la magnitud del impacto de la seguridad de los medicamentos en Chile. El fin de esto es caracterizar según los requerimientos culturales de Chile los códigos atribuibles a eventos EAM de modo de relacionar las características de los pacientes con la seguridad en el uso de los medicamentos.

Por otro lado, se sugiere una estandarización de procesos, establecimiento de políticas de control y capacitación sobre la metodología de registro en todas las unidades de estadística de los establecimientos de salud, de modo de asegurar una base de datos de egresos hospitalarios segura, confiable y semejante a la realidad, puesto que esto también afecta todos los indicadores de salud a nivel nacional y por ende las políticas de uso de recursos.

Finalmente, se espera que los resultados obtenidos impulsen en el futuro el replanteo de los actuales indicadores de seguridad en el uso de medicamentos, así como se espera la definición de nuevos indicadores que retraten de forma adecuada la ocurrencia de eventos EAM y sus consecuencias en la salud chilena. También se espera estimular una revisión a los sistemas de notificación actuales, así como la revisión de los procesos de la industria farmacéutica en general y el rol de control de los organismos de farmacovigilancia en Chile.

10. DISCUSIÓN

Actualmente las RAM en Chile se miden principalmente a través de la notificación espontánea, donde además de la subnotificación natural de este sistema, se excluyen del análisis los casos EAM producto de problemas de gestión a nivel macro en la cadena de medicación, desde el testeo de los fármacos, hasta su comercialización, distribución, prescripción, y consumo.

En consecuencia, no se han generado indicadores adecuados que evidencien la magnitud real de los problemas asociados a la seguridad de los medicamentos en Chile, provocando que estos casos no sean considerados como un ítem de relevancia en la salud, limitando las medidas de control o corrección en esta área. Esto se contrasta con la realidad en países como USA, Inglaterra y Alemania, que se encuentran realizando investigaciones desde hace años. Dicho de otra forma, no hay conciencia del problema porque los indicadores no muestran números de alerta.

Por otro lado, los reportes y boletines de farmacovigilancia utilizan frecuentemente el concepto de RAM para exponer la información obtenida mediante notificación espontánea, pero también incluyen en sus resultados afecciones del tipo “Intento Suicida” y “Sobredosis” que corresponden a casos de tipo EAM. Esto sugiere que los objetivos de la farmacovigilancia y la definición de los términos utilizados tienen probablemente un carácter interpretativo.

Pese a que el registro de EAM es posible obtenerlo de la base de datos de egresos y que es un objetivo del ISP, pareciera que por algún motivo solo se han concentrado en la relación de causa efecto de un fármaco, y no en todo lo que su uso conlleva, ya que solo se han generado indicadores de RAM, mientras que situaciones como el mal uso medicamentos, situaciones de

abuso y dependencia (que por definición son EAM y no RAM) también están dentro de los objetivos de la farmacovigilancia (ISP, 2012). La generación de indicadores de EAM es muy compleja, pero la presente investigación adopta un método ya utilizado en Alemania, Inglaterra y EEUU para generar estos KPIs.

Finalmente, se debe destacar que los códigos más frecuentes de EAM incluyen generalmente la frase “No especificado”, sin embargo esto no ocurre en otros países desarrollados, donde la distribución de afecciones es homogénea. Esto sugiere revisar el método de codificación desde el momento en que el profesional tratante escribe la prosa del diagnóstico, hasta que la ficha clínica es ingresada en el Sistema, de modo de determinar si efectivamente en Chile la mayoría de los envenenamientos ocurren por causas desconocidas, o esto corresponde a una simplificación general en el proceso de codificación. Recordar que el proceso de codificación y registro en la plataforma online no es estándar en todos los establecimientos, aun cuando debiese serlo, y que aparentemente no existen mecanismos de control en esta área.

11. LIMITACIONES

El presente estudio es una de las primeras aproximaciones en Chile con respecto a cómo los eventos adversos a medicamentos impactan la salud chilena. En consecuencia, la investigación no estuvo exenta de limitaciones. En primer lugar, los resultados se obtienen a partir del registro de egresos hospitalarios, por lo que se está sujeto al sistema de registro nacional, el cual aparentemente no está sometido a métodos de validación.

Adicionalmente, no se tiene información con respecto a pacientes de carácter ambulatorio, que igualmente padecieron afecciones provocadas por mala gestión en el uso de medicamentos. Tampoco se tiene información de casos no tratados en establecimientos de salud, o problemas de índole de gestión macro, como el vencimiento de fármacos en bodegas hospitalarias, o prescripciones erróneas por parte del profesional tratante.

Por otro lado, la información que se tiene con respecto a los egresos hospitalarios es general, y no se posee data complementaria que sería de utilidad para profundizar el estudio, como por ejemplo la ficha clínica del paciente, listado de fármacos administrados o enfermedades basales en caso de existir. Además, no se tiene un identificador único para cada paciente, por lo que no es posible cuantificar la cantidad de re-ingresos en los establecimientos de salud.

Finalmente, la contabilización de casos EAM en Chile se basa en listados de códigos realizados por estudios extranjeros, bajo sus propios criterios y características culturales, por lo que no necesariamente retratan a la perfección los problemas asociados a la seguridad de medicamentos en Chile.

12. REFERENCIAS

- (1) Centro Nacional de Farmacoeconomía, CENAFAR (2013). Instituto de Salud Público de Chile, Chile. “Medicamentos en Chile: Revisión del Mercado Nacional de Fármacos”.
- (2) IMS Institute for Healthcare Informatics (November, 2015). “Global Medicines Use in 2020, Outlook and Implications”.
- (3) Nebeker, Jonathan & Barach, Paul & Samore, Matthew. (2004). Clarifying Adverse Drug Events: A Clinician's Guide to Terminology, Documentation, and Reporting. *Annals of internal medicine*. 140. 795-801. 10.7326/0003-4819-140-10-200405180-00017.
- (4) Instituto de Salud Pública (2015). “Metodología de Farmacovigilancia Activa y Pasiva”, Septiembre 2015.
- (5) Instituto de Salud Pública (2016). “Estadísticas de Farmacovigilancia de Productos de Síntesis Química 2012-2015”. *Boletín Vigilancia de Laboratorio* Vol. 6, No. 7, Julio 2016.
- (6) Instituto de Salud Pública (2017). “Estadísticas del Centro Nacional de Farmacovigilancia, Año 2016”. *Boletín de Farmacovigilancia N°10*, Junio 2017.
- (7) World Health Organization, “International Drug Monitoring: The role of the hospital”. Geneva, Switzerland (1969). Technical Report Series No. 425.(Report of a Who meeting).
- (8) Organización Mundial de la Salud (2004). “La Farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de medicamentos”. URL:
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/68862/1/WHO_EDM_2004.8_spa.pdf

- (9) Hazell, L., & Shakir, S. A. (2006). Under-reporting of adverse drug reactions. *Drug safety*, 29(5), 385-396.
- (10) Jason Lazarou, Bruce H. Pomeranz, Paul N. Corey. (1998). “Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients”. *JAMA, American Medical Association*. April 15, 1998-Vol 279, No 15.
- (11) Stausberg: International prevalence of adverse drug events in hospitals: an analysis of routine data from England, Germany, and the USA. *BMC Health Services Research* 2014 14:125.
- (12) McDonnell, P. J., & Jacobs, M. R. (2002). Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Annals of Pharmacotherapy*, 36(9), 1331-1336.
- (13) Uppsala Monitoring Center (2017). Sweden. “*Vigibase, the unique global resource at the heart of the drive for safer use of medicines*”. (<https://www.who-umc.org/vigibase/>)
- (14) Elki Sollenbring. (2002). “El programa Internacional de Farmacovigilancia de la OMS”. World Health Organization.
- (15) Sabogal Carmona, J. S., Diaz Rodriguez, E. A., & Espinosa Espinosa, I. I. (2013). *Fundamentos de Farmacovigilancia*.
- (16) MedDRA (2017). “*Medical Dictionary for Regulatory Activities*”. Recuperado de <https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/spanish>
- (17) World Health Organization (2017). WHO: Clasifications ICD. Recuperado de <http://www.who.int/classifications/icd/en/>

- (18) Hohl, C. M., Karpov, A., Reddekopp, L., & Stausberg, J. (2013). ICD-10 codes used to identify adverse drug events in administrative data: a systematic review. *Journal of the American Medical Informatics Association*, 21(3), 547-557.
- (19) Puche Cañas E, de Dios Luna J. Reacciones adversas a medicamentos: una revisión actualizada del problema en España. *Rev Clin Esp* 2006; 206 (7): 336-9
- (20) Wu TY, Jen MH, Bottle A, Molokhia M, Aylin P, Bell D, Majeed A: Ten-year trends in hospital admissions for adverse drug reactions in England. 1999–2009. *J R Soc Med* 2010, 103:239–250.
- (21) 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 (7): 75-80.
- (22) Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS (Institute of Medicine). *To err is human: building a safer health system*. Washington, DC: National Academy Press, 2000.
- (23) Davies EC, Green CF, Taylor S, Williamson PR, Mottram DR, Pirmohamed M. Adverse drug reactions in hospital in-patients: a prospective analysis of 3695 patient-episodes. *PLoS ONE* 2009; 4 (2): e4439.
- (24) Sánchez, Ignacio, Amador, Cristián, Plaza, José Cristian, Correa, Gonzalo, & Amador, Roberto. (2014). Impacto clínico de un sistema de farmacovigilancia activa realizado por un farmacéutico en el reporte y subnotificación de reacciones adversas a medicamentos. *Revista médica de Chile*, 142(8), 998-1005. <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872014000800007>

- (25) Instituto de Salud Pública (2017). Subdepartamento de Farmacovigilancia. Programa de Farmacovigilancia en Chile. Recuperado de:
http://www.ispch.cl/anamed/subdeptofarmacovigilancia/prog_nacional_farmacovigilancia)
- (26) Instituto de Salud Pública (2012). “Instructivo para la notificación de Reacciones Adversas a Medicamentos”. 1º Edición, Santiago de Chile, Julio 2012.
- (27) Instituto de Salud Pública (2016). “*Estadísticas de Farmacovigilancia de productos de síntesis química entre los años 2012 y el 2015*”. Boletín de Vigilancia de Laboratorio. Vol. 6, No.7, Julio 2016.
- (28) Jennifer Widom. 'Data Mining Algorithms'. Stanford University. 2017. Bing Liu. 'Chapter 2: Association Rules & Sequential Patterns'. UIC / Análisis Inteligente de Datos, profesor Rodrigo Salas, Departamento de Informática UTFSM
- (29) Clínica las Condes. (2017): ¿Qué Son Las Benzodiazepinas Y Cómo Usarlas Correctamente?, Santiago de Chile. Recuperado de: <https://www.clinicalascondes.cl>

Anexo n°2: Descripción detallada de campos de listas de hospitalización

Nombre del Campo	Descripción	Tipo de Dato
Servicio Salud [‘SER_SALUD’]	Código Servicio de Salud, corresponde al Servicio de Salud de ocurrencia.	Numérico
Seremi [‘SEREMI’]	Código SEREMI, corresponde a la SEREMI de ocurrencia.	Numérico
Establecimiento [‘ESTAB’]	Código de Establecimiento, corresponde al Establecimiento de ocurrencia.	Texto y Numérico
Sexo [‘SEXO’]	Sexo, los valores aceptados son: Hombre (1), Mujer (2), Indeterminado (3), Desconocido (9)	Numérico
Edad [‘EDAD’]	Edad en cantidad, expresada en año.	Numérico
Previsión [‘PREVI’]	Previsión en salud, los valores aceptados son: Fonasa (1), Isapre (2), Sin Previsión (3), FFAA (4), Capredena (5), Dipreca (6), Otra (7), Ignorada (9)	Numérico
Beneficio [‘BENEF’]	Clase de Beneficiario, corresponde a los tramos de FONASA (A,B,C,D)	Texto
Modalidad [‘MOD’]	Modalidad de Atención de los beneficiarios FONASA: Modalidad Atención Institucional (1) y Modalidad Libre Elección (2)	Numérico
Comuna [‘COMUNA’]	Comuna de residencia, campo creado a partir de la comuna de residencia del paciente, de acuerdo a la División Político Administrativo vigente desde el año 2008	Numérico
Fecha_Egreso [‘FECHA_EGR’]	Fecha de alta del paciente, formato fecha DD/MM/AAAA.	Fecha
Serc_Egreso [‘SERC_EGR’]	Servicio Clínico de Egreso o nivel de cuidado,	Numérico

Nombre del Campo	Descripción	Tipo de Dato
Días_Estadía [‘DIAS_ESTAD’]	Días de estadía en hospitalización	Numérico
Diagnóstico Principal [‘DIAG1’]	Diagnóstico principal, corresponde al código de la CIE-10	Texto
Diagnóstico Secundario [‘DIAG2’]	Causa externa, corresponde al código de la CIE-10 cuando el diagnostico principal corresponde a: "Traumatismos, envenenamientos y algunas otras consecuencias de causas externas".	Texto
Cond_Egreso [‘COND_EGR’]	Condición al egreso, los valores aceptados son: Vivo (1), Fallecido (2)	Numérico
Interv_Quirúrgica [‘INTERV_Q’]	Intervención Quirúrgica, los valores aceptados son: Sí (1), No (2)	Numérico
Región [‘REGION’]	Región de residencia, campo creado a partir de la comuna de residencia del paciente, de acuerdo a la División Político Administrativo vigente desde el año 2008	Numérico
Serv_Residencia [‘SERV_RES’]	Servicio de Salud de referencia, campo creado a partir de la comuna de residencia del paciente, de acuerdo a la División Político Administrativo vigente desde el año 2008	Numérico

Anexo n°3: Descripción de los campos del listado de Códigos CIE-10 atribuible a RAM

Nombre Campo	Descripción	Tipo de Dato
Código ['CODE_RAM']	Códigos CIE-10 que han sido utilizados en la literatura válida para representar casos RAM.	Texto
Descriptor ['MEANING_CODE']	Nombre o Descripción breve de la enfermedad o evento.	Texto
Rating ['RATING_CODE']	Valoración sobre si el código es un descriptor adecuado de efectos RAM. (Según Tabla n°1)	Texto

Anexo n°4: Descripción de los campos del listado de Establecimientos de Salud en Chile

Nombre Campo	Descripción	Tipo de dato
Código Antiguo ['COD_OLD_ESTAB']	Código vigente hasta Diciembre 2013.	Texto
Código nuevo ['COD_ESTAB']	Código del Establecimiento vigente a partir de Enero 2014.	Numérico
Código Región ['COD_REGION_ESTAB']	Código establecido según la división político/administrativa de las comunas del país.	Numérico
Perteneciente ['PERTENECIENTE']	Indica si es Perteneciente al SNSS o no (Sistema Nacional de Servicios de Salud).	Texto
Tipo Establecimiento ['TIPO_ESTAB']	Indica que tipo de Establecimiento o Estrategia le corresponde: (Establecimiento de Alta Complejidad, Establecimiento de Media Complejidad, Establecimiento de Baja Complejidad, Clínicas, Centro de Salud, Centro de Diálisis, etc.	Texto
Código Comuna ['COD_COMUNA_ESTAB']	Código establecido según la división político/administrativa de las comunas del país.	Numérico

Observación: Debido a la extensión de los campos, solo se incluyeron aquellos que influyen en el estudio. El listado completo de atributos y valores permitidos está disponible en: http://www.deis.cl/wp-content/uploads/2015/04/Base_Establecimientos_ChileDEIS_MINSAL2015-02-04-2015.xlsx

Anexo n°5: Definición de conceptos Algoritmo Apriori

Una Regla de Asociación ocurre cuando un conjunto de atributos “S” co-ocurren, y otro atributo i frecuentemente ocurre con ellos. Es una implicancia de la forma $S \rightarrow i$, donde $S \cap i = \emptyset$, de las cuáles se tiene las siguientes características:

- Soporte $[S]$: El soporte para un conjunto de artículos S en un conjunto de T de registros, corresponde a la fracción de transacciones que contienen S :

$$\text{Soporte } [S] = \frac{\text{n° Total de registros que contienen } S}{\text{Cantidad total de registros}}$$

- Confiabilidad $[S \rightarrow i]$: Corresponde a la fracción de transacciones que contienen S y que también contienen i , del total de registros que contienen S .

$$\text{Confiabilidad } [S \rightarrow i] = \frac{\text{n° Total de registros que contienen } S \text{ e } i}{\text{n° Total de registros que contienen } S}$$

- Lift $[S \rightarrow i]$: Corresponde a la fracción de transacciones que contienen S y que también contienen i , dividido por la frecuencia total de i . Si el Lift > 1 ; entonces la asociación entre S e i es mayor que una posible aleatoriedad, Corresponde a una correlación positiva.

$$\text{Lift } [S \rightarrow i] = \frac{\text{Confiabilidad } [S \rightarrow i]}{\text{Soporte } [i]}$$

En resumen, las reglas de asociación $S \rightarrow i$ válidas cumplen conjuntamente que:

$$\text{Soporte } [S] > \text{umbral de soporte}$$

$$\text{Confiabilidad } [S \rightarrow i] > \text{Umbral de confiabilidad}$$

$$\text{Lift} > 1$$

Anexo n°6: Definición de parámetros algoritmo Apriori

Son consideradas Reglas de Asociación de interés todas aquellas reglas con un nivel de confiabilidad mayor al 65%, siempre que la métrica Lift sea mayor o igual que uno y que el conjunto de artículos frecuentes se repita más de 50 veces.

Observación: Se escoge un valor bajo para el umbral de un Item Set, debido a que se busca incluir reglas de asociación que sean confiables pero que incluyan campos poco frecuentes. En resumen, las reglas deben cumplir:

$$\text{Soporte } [S] > \frac{50}{1.000.000} \quad \& \quad \text{Confiabilidad } [S \rightarrow i] > 0.65 \quad \& \quad \text{Lift } [S \rightarrow i] > 1$$

Anexo n°7: Proceso de Categorización Algoritmo A priori

La categorización solo fue realizada en aquellos campos que es coherente hacerlo, y en datos generales. Por ejemplo se categoriza la región, pero no el Servicio de Salud o el Establecimiento, pues si la regla de asociación es válida en la región, entonces esto abarca todos los establecimientos y Servicios de Salud que estén incluidos en dicha región. A continuación se resume el criterio de categorización para cada campo utilizado.

- *Sexo = Hombre, Mujer*
- *Edad = Niño, Joven, Adulto, Adulto Mayor, Senil (corte en: 10,30,60 y 85 años)*
- *Previsión = Fonasa, Isapre, Sin previsión, Capredena, etc.*
- *Región de Residencia = Arica y Parinacota, Antofagasta, Atacama, Coquimbo, etc.*
- *Mes de Egreso = Enero, Febrero, Marzo, etc.*
- *Año de Egreso = 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016*
- *Días Estadía = Pocos días (<4), Algunos días (<10), Muchos días (>7)*
- *Tipo Establecimiento = Clínicas, Establecimiento de alta complejidad, etc*
- *Tipo = Perteneciente (al SNSS), no Perteneciente*
- *Región de Establecimiento = [1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13]*
- *EAM = 'EAM' si es atribuible a un caso EAM, 'DIAG1' si no lo es.*

Anexo n°8: Cálculo del tamaño de una muestra representativa para algoritmo Apriori.

El tamaño de la muestra fue obtenido mediante el cálculo extraído de www.feedbacknetworks.com

$$n = \frac{N \times Z_a^2 \times p \times q}{d^2 \times (N - 1) + Z_a^2 \times p \times q}$$

- N = Tamaño de la población (10.000.000 de registros)
 - P = Probabilidad de éxito (Casos RAM / Egresos totales = 0,67%)
 - Q = Probabilidad de fracaso (1-P = 99,33%)
 - D = Precisión. Intervalo en el cuál se espera encontrar el dato que se mide (+- 1%)
 - Z = Nivel de confianza, expresa la certeza de que el dato buscado esté dentro del margen de error. Para un nivel de confianza de 99%, Z = 2,58.
- ➔ Realizando el cálculo se obtiene una muestra total de 441 datos.

Anexo n°9: Proporción afecciones según ‘DIAG 2’: Comparación con estudio Wu et al.

ICD-10 Chapter	Description	Total 2002-2008 (UK) [%]	Total 2010-2016 (Chile) [%]
Y40	Systemic antibiotics	10,7	8,2
Y41	Other systemic anti-infectives and antiparasitics	2,1	1,8
Y42	Hormones and their synthetic substitutes and antagonists	5,8	4,1
Y43	Primarily systemic agents	17,6	4,4
Y44	Agents primarily affecting blood constituents	6,3	4,7
Y45	Analgesics, antipyretics and antiinflammatory drugs	13,2	8,1
Y46	Antiepileptics and anti-Parkinsonism drugs	2,5	4,0
Y47	Sedatives, hypnotics and anti-anxiety drugs	1,0	6,0
Y48	Anaesthetics and therapeutic gases	0,5	1,4
Y49	Psychotropic drugs, not elsewhere classified	3,9	4,9
Y50	Central nervous system stimulants, not elsewhere classified	0,2	0,4
Y51	Drugs primarily affecting the autonomic nervous system	5,8	1,6
Y52	Agents primarily affecting the cardiovascular system	12,8	5,3
Y53	Agents primarily affecting the gastrointestinal system	1,1	1,8
Y54	Agents primarily affecting water-balance and mineral and uric acid metabolism	9,0	1,8
Y55	Agents primarily act smooth and skeletal muscle and respiratory system	0,7	0,8
Y56	Topical agent primarily affecting skin/mucous membranes and oph/ot-rh-lary/ dental drugs	1,7	1,2
Y57	Other and unspecified drugs and medicaments	4,0	32,3
Y58	Bacterial vaccines	0,4	1,7
Y59	Other and unspecified vaccines and biological substance	0,7	5,7
Total	admissions with an ‘external code	100,0	100

Anexo n°10: Descripción para ‘DIAG 2’ - UK: Comparación con estudio Wu et al.

UK 2008	Total [%]	Hombres [%]	Edad Promedio [años]	[%] Edad >65	Total Días Cama	Media Días Cama	Ratio Mortalidad
Y40	10,6	40,5	64	47,4	82.684	12	4,3
Y41	2,1	30,6	64	49,1	15.620	11	2,8
Y42	6,6	44,5	67	54,6	53.065	12	6,9
Y43	19,2	42,5	61	38,2	112.667	9	5,4
Y44	4,8	46,2	76	75,9	45.865	14	9,4
Y45	13,3	44	69	57,1	93.656	11	4,4
Y46	2,3	48	64	49,2	22.488	15	2,1
Y47	0,9	44,6	66	49,7	8.875	14	4,5
Y48	0,5	44,9	44	27,7	2.861	8	2,9
Y49	3,7	38,1	72	61,6	36.767	15	3,5
Y50	0,1	53,4	49	35,7	822	9	3,4
Y51	5,4	49,6	78	81,8	27.746	8	1,8
Y52	12,9	53,1	78	81,3	80.570	9	3,3
Y53	1,3	37,2	75	62,2	8.790	10	3,9
Y54	8,8	35,6	80	86,8	71.974	12	5,4
Y55	0,7	34,6	51	30,9	3.282	7	3,3
Y56	1,5	41,7	58	39,6	8.061	8	3,8
Y57	4,4	43,3	69	55,6	33.866	12	4,5
Y58	0,2	54,9	<1	7,2	623	4	0,00
Y59	0,6	47,1	57	17	2.070	5	1,5
Total	100	42,9	70	58,5	680.833	10	4,6

Anexo n°11: Descripción según ‘DIAG 2’ - Chile: Comparación con estudio Wu et al.

Chile 2016	Total [%]	Hombres [%]	Edad Promedio	[%] Edad >65	Total Días Cama	Media Días Cama	Ratio Mortalidad
Y40	7,5	43,4	35,8	18,4	418	5,5	0,0
Y41	1,6	37,5	42,0	18,8	89	5,6	0,0
Y42	3,4	51,4	62,1	62,9	146	4,2	0,0
Y43	5,0	37,3	40,0	25,5	236	4,6	0,0
Y44	5,1	48,1	69,8	73,1	360	6,9	0,0
Y45	8,4	37,2	42,1	19,8	244	2,8	0,0
Y46	4,8	38,8	42,5	18,4	342	7,0	0,0
Y47	4,1	35,7	39,3	21,4	163	3,9	0,0
Y48	1,3	38,5	40,2	15,4	46	3,5	0,0
Y49	3,8	33,3	39,9	23,1	306	7,8	0,0
Y50	0,5	40,0	39,0	20,0	19	3,8	0,0
Y51	1,5	53,3	50,3	53,3	62	4,1	0,0
Y52	12,6	34,1	57,5	30,2	338	2,6	0,8
Y53	2,1	42,9	20,8	4,8	76	3,6	0,0
Y54	1,6	31,3	57,1	50,0	68	4,3	0,0
Y55	0,3	0,0	15,0	0,0	8	2,7	0,0
Y56	0,9	44,4	34,0	22,2	35	3,9	0,0
Y57	28,1	34,8	37,3	13,2	1256	4,4	0,7
Y58	1,9	52,6	12,6	0,0	44	2,3	0,0
Y59	5,6	50,9	15,9	3,5	139	2,4	0,0
Total	100,0	38,8	39,7	23,0	4395	4,3	0,3

Anexo n°12: Códigos de programación en Python.

1. Estandarización registro IEEH

```
import pandas as pd
```

```
##### IMPORTAR LAS BASES ORIGINALES DE CADA AÑO
```

```
EGR2010=pd.read_csv('EGRESOS-PAIS2010.csv', header=0, sep=',')
EGR2011=pd.read_csv('EGRESOS-PAIS2011.csv', header=0, sep=',')
EGR2012=pd.read_csv('EGRESOS-PAIS2012.csv', header=0, sep=',')
EGR2013=pd.read_csv('EGRESOS-PAIS2013.csv', header=0, sep=',')
EGR2014=pd.read_csv('EGRESOS-PAIS2014.csv', header=0, sep=',')
EGR2015=pd.read_csv('EGRESOS-PAIS2015.csv', header=0, sep=',')
EGR2016=pd.read_csv('EGRESOS-PAIS2016.csv', header=0, sep=',')
```

```
##### REORDENAR Y RENOMBRAR LAS COLUMNAS DE CADA AÑO
```

```
egr_2010=EGR2010[['ESTAB','SER_SALUD','SEXO','EDAD','PREVI','BENEF','MOD','COMUNA','REGION','SERV_RES','FECHA_EGR','SERC_EGR','DIAG1','DIAG2','DIAS_ESTAD','COND_EGR','INTERV_Q']]
egr_2011=EGR2011[['ESTAB','SER_SALUD','SEXO','EDAD','PREVI','BENEF','MOD','COMUNA','REGION','SERV_RES','FECHA_EGR','SERC_EGR','DIAG1','DIAG2','DIAS_EST','COND_EGR','INT_Q']]
egr_2012=EGR2012[['ESTAB','SER_SALUD','SEXO','EDAD','PREVI','BENEF','MOD','COMUNA','REGION','SERV_RES','FECHA_EGR','SERC_EGR','DIAG1','DIAG2','DIAS_ESTAD','COND_EGR','INTERV_Q']]
egr_2013=EGR2013
egr_2014=EGR2014[['ESTAB','ServicioSalud','SEXO','EDAD','PREVI','BENEF','MOD','COMUNA','REGION','SERV_RES','FECHA_EGR','SERC_EGR','DIAG1','DIAG2','DIAS_ESTAD','COND_EGR','INTERV_Q']]
egr_2015=EGR2015[['ESTAB','ServicioSalud','SEXO','EDAD','PREVI','BENEF','MOD','COMUNA','REGION','SERV_RES','FECHA_EGR','SERC_EGR','DIAG1','DIAG2','DIAS_ESTAD','COND_EGR','INTERV_Q']]
egr_2016=EGR2016[['ESTAB','ServicioSalud','SEXO','EDAD','PREVI','BENEF','MOD','COMUNA','REGION','SERV_RES','FECHA_EGR','SERC_EGR','DIAG1','DIAG2','DIAS_ESTAD','COND_EGR','INTERV_Q']]
```

```
print('COLUMNAS ORDENADAS')
```

```
egr_2011.rename(columns={'DIAS_EST':'DIAS_ESTAD'},inplace=True)
egr_2011.rename(columns={'INT_Q':'INTERV_Q'},inplace=True)
egr_2014.rename(columns={'ServicioSalud':'SER_SALUD'},inplace=True)
egr_2015.rename(columns={'ServicioSalud':'SER_SALUD'},inplace=True)
egr_2016.rename(columns={'ServicioSalud':'SER_SALUD'},inplace=True)
```

```
print('COLUMNAS RENOMBRADAS')
```

```
##### EXPORTAR CADA AÑO A UN ARCHIVO ESTANDARIZADO DE EGRESO POR AÑO
```

```
egr_2010.to_csv('egr_2010.csv')
egr_2011.to_csv('egr_2011.csv')
egr_2012.to_csv('egr_2012.csv')
egr_2013.to_csv('egr_2013.csv')
egr_2014.to_csv('egr_2014.csv')
egr_2015.to_csv('egr_2015.csv')
egr_2016.to_csv('egr_2016.csv')
```

2. Seleccionar las hospitalizaciones debido a EAM según listado de códigos ¹⁷. Además, se agregan datos relacionados al establecimiento y registros inválidos.

```
import pandas as pd
```

IMPORTAR BASES DE EGRESO Y LISTADO DE CÓDIGOS

```
egr2010=pd.read_csv('egr_2010.csv', header=0, sep=',')
egr2011=pd.read_csv('egr_2011.csv', header=0, sep=',')
egr2012=pd.read_csv('egr_2012.csv', header=0, sep=',')
egr2013=pd.read_csv('egr_2013.csv', header=0, sep=',')
egr2014=pd.read_csv('egr_2014.csv', header=0, sep=',')
egr2015=pd.read_csv('egr_2015.csv', header=0, sep=',')
egr2016=pd.read_csv('egr_2016.csv', header=0, sep=',')
```

```
codRAM=pd.read_csv('P00-CODIGOS-RAM.csv', header=0, sep=',')
print(codRAM.head())
```

```
code_ram=[]
rating_code=[]
meaning_code=[]
```

```
for i in range(len(codRAM)):
    code_ram.append(codRAM['CODE_RAM'][i])
    rating_code.append(codRAM['RATING_CODE'][i])
    meaning_code.append(codRAM['MEANING_CODE'][i])
```

ARMAR LISTAS Y SELECCIONAR DATOS DE CASOS EAM POR AÑO

```
estab=[]
ser_salud=[]
sexo=[]
edad=[]
previ=[]
benef=[]
mod=[]
comuna=[]
region=[]
serv_res=[]
fecha_egr=[]
serc_egr=[]
diag1=[]
diag2=[]
dias_estad=[]
cond_egr=[]
interv_q=[]
```

```
d2=[]
for i in range(len(egr2010)):
    if pd.isnull(egr2010['DIAG2'][i]) == False:
```

¹⁷ Se muestra el código para seleccionar los casos EAM según el listado de códigos provisto por Hohl et al. Se utilizó código similar para la selección de las hospitalizaciones relacionadas con EAM según los otros estudios (Wu et al. y Stausberg)

```
d2.append(egr2010['DIAG2'][i].replace(' ', ''))
else:
    d2.append('Nan')

egr2010['DIAG2']=d2

for i in range(len(egr2010)):
    if egr2010['DIAG1'][i] in code_ram or egr2010['DIAG2'][i] in code_ram:
        estab.append(egr2010['ESTAB'][i])
        ser_salud.append(egr2010['SER_SALUD'][i])
        sexo.append(egr2010['SEXO'][i])
        edad.append(egr2010['EDAD'][i])
        previ.append(egr2010['PREVI'][i])
        benef.append(egr2010['BENEF'][i])
        mod.append(egr2010['MOD'][i])
        comuna.append(egr2010['COMUNA'][i])
        region.append(egr2010['REGION'][i])
        serv_res.append(egr2010['SERV_RES'][i])
        fecha_egr.append(egr2010['FECHA_EGR'][i])
        serc_egr.append(egr2010['SERC_EGR'][i])
        diag1.append(egr2010['DIAG1'][i])
        diag2.append(egr2010['DIAG2'][i])
        dias_estad.append(egr2010['DIAS_ESTAD'][i])
        cond_egr.append(egr2010['COND_EGR'][i])
        interv_q.append(egr2010['INTERV_Q'][i])
        print(i,egr2010['FECHA_EGR'][i])

d2=[]
for i in range(len(egr2011)):
    if pd.isnull(egr2011['DIAG2'][i]) == False:
        d2.append(egr2011['DIAG2'][i].replace(' ', ''))
    else:
        d2.append('Nan')
egr2011['DIAG2']=d2

for i in range(len(egr2011)):
    if egr2011['DIAG1'][i] in code_ram or egr2011['DIAG2'][i] in code_ram:
        estab.append(egr2011['ESTAB'][i])
        ser_salud.append(egr2011['SER_SALUD'][i])
        sexo.append(egr2011['SEXO'][i])
        edad.append(egr2011['EDAD'][i])
        previ.append(egr2011['PREVI'][i])
        benef.append(egr2011['BENEF'][i])
        mod.append(egr2011['MOD'][i])
        comuna.append(egr2011['COMUNA'][i])
        region.append(egr2011['REGION'][i])
        serv_res.append(egr2011['SERV_RES'][i])
        fecha_egr.append(egr2011['FECHA_EGR'][i])
        serc_egr.append(egr2011['SERC_EGR'][i])
        diag1.append(egr2011['DIAG1'][i])
        diag2.append(egr2011['DIAG2'][i])
        dias_estad.append(egr2011['DIAS_ESTAD'][i])
        cond_egr.append(egr2011['COND_EGR'][i])
```

```
interv_q.append(egr2011['INTERV_Q'][i])
print(i,egr2011['FECHA_EGR'][i])

d2=[]
for i in range(len(egr2012)):
    if pd.isnull(egr2012['DIAG2'][i]) == False:
        d2.append(egr2012['DIAG2'][i].replace(' ', ''))
    else:
        d2.append('Nan')
egr2012['DIAG2']=d2

for i in range(len(egr2012)):
    if egr2012['DIAG1'][i] in code_ram or egr2012['DIAG2'][i] in code_ram:
        estab.append(egr2012['ESTAB'][i])
        ser_salud.append(egr2012['SER_SALUD'][i])
        sexo.append(egr2012['SEXO'][i])
        edad.append(egr2012['EDAD'][i])
        previ.append(egr2012['PREVI'][i])
        benef.append(egr2012['BENEF'][i])
        mod.append(egr2012['MOD'][i])
        comuna.append(egr2012['COMUNA'][i])
        region.append(egr2012['REGION'][i])
        serv_res.append(egr2012['SERV_RES'][i])
        fecha_egr.append(egr2012['FECHA_EGR'][i])
        serc_egr.append(egr2012['SERC_EGR'][i])
        diag1.append(egr2012['DIAG1'][i])
        diag2.append(egr2012['DIAG2'][i])
        dias_estad.append(egr2012['DIAS_ESTAD'][i])
        cond_egr.append(egr2012['COND_EGR'][i])
        interv_q.append(egr2012['INTERV_Q'][i])
        print(i,egr2012['FECHA_EGR'][i])

d2=[]
for i in range(len(egr2013)):
    if pd.isnull(egr2013['DIAG2'][i]) == False:
        d2.append(egr2013['DIAG2'][i].replace(' ', ''))
    else:
        d2.append('Nan')
egr2013['DIAG2']=d2

for i in range(len(egr2013)):
    if egr2013['DIAG1'][i] in code_ram or egr2013['DIAG2'][i] in code_ram:
        estab.append(egr2013['ESTAB'][i])
        ser_salud.append(egr2013['SER_SALUD'][i])
        sexo.append(egr2013['SEXO'][i])
        edad.append(egr2013['EDAD'][i])
        previ.append(egr2013['PREVI'][i])
        benef.append(egr2013['BENEF'][i])
        mod.append(egr2013['MOD'][i])
        comuna.append(egr2013['COMUNA'][i])
        region.append(egr2013['REGION'][i])
        serv_res.append(egr2013['SERV_RES'][i])
        fecha_egr.append(egr2013['FECHA_EGR'][i])
        serc_egr.append(egr2013['SERC_EGR'][i])
```

```
diag1.append(egr2013['DIAG1'][i])
diag2.append(egr2013['DIAG2'][i])
dias_estad.append(egr2013['DIAS_ESTAD'][i])
cond_egr.append(egr2013['COND_EGR'][i])
interv_q.append(egr2013['INTERV_Q'][i])
print(i,egr2013['FECHA_EGR'][i])
```

```
d2=[]
for i in range(len(egr2014)):
    if pd.isnull(egr2014['DIAG2'][i]) == False:
        d2.append(egr2014['DIAG2'][i].replace(' ', ''))
    else:
        d2.append('Nan')
egr2014['DIAG2']=d2

for i in range(len(egr2014)):
    if egr2014['DIAG1'][i] in code_ram or egr2014['DIAG2'][i] in code_ram:
        estab.append(egr2014['ESTAB'][i])
        ser_salud.append(egr2014['SER_SALUD'][i])
        sexo.append(egr2014['SEXO'][i])
        edad.append(egr2014['EDAD'][i])
        previ.append(egr2014['PREVI'][i])
        benef.append(egr2014['BENEF'][i])
        mod.append(egr2014['MOD'][i])
        comuna.append(egr2014['COMUNA'][i])
        region.append(egr2014['REGION'][i])
        serv_res.append(egr2014['SERV_RES'][i])
        fecha_egr.append(egr2014['FECHA_EGR'][i])
        serc_egr.append(egr2014['SERC_EGR'][i])
        diag1.append(egr2014['DIAG1'][i])
        diag2.append(egr2014['DIAG2'][i])
        dias_estad.append(egr2014['DIAS_ESTAD'][i])
        cond_egr.append(egr2014['COND_EGR'][i])
        interv_q.append(egr2014['INTERV_Q'][i])
        print(i,egr2014['DIAG1'][i],egr2014['DIAG2'][i])
```

```
d2=[]
for i in range(len(egr2015)):
    if pd.isnull(egr2015['DIAG2'][i]) == False:
        d2.append(egr2015['DIAG2'][i].replace(' ', ''))
    else:
        d2.append('Nan')
egr2015['DIAG2']=d2

for i in range(len(egr2015)):
    if egr2015['DIAG1'][i] in code_ram or egr2015['DIAG2'][i] in code_ram:
        estab.append(egr2015['ESTAB'][i])
        ser_salud.append(egr2015['SER_SALUD'][i])
        sexo.append(egr2015['SEXO'][i])
        edad.append(egr2015['EDAD'][i])
        previ.append(egr2015['PREVI'][i])
        benef.append(egr2015['BENEF'][i])
        mod.append(egr2015['MOD'][i])
```

```
comuna.append(egr2015['COMUNA'][i])
region.append(egr2015['REGION'][i])
serv_res.append(egr2015['SERV_RES'][i])
fecha_egr.append(egr2015['FECHA_EGR'][i])
serc_egr.append(egr2015['SERC_EGR'][i])
diag1.append(egr2015['DIAG1'][i])
diag2.append(egr2015['DIAG2'][i])
dias_estad.append(egr2015['DIAS_ESTAD'][i])
cond_egr.append(egr2015['COND_EGR'][i])
interv_q.append(egr2015['INTERV_Q'][i])
print(i,egr2015['DIAG1'][i],egr2015['DIAG2'][i])

d2=[]
for i in range(len(egr2016)):
    if pd.isnull(egr2016['DIAG2'][i]) == False:
        d2.append(egr2016['DIAG2'][i].replace(' ', ''))
    else:
        d2.append('Nan')
egr2016['DIAG2']=d2

for i in range(len(egr2016)):
    if egr2016['DIAG1'][i] in code_ram or egr2016['DIAG2'][i] in code_ram:
        estab.append(egr2016['ESTAB'][i])
        ser_salud.append(egr2016['SER_SALUD'][i])
        sexo.append(egr2016['SEXO'][i])
        edad.append(egr2016['EDAD'][i])
        previ.append(egr2016['PREVI'][i])
        benef.append(egr2016['BENEF'][i])
        mod.append(egr2016['MOD'][i])
        comuna.append(egr2016['COMUNA'][i])
        region.append(egr2016['REGION'][i])
        serv_res.append(egr2016['SERV_RES'][i])
        fecha_egr.append(egr2016['FECHA_EGR'][i])
        serc_egr.append(egr2016['SERC_EGR'][i])
        diag1.append(egr2016['DIAG1'][i])
        diag2.append(egr2016['DIAG2'][i])
        dias_estad.append(egr2016['DIAS_ESTAD'][i])
        cond_egr.append(egr2016['COND_EGR'][i])
        interv_q.append(egr2016['INTERV_Q'][i])
        print(i,egr2016['DIAG1'][i],egr2016['DIAG2'][i])

df =
pd.DataFrame(columns=('ESTAB','SER_SALUD','SEXO','EDAD','PREVI','BENEF','MOD','COMUNA','REGION',
'SERV_RES','FECHA_EGR','SERC_EGR','DIAG1','DIAG2','DIAS_ESTAD','COND_EGR','INTERV_Q'))

df['ESTAB']=estab
df['SER_SALUD']=ser_salud
df['SEXO']=sexo
df['EDAD']=edad
df['PREVI']=previ
df['BENEF']=benef
df['MOD']=mod
df['COMUNA']=comuna
df['REGION']=region
df['SERV_RES']=edad
```

```
df['FECHA_EGR']=fecha_egr  
df['SERC_EGR']=serc_egr  
df['DIAG1']=diag1  
df['DIAG2']=diag2  
df['DIAS_ESTAD']=dias_estad  
df['COND_EGR']=cond_egr  
df['INTERV_Q']=interv_q
```

```
print(len(df))  
print(df.tail())
```

AGREGAR RATING CODE y MEANING CODE (DETALLES DEL CODIGO)

```
rating=[]  
meaning=[]  
  
for i in range(len(df)):  
    if df['DIAG1'][i] in code_ram:  
        ind=code_ram.index(df['DIAG1'][i])  
        rating.append(rating_code[ind])  
        meaning.append(meaning_code[ind])  
    elif df['DIAG2'][i] in code_ram:  
        ind=code_ram.index(df['DIAG2'][i])  
        rating.append(rating_code[ind])  
        meaning.append(meaning_code[ind])
```

```
df['RATING_CODE']=rating  
df['MEANING_CODE']=meaning
```

ACTUALIZAR Y AGREGAR DATOS DEL ESTABLECIMIENTO

```
a=0
```

```
EST=pd.read_csv('EST.csv', header=0, sep=',')  
print(EST.head())
```

```
cod_est_old=[]  
cod_est=[]  
region_estab=[]  
tipo_estab=[]  
perteneciente_estab=[]
```

```
for i in range(len(EST)):  
    cod_est.append(str(EST['COD_ESTAB'][i]))  
    cod_est_old.append(str(EST['COD_OLD_ESTAB'][i]))  
    region_estab.append(EST['COD_REGION_ESTAB'][i])  
    tipo_estab.append(EST['TIPO_ESTAB'][i])  
    perteneciente_estab.append(EST['PERTENECIENTE_ESTAB'][i])
```

```
cod_est_new=[]  
region_estab_new=[]  
tipo_estab_new=[]  
perteneciente_estab_new=[]
```

```
for i in range(len(df)):
```

```
a=a+1
print(a,df['ESTAB'][i])
if str(df['ESTAB'][i]) not in cod_est and str(df['ESTAB'][i]) in cod_est_old:
    ind=cod_est_old.index(str(df['ESTAB'][i]))
    cod_est_new.append(cod_est[ind])
    region_estab_new.append(region_estab[ind])
    tipo_estab_new.append(tipo_estab[ind])
    perteneciente_estab_new.append(perteneciente_estab[ind])
elif str(df['ESTAB'][i]) in cod_est:
    ind=cod_est.index(str(df['ESTAB'][i]))
    cod_est_new.append(cod_est[ind])
    region_estab_new.append(region_estab[ind])
    tipo_estab_new.append(tipo_estab[ind])
    perteneciente_estab_new.append(perteneciente_estab[ind])
else:
    cod_est_new.append('Sin estab')
    region_estab_new.append('Sin estab')
    tipo_estab_new.append('Sin estab')
    perteneciente_estab_new.append('Sin estab')

df['ESTAB']=cod_est_new
df['REGION_ESTAB']=region_estab_new
df['TIPO_ESTAB']=tipo_estab_new
df['PERTENECIENTE_ESTAB']=perteneciente_estab_new
```

```
print(' CODIGOS CAMBIADOS A NUEVA VERSION ')
print(df.head())
```

MARCAR DATOS INVALIDOS

```
SERC=pd.read_csv('servicio_clinico_egreso.csv', header=0, sep=',')
print(SERC.head())
serc=[]
for i in range(len(SERC)):
    serc.append(SERC['COD_SERC'][i])

cod_est=cod_est
serc=serc
sexo=[1,2]
edad=range(0,121)
previ=[1,2,3,4,5,6,7,9]
fecha_egr=[]
dias_estad=range(0,151)
diag1=[]
cond_egr=[1,2]
interv_q=[1,2]
region=[1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15]

criterio=[]
a=0

for i in range(len(df)):
    criterio.append('0')
    if str(df['ESTAB'][i]) not in cod_est:
        criterio[i]=criterio[i]+' , ESTAB'
```

```
if df['SERC_EGR'][i] not in serc:
    criterio[i]=criterio[i]+' , SERC'
if df['SEXO'][i] not in sexo:
    criterio[i]=criterio[i]+' , SEXO'
if df['EDAD'][i]>120 or pd.isnull(df['EDAD'][i])==True:
    criterio[i]=criterio[i]+' , EDAD'
if df['PREVI'][i] not in previ:
    criterio[i]=criterio[i]+' , PREVI'
if pd.isnull(df['FECHA_EGR'][i]) == True:
    criterio[i]=criterio[i]+' , FECHA'
if df['DIAS_ESTAD'][i]>150 or pd.isnull(df['DIAS_ESTAD'][i])==True:
    criterio[i]=criterio[i]+' , DIAS'
if pd.isnull(df['DIAG1'][i]) == True:
    criterio[i]=criterio[i]+' , DIAG1'
if df['COND_EGR'][i] not in cond_egr:
    criterio[i]=criterio[i]+' , COND_EGR'
if df['INTERV_Q'][i] not in interv_q:
    criterio[i]=criterio[i]+' , INTERV_Q'
if df['REGION'][i] not in region:
    criterio[i]=criterio[i]+' , REGION'
a=a+1
#print(a, criterio[i])

print('largo criterio',len(criterio))

df['CRITERIO']=criterio

##### EXPORTAR BASE FINAL

print(len(df))
print(df.tail())

df.to_csv('P00_EGR_RAM.csv')
```

3. Cálculo de indicadores de interés para la sección de resultados. Nuevamente, este código se aplicó de forma similar para los tres estudios, y se mostrarán ejemplos sobre el cálculo de indicadores generales.

```
import pandas as pd
import numpy as np

ANO=[2010,2011,2012,2013,2014,2015,2016]

EGR_RAM=pd.read_csv('P00_EGR_RAM.csv', header=0, sep=',')
#print(EGR_RAM.head())

##### CALCULAR CASOS EAM POR REGION

print("")
print('INDICADOR 1: CASOS RAM POR REGION')
print("")

casos10=np.zeros(15)
```

```
casos11=np.zeros(15)
casos12=np.zeros(15)
casos13=np.zeros(15)
casos14=np.zeros(15)
casos15=np.zeros(15)
casos16=np.zeros(15)

casos=[casos10,casos11,casos12,casos13,casos14,casos15,casos16]
regiones=[1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15]
nombres=['Tarapaca', 'Antofagasta', 'Atacama', 'Coquimbo', 'Valparaiso', 'Ohiggins', 'Maule', 'Bio Bio',
'Araucania', 'Los Lagos', 'Aysen', 'Magallanes', 'Santiago', 'Los Rios', 'Arica y Parinacota', 'total']

for d in range(len(EGR_RAM)):
    for j in range(len(casos)):
        for i in range(len(casos10)):
            if EGR_RAM['REGION'][d]==regiones[i] and ('201%d' %j) in EGR_RAM['FECHA_EGR'][d] and
EGR_RAM['CRITERIO'][d]=='0':
                casos[j][i]=casos[j][i]+1

total=[]
archivo=pd.DataFrame(columns=(ANO), index=regiones)

for i in range(len(casos)):
    total.append(sum(casos[i]))
    archivo[ANO[i]]=casos[i]

total=pd.DataFrame([total],columns=ANO)
archivo = pd.concat([archivo,total])
archivo['REGION']=nombres
#print(archivo)

archivo=archivo[['REGION',2010,2011,2012,2013,2014,2015,2016]]
print(archivo)

##### CALCULAR INDICADORES POR REGION

print("")
print('INDICADOR 3: INDICADORES GENERALES POR REGION')
print("")

regiones=[1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15]
indicadores=['Total', 'Hombres', 'Mujeres', 'Dias Cama','Cirugias','Fallecidos']
data=[np.zeros((15,6)),np.zeros((15,6)),np.zeros((15,6)),np.zeros((15,6)),np.zeros((15,6)),np.zeros((15,6)),np.zeros((15,6))]

for j in range(len(data)):
    for d in range(len(EGR_RAM)):
        for i in range(len(regiones)):
            if ('201%d' %j) in EGR_RAM['FECHA_EGR'][d] and EGR_RAM['CRITERIO'][d]=='0' and
EGR_RAM['REGION'][d] == regiones[i]:
                data[j][i][0]=data[j][i][0]+1
                data[j][i][3]=data[j][i][3]+EGR_RAM['DIAS_ESTAD'][d]
                if EGR_RAM['SEXO'][d]==1:
                    data[j][i][1]=data[j][i][1]+1
                if EGR_RAM['SEXO'][d]==2:
```

```

        data[j][i][2]=data[j][i][2]+1
        if EGR_RAM['INTERV_Q'][d]==1:
            data[j][i][4]=data[j][i][4]+1
        if EGR_RAM['COND_EGR'][d]==2:
            data[j][i][5]=data[j][i][5]+1
    df=pd.DataFrame(data[j],columns=indicadores, index=regiones)
    print('Indicadores por Region ano ',j)
    print(df)

#print(data)

##### CALCULOS SEGUN TIPO DE EAM

print("")
print('INDICADOR 5: CASOS SEGUN TIPO DE EAM')
print("")

codRAM=pd.read_csv('P00-CODIGOS-RAM.csv', header=0, sep=';')
code_ram=[]
for i in range(len(codRAM)):
    code_ram.append(codRAM['CODE_RAM'][i])

tipos=['A','D','E','F','G','H','I','J','K','L','M','N','O','P','Q','R','T','X','Y','Z']
indicadores=['Total', 'Codigos', '%_Hombres', 'Estadia_Promedio', 'Edad_Promedio', '%_edad>65']

edades=[[],[],[],[],[],[],[],[],[],[],[],[],[],[],[],[],[],[],[],[]]
dias_cama=[[],[],[],[],[],[],[],[],[],[],[],[],[],[],[],[],[],[],[],[]]
total=np.zeros(20)
hombres=np.zeros(20)
mujeres=np.zeros(20)
cirugias=np.zeros(20)
fallecidos=np.zeros(20)
old_edad=np.zeros(20)

for d in range(len(EGR_RAM)):
    for j in range(len(tipos)):
        if '2010' in EGR_RAM['FECHA_EGR'][d] and EGR_RAM['CRITERIO'][d]=='0' and
        ((EGR_RAM['DIAG1'][d] in code_ram and tipos[j] in EGR_RAM['DIAG1'][d]) or (EGR_RAM['DIAG2'][d] in
        code_ram and EGR_RAM['DIAG1'][d] not in code_ram and tipos[j] in EGR_RAM['DIAG2'][d])):
            edades[j].append(EGR_RAM['EDAD'][d])
            dias_cama[j].append(EGR_RAM['DIAS_ESTAD'][d])
            total[j]=total[j]+1
            if EGR_RAM['SEXO'][d]==1:
                hombres[j]=hombres[j]+1
            if EGR_RAM['SEXO'][d]==2:
                mujeres[j]=mujeres[j]+1
            if EGR_RAM['INTERV_Q'][d]==1:
                cirugias[j]=cirugias[j]+1
            if EGR_RAM['COND_EGR'][d]==2:
                fallecidos[j]=fallecidos[j]+1
            if EGR_RAM['EDAD'][d]>65:
                old_edad[j]=old_edad[j]+1
            break

por_hombres=np.zeros(20)

```

```
media_edad=np.zeros(20)
media_dias=np.zeros(20)
sum_dias=np.zeros(20)
por_old_edad=np.zeros(20)
codigos=np.zeros(20)

letras=[]
for k in range(len(code_ram)):
    letras.append(code_ram[k][0])

for j in range(len(tipos)):
    por_hombres[j]=hombres[j]/float(total[j])
    media_edad[j]=np.mean(edades[j])
    media_dias[j]=np.mean(dias_cama[j])
    sum_dias[j]=np.sum(dias_cama[j])
    por_old_edad[j]=old_edad[j]/float(total[j])
    codigos[j]=letras.count(tipos[j])

df=pd.DataFrame(columns=indicadores, index=tipos)
df[indicadores[0]]=total
df[indicadores[1]]=codigos
df[indicadores[2]]=por_hombres
df[indicadores[3]]=media_dias
df[indicadores[4]]=media_edad
df[indicadores[5]]=por_old_edad

print(df)

#### CALCULAR DATOS PIRAMIDE POBLACIONAL

print("")
print('INDICADOR 2-A: PIRAMIDE POBLACIONAL 2010-2016')
print("")

casos_h=np.zeros(15)
casos_m=np.zeros(15)
casos=[casos_h,casos_m]
sexos=[1,2]
SEXOS=['HOMBRES','MUJERES']

edades=[[0],[1,2,3,4],[5,6,7,8,9],[10,11,12,13,14],[15,16,17,18,19],[20,21,22,23,24],[25,26,27,28,29],[30,
31,32,33,34],[35,36,37,38,39],[40,41,42,43,44],[45,46,47,48,49],[50,51,52,53,54],[55,56,57,58,59],[60,61,
62,63,64],list(range(65,120))]
nombres1=['<1', '1-4', '5-9', '10-14', '15-19', '20-24', '25-29', '30-34', '35-39', '40-44', '45-49', '50-54',
'55-59', '60-64', '>65']

for d in range(len(EGR_RAM)):
    for j in range(len(casos)):
        for i in range(len(casos_h)):
            if EGR_RAM['EDAD'][d] in edades[i] and EGR_RAM['SEXO'][d]==sexos[j] and
EGR_RAM['CRITERIO'][d]=='0':
                casos[j][i]=casos[j][i]+1

total=[]
archivo=pd.DataFrame(columns=(SEXOS), index=nombres1)
```

```
for i in range(len(casos)):
    total.append(sum(casos[i]))
    archivo[SEXOS[i]]=casos[i]

total=pd.DataFrame([total],columns=SEXOS)
archivo = pd.concat([archivo,total])
print(archivo)

##### CALCULOS CASOS SEGÚN TIPO DE ATENCION

print("")
print('INDICADOR 6: CASOS SEGUN SERVICIO CLINICO')
print("")

SERC=pd.read_csv('servicio_clinico_egreso.csv', header=0, sep=';')

cod_serc=[]
descriptor=[]
lista=[]
data=np.zeros(len(SERC))

for i in range(len(SERC)):
    cod_serc.append(SERC['COD_SERC'][i])
    descriptor.append(SERC['DESCRIPTOR'][i])

for d in range(len(EGR_RAM)):
    if EGR_RAM['CRITERIO'][d]=='0':
        lista.append(EGR_RAM['SERC_EGR'][d])

for i in range(len(SERC)):
    data[i]=lista.count(cod_serc[i])

df=pd.DataFrame(columns=['Codigo Servicio','Servicio','Total'])
df['Codigo Servicio']=cod_serc
df['Servicio']=descriptor
df['Total']=data

#print(df)

for i in range(len(df)):
    print(df['Codigo Servicio'][i],df['Servicio'][i],df['Total'][i])

print(len(lista))
print(np.sum(data))

##### CALCULAR 10 CODIGOS MAS FRECUENTES EN GENERAL

print("")
print('INDICADOR 7: CODIGOS MAS FRECUENTES')
print("")

codRAM=pd.read_csv('P00-CODIGOS-RAM.csv', header=0, sep=';')
```

```
#print(codRAM.head())
lista=[]

code_ram=[]
meaning_code=[]
for i in range(len(codRAM)):
    code_ram.append(codRAM['CODE_RAM'][i])
    meaning_code.append(codRAM['MEANING_CODE'][i])

for d in range(len(EGR_RAM)):
    if EGR_RAM['CRITERIO'][d]=='0' and EGR_RAM['DIAG1'][d] in code_ram:
        lista.append(EGR_RAM['DIAG1'][d])
    if EGR_RAM['CRITERIO'][d]=='0' and EGR_RAM['DIAG2'][d] in code_ram:
        lista.append(EGR_RAM['DIAG2'][d])

print(len(lista))

from collections import Counter

data = Counter(lista)
top20=data.most_common(20)
print(top20)

codes=[]
cantidades=[]
descriptor=[]

for i in top20:
    codes.append(i[0])
    cantidades.append(i[1])

for i in range(len(codes)):
    ind=code_ram.index(codes[i])
    descriptor.append(meaning_code[ind])

df=pd.DataFrame(columns=['Codigo','Descriptor','Cantidad'])
df['Codigo']=codes
df['Descriptor']=descriptor
df['Cantidad']=cantidades

print(df)
```

4. Calcular muestra de datos para ejecutar algoritmo A priori (se escoge una cada 12 datos)

```
import pandas as pd
```

```
##### IMPORTAR BASES DE EGRESO
```

```
egr2010=pd.read_csv('egr_2010.csv', header=0, sep=',')
egr2011=pd.read_csv('egr_2011.csv', header=0, sep=',')
egr2012=pd.read_csv('egr_2012.csv', header=0, sep=',')
egr2013=pd.read_csv('egr_2013.csv', header=0, sep=',')
egr2014=pd.read_csv('egr_2014.csv', header=0, sep=',')
```

```
egr2015=pd.read_csv('egr_2015.csv', header=0, sep=',')
egr2016=pd.read_csv('egr_2016.csv', header=0, sep=',')
```

DEFINIR LISTAS

```
estab=[]
ser_salud=[]
sexo=[]
edad=[]
previ=[]
benef=[]
mod=[]
comuna=[]
region=[]
serv_res=[]
fecha_egr=[]
serc_egr=[]
diag1=[]
diag2=[]
dias_estad=[]
cond_egr=[]
interv_q=[]
```

SELECCION MUESTRA PARA CADA AÑO

```
for i in range(0,len(egr2010),12):
    estab.append(egr2010['ESTAB'][i])
    ser_salud.append(egr2010['SER_SALUD'][i])
    sexo.append(egr2010['SEXO'][i])
    edad.append(egr2010['EDAD'][i])
    previ.append(egr2010['PREVI'][i])
    benef.append(egr2010['BENEF'][i])
    mod.append(egr2010['MOD'][i])
    comuna.append(egr2010['COMUNA'][i])
    region.append(egr2010['REGION'][i])
    serv_res.append(egr2010['SERV_RES'][i])
    fecha_egr.append(egr2010['FECHA_EGR'][i])
    serc_egr.append(egr2010['SERC_EGR'][i])
    diag1.append(egr2010['DIAG1'][i])
    diag2.append(egr2010['DIAG2'][i])
    dias_estad.append(egr2010['DIAS_ESTAD'][i])
    cond_egr.append(egr2010['COND_EGR'][i])
    interv_q.append(egr2010['INTERV_Q'][i])
    print(i,egr2010['FECHA_EGR'][i])
```

```
for i in range(0,len(egr2011),12):
    estab.append(egr2011['ESTAB'][i])
    ser_salud.append(egr2011['SER_SALUD'][i])
    sexo.append(egr2011['SEXO'][i])
    edad.append(egr2011['EDAD'][i])
    previ.append(egr2011['PREVI'][i])
    benef.append(egr2011['BENEF'][i])
    mod.append(egr2011['MOD'][i])
    comuna.append(egr2011['COMUNA'][i])
    region.append(egr2011['REGION'][i])
```

```
serv_res.append(egr2011['SERV_RES'][i])
fecha_egr.append(egr2011['FECHA_EGR'][i])
serc_egr.append(egr2011['SERC_EGR'][i])
diag1.append(egr2011['DIAG1'][i])
diag2.append(egr2011['DIAG2'][i])
dias_estad.append(egr2011['DIAS_ESTAD'][i])
cond_egr.append(egr2011['COND_EGR'][i])
interv_q.append(egr2011['INTERV_Q'][i])
print(i,egr2011['FECHA_EGR'][i])

for i in range(0,len(egr2012),12):
    estab.append(egr2012['ESTAB'][i])
    ser_salud.append(egr2012['SER_SALUD'][i])
    sexo.append(egr2012['SEXO'][i])
    edad.append(egr2012['EDAD'][i])
    previ.append(egr2012['PREVI'][i])
    benef.append(egr2012['BENEF'][i])
    mod.append(egr2012['MOD'][i])
    comuna.append(egr2012['COMUNA'][i])
    region.append(egr2012['REGION'][i])
    serv_res.append(egr2012['SERV_RES'][i])
    fecha_egr.append(egr2012['FECHA_EGR'][i])
    serc_egr.append(egr2012['SERC_EGR'][i])
    diag1.append(egr2012['DIAG1'][i])
    diag2.append(egr2012['DIAG2'][i])
    dias_estad.append(egr2012['DIAS_ESTAD'][i])
    cond_egr.append(egr2012['COND_EGR'][i])
    interv_q.append(egr2012['INTERV_Q'][i])
    print(i,egr2012['FECHA_EGR'][i])

for i in range(0,len(egr2013),12):
    estab.append(egr2013['ESTAB'][i])
    ser_salud.append(egr2013['SER_SALUD'][i])
    sexo.append(egr2013['SEXO'][i])
    edad.append(egr2013['EDAD'][i])
    previ.append(egr2013['PREVI'][i])
    benef.append(egr2013['BENEF'][i])
    mod.append(egr2013['MOD'][i])
    comuna.append(egr2013['COMUNA'][i])
    region.append(egr2013['REGION'][i])
    serv_res.append(egr2013['SERV_RES'][i])
    fecha_egr.append(egr2013['FECHA_EGR'][i])
    serc_egr.append(egr2013['SERC_EGR'][i])
    diag1.append(egr2013['DIAG1'][i])
    diag2.append(egr2013['DIAG2'][i])
    dias_estad.append(egr2013['DIAS_ESTAD'][i])
    cond_egr.append(egr2013['COND_EGR'][i])
    interv_q.append(egr2013['INTERV_Q'][i])
    print(i,egr2013['FECHA_EGR'][i])

for i in range(0,len(egr2014),12):
    estab.append(egr2014['ESTAB'][i])
    ser_salud.append(egr2014['SER_SALUD'][i])
    sexo.append(egr2014['SEXO'][i])
    edad.append(egr2014['EDAD'][i])
```

```
previ.append(egr2014['PREVI'][i])
benef.append(egr2014['BENEF'][i])
mod.append(egr2014['MOD'][i])
comuna.append(egr2014['COMUNA'][i])
region.append(egr2014['REGION'][i])
serv_res.append(egr2014['SERV_RES'][i])
fecha_egr.append(egr2014['FECHA_EGR'][i])
serc_egr.append(egr2014['SERC_EGR'][i])
diag1.append(egr2014['DIAG1'][i])
diag2.append(egr2014['DIAG2'][i])
dias_estad.append(egr2014['DIAS_ESTAD'][i])
cond_egr.append(egr2014['COND_EGR'][i])
interv_q.append(egr2014['INTERV_Q'][i])
print(i,egr2014['FECHA_EGR'][i])

for i in range(0,len(egr2015),12):
    estab.append(egr2015['ESTAB'][i])
    ser_salud.append(egr2015['SER_SALUD'][i])
    sexo.append(egr2015['SEXO'][i])
    edad.append(egr2015['EDAD'][i])
    previ.append(egr2015['PREVI'][i])
    benef.append(egr2015['BENEF'][i])
    mod.append(egr2015['MOD'][i])
    comuna.append(egr2015['COMUNA'][i])
    region.append(egr2015['REGION'][i])
    serv_res.append(egr2015['SERV_RES'][i])
    fecha_egr.append(egr2015['FECHA_EGR'][i])
    serc_egr.append(egr2015['SERC_EGR'][i])
    diag1.append(egr2015['DIAG1'][i])
    diag2.append(egr2015['DIAG2'][i])
    dias_estad.append(egr2015['DIAS_ESTAD'][i])
    cond_egr.append(egr2015['COND_EGR'][i])
    interv_q.append(egr2015['INTERV_Q'][i])
    print(i,egr2015['FECHA_EGR'][i])

for i in range(0,len(egr2016),12):
    estab.append(egr2016['ESTAB'][i])
    ser_salud.append(egr2016['SER_SALUD'][i])
    sexo.append(egr2016['SEXO'][i])
    edad.append(egr2016['EDAD'][i])
    previ.append(egr2016['PREVI'][i])
    benef.append(egr2016['BENEF'][i])
    mod.append(egr2016['MOD'][i])
    comuna.append(egr2016['COMUNA'][i])
    region.append(egr2016['REGION'][i])
    serv_res.append(egr2016['SERV_RES'][i])
    fecha_egr.append(egr2016['FECHA_EGR'][i])
    serc_egr.append(egr2016['SERC_EGR'][i])
    diag1.append(egr2016['DIAG1'][i])
    diag2.append(egr2016['DIAG2'][i])
    dias_estad.append(egr2016['DIAS_ESTAD'][i])
    cond_egr.append(egr2016['COND_EGR'][i])
    interv_q.append(egr2016['INTERV_Q'][i])
    print(i,egr2016['FECHA_EGR'][i])
```

ARMAR LISTADO DE MUESTRA

```
df =
pd.DataFrame(columns=('ESTAB','SER_SALUD','SEXO','EDAD','PREVI','BENEF','MOD','COMUNA','REGION',
N','SERV_RES','FECHA_EGR','SERC_EGR','DIAG1','DIAG2','DIAS_ESTAD','COND_EGR','INTERV_Q'))

df['ESTAB']=estab
df['SER_SALUD']=ser_salud
df['SEXO']=sexo
df['EDAD']=edad
df['PREVI']=previ
df['BENEF']=benef
df['MOD']=mod
df['COMUNA']=comuna
df['REGION']=region
df['SERV_RES']=edad
df['FECHA_EGR']=fecha_egr
df['SERC_EGR']=serc_egr
df['DIAG1']=diag1
df['DIAG2']=diag2
df['DIAS_ESTAD']=dias_estad
df['COND_EGR']=cond_egr
df['INTERV_Q']=interv_q

print(len(df))
print(df.tail())
df.to_csv('EGR_MUESTRA.csv')
```

5. Categorizar muestra para ejecutar algoritmo A priori

```
import pandas as pd
```

IMPORTAR BASES DE EGRESOS, ESTABLECIMIENTOS Y CODIGOS EAM

```
EGR=pd.read_csv('EGR_TRABAJADA.csv', header=0, sep=',')
print('CANTIDAD DE DATOS MUESTRA', len(EGR))
print(EGR.head())
inicio=len(EGR)

codRAM=pd.read_csv('P00-CODIGOS-RAM.csv', header=0, sep=';')
#print(codRAM.head())

EST=pd.read_csv('EST.csv', header=0, sep=',')
#print(EST.head())

SERC=pd.read_csv('servicio_clinico_egreso.csv', header=0, sep=';')
#print(SERC.head())
```

LISTAR CODIGOS RAM Y CODIGOS ESTABLECIMIENTOS

```
code_ram=[]
for i in range(len(codRAM)):
    code_ram.append(codRAM['CODE_RAM'][i])
print('Codigos:',len(code_ram))
```

```
serc=[]
descriptor=[]
for i in range(len(SERC)):
    serc.append(SERC['COD_SERC'][i])
    descriptor.append(SERC['DESCRIPTOR'][i])
```

ESTABLECER CRITERIO RAM

```
d2=[]
for i in range(len(EGR)):
    if pd.isnull(EGR['DIAG2'][i]) == False:
        d2.append(EGR['DIAG2'][i].replace(' ', ''))
    else:
        d2.append('Nan')
EGR['DIAG2']=d2

ram=[]
for i in range(len(EGR)):
    if EGR['DIAG1'][i] in code_ram or EGR['DIAG2'][i] in code_ram:
        ram.append('RAM')
    else:
        ram.append('DIAG1')

print(ram)
print(len(ram))
print(ram.count('RAM'))
```

CATEGORIZAR CAMPOS DEL ESTABLECIMIENTO

```
region_estab=[]
tipo_estab=[]
perteneciente_estab=[]
codigo1=[]
codigo2=[]

for i in range(len(EGR)):
    region_estab.append(EGR['REGION_ESTAB'][i])
    tipo_estab.append(EGR['TIPO_ESTAB'][i])
    perteneciente_estab.append(EGR['PERTENECIENTE_ESTAB'][i])
    codigo1.append(EGR['DIAG1'][i])
    codigo2.append(EGR['DIAG2'][i])
```

TRANSFORMAR A CAMPOS CATEGORICOS: FECHA

```
fecha_egr=[]
meses=['01','02','03','04','05','06','07','08','09','10','11','12']
for i in range(len(EGR)):
    print(i,EGR['FECHA_EGR'][i],'MES')
    if str(EGR['FECHA_EGR'][i][5:7])=='12' or str(EGR['FECHA_EGR'][i][5:7])=='01' or
str(EGR['FECHA_EGR'][i][5:7])=='02':
        fecha_egr.append('Verano')
    elif str(EGR['FECHA_EGR'][i][5:7])=='03' or str(EGR['FECHA_EGR'][i][5:7])=='04' or
str(EGR['FECHA_EGR'][i][5:7])=='05':
        fecha_egr.append('Otono')
```

```
elif str(EGR['FECHA_EGR'][i][5:7])=='06' or str(EGR['FECHA_EGR'][i][5:7])=='07' or  
str(EGR['FECHA_EGR'][i][5:7])=='08':  
    fecha_egr.append('Invierno')  
elif str(EGR['FECHA_EGR'][i][5:7])=='09' or str(EGR['FECHA_EGR'][i][5:7])=='10' or  
str(EGR['FECHA_EGR'][i][5:7])=='11':  
    fecha_egr.append('Primavera')  
elif str(EGR['FECHA_EGR'][i][5:7]) not in meses:  
    fecha_egr.append('Temp Ignorada')  
  
print('TEMPORADA LISTO')  
print(len(fecha_egr))
```

```
ano_egr=[]  
for i in range(len(EGR)):  
    print(i,EGR['FECHA_EGR'][i], 'ANO')  
    if '2010' in str(EGR['FECHA_EGR'][i]):  
        ano_egr.append('2010')  
    elif '2011' in str(EGR['FECHA_EGR'][i]):  
        ano_egr.append('2011')  
    elif '2012' in str(EGR['FECHA_EGR'][i]):  
        ano_egr.append('2012')  
    elif '2013' in str(EGR['FECHA_EGR'][i]):  
        ano_egr.append('2013')  
    elif '2014' in str(EGR['FECHA_EGR'][i]):  
        ano_egr.append('2014')  
    elif '2015' in str(EGR['FECHA_EGR'][i]):  
        ano_egr.append('2015')  
    elif '2016' in str(EGR['FECHA_EGR'][i]):  
        ano_egr.append('2016')  
    #else:  
        #ano_egr.append('Ignorada')
```

```
print('ANO LISTO')
```

```
print(len(fecha_egr))  
print(len(ano_egr))
```

TRANSFORMAR A CAMPOS CATEGORICOS: PACIENTE

```
sexo=[]  
for i in range(len(EGR)):  
    print(i,EGR['SEXO'][i])  
    if EGR['SEXO'][i]==1:  
        sexo.append('Hombre')  
    elif EGR['SEXO'][i]==2:  
        sexo.append('Mujer')  
    # else:  
        # sexo.append('Ignorado')  
print('SEXO LISTO')
```

```
cond_egr=[]  
for i in range(len(EGR)):  
    print(i,EGR['COND_EGR'][i])  
    if EGR['COND_EGR'][i]==1:  
        cond_egr.append('Vivo')
```

```
elif EGR['COND_EGR'][i]==2:
    cond_egr.append('Fallecido')
# else:
#     cond_egr.append('Ignorado')
print('CONDICION LISTO')

interv_q=[]
for i in range(len(EGR)):
    print(i,EGR['INTERV_Q'][i])
    if EGR['INTERV_Q'][i]==1:
        interv_q.append('Operado')
    elif EGR['INTERV_Q'][i]==2:
        interv_q.append('No Operado')
    # else:
    #     interv_q.append('Ignorado')
print('INTERVENCION LISTO')

previ=[]
for i in range(len(EGR)):
    print(i,EGR['PREVI'][i])
    if EGR['PREVI'][i]==1:
        previ.append('Fonasa')
    elif EGR['PREVI'][i]==2:
        previ.append('Isapre')
    elif EGR['PREVI'][i]==3:
        previ.append('Sin Prevision')
    elif EGR['PREVI'][i]==4:
        previ.append('FFAA')
    elif EGR['PREVI'][i]==5:
        previ.append('Capredena')
    elif EGR['PREVI'][i]==6:
        previ.append('Dipreca')
    elif EGR['PREVI'][i]==7:
        previ.append('Otra')
    elif EGR['PREVI'][i]==9:
        previ.append('Ignorada')
print('PREVI LISTO')

edad=[]
for i in range(len(EGR)):
    print(i,EGR['EDAD'][i])
    if EGR['EDAD'][i]<10:
        edad.append('Nino')
    elif EGR['EDAD'][i]>=10 and EGR['EDAD'][i]<30:
        edad.append('Joven')
    elif EGR['EDAD'][i]>=30 and EGR['EDAD'][i]<65:
        edad.append('Adulto')
    elif EGR['EDAD'][i]>=65:
        edad.append('Adulto Mayor')
print('EDAD LISTO')

dias_estad=[]
for i in range(len(EGR)):
    print(i,EGR['DIAS_ESTAD'][i],'ESTADIA')
    if EGR['DIAS_ESTAD'][i]<=4:
```

```
dias_estad.append('Pocos dias')
elif EGR['DIAS_ESTAD'][i]<=10:
    dias_estad.append('Algunos dias')
elif EGR['DIAS_ESTAD'][i]>10:
    dias_estad.append('Muchos dias')
print('DIAS LISTO')

#[ 'Tarapaca', 'Antofagasta', 'Atacama', 'Coquimbo', 'Valparaiso', 'Ohiggins', 'Maule', 'Bio Bio', 'Araucania',
'Los Lagos', 'Aysen', 'Magallanes', 'Santiago', 'Los Rios', 'Arica y Parinacota']
```

```
region=[]
for i in range(len(EGR)):
    print(i,EGR['REGION'][i], 'REGION')
    if EGR['REGION'][i]==1:
        region.append('Tarapaca')
    elif EGR['REGION'][i]==2:
        region.append('Antofagasta')
    elif EGR['REGION'][i]==3:
        region.append('Atacama')
    elif EGR['REGION'][i]==4:
        region.append('Coquimbo')
    elif EGR['REGION'][i]==5:
        region.append('Valparaiso')
    elif EGR['REGION'][i]==6:
        region.append('B.Ohiggins')
    elif EGR['REGION'][i]==7:
        region.append('Maule')
    elif EGR['REGION'][i]==8:
        region.append('Bio Bio')
    elif EGR['REGION'][i]==9:
        region.append('Araucania')
    elif EGR['REGION'][i]==10:
        region.append('Los Lagos')
    elif EGR['REGION'][i]==11:
        region.append('Aysen')
    elif EGR['REGION'][i]==12:
        region.append('Magallanes')
    elif EGR['REGION'][i]==13:
        region.append('Santiago')
    elif EGR['REGION'][i]==14:
        region.append('Los Rios')
    elif EGR['REGION'][i]==15:
        region.append('Arica y Parinacota')
    # else:
    #     region.append('Ignorado')
print('REGION LISTO')
```

CATEGORIZAR DATOS DE SERVICIO CLINICO DE EGRESO

```
descriptor_new=[]

for i in range(len(EGR)):
    print(i,EGR['SERC_EGR'][i], 'SERVICIO CLINICO')
    ind=serc.index(EGR['SERC_EGR'][i])
    descriptor_new.append(descriptor[ind])
```

```
print('SERVICIO LISTO')

##### CATEGORIZAR TIPO DE DIAGNOSTICO

codigo=[]
for i in range(len(EGR)):
    codigo.append(EGR['DIAG1'][i][0])
    print(i,EGR['DIAG1'][i][0])
print('CODIGOS LISTO')

##### ARMAR BASE DE DATOS FINAL

print('cantidad de datos iniciales: ', inicio)
print(len(sexo), len(edad), len(previ), len(region), len(fecha_egr), len(ano_egr), len(dias_estad),
len(cond_egr), len(interv_q),
len(ram),len(descriptor_new),len(region_estab),len(tipo_estab),len(perteneciente_estab), len(codigo1))

df =
pd.DataFrame(columns=('SEXO','EDAD','PREVI','REGION','FECHA_EGR','ANO_EGR','DIAS_ESTAD','COND_
EGR','INTERV_Q','SERC_EGR','RAM','REGION_ESTAB','TIPO_ESTAB','PERTENECIENTE','CODIGO1','CODIG
O2'))
df['SEXO']=sexo
df['EDAD']=edad
df['PREVI']=previ
df['REGION']=region
df['FECHA_EGR']=fecha_egr
df['ANO_EGR']=ano_egr
df['DIAS_ESTAD']=dias_estad
df['COND_EGR']=cond_egr
df['INTERV_Q']=interv_q
df['REGION_ESTAB']=region_estab
df['TIPO_ESTAB']=tipo_estab
df['PERTENECIENTE']=perteneciente_estab
df['SERC_EGR']=descriptor_new
df['CODIGO1']=codigo1
df['CODIGO2']=codigo2
df['RAM']=ram

print(df.head())
print(df.tail())
df.to_csv('EGR_CATEGORIZADA.csv')
```

6. Ejecutar Algoritmo A priori con listado categorizado

```
#Import required libraries
import itertools
import sys
import time
import pandas as pd

##### TRANSFORMAR REGISTROS A LISTAS DE ATRIBUTOS

def tokenize(file_name):
    # Assumes that sentences are separated by a single '\n'.
    # Assumes that words are separated by a single ' '.
```

```
# Tokenizes each sentence, removes duplicate tokens, sorts tokens.  
return [sorted(list(set(e.split(",")))) for e in  
        open(file_name).read().strip(",").split("\n")]
```

#Run tokenize function on groceries_mba dataset and get the output as shown below
tokenize('EGR_CATEGORIZADA.csv')

FUNCION QUE CALCULA LOS CONJUNTOS DE ARTICULOS FRECUENTES

```
def frequent_itemsets(sentences):  
    # Counts sets with Apriori algorithm.  
    SUPP_THRESHOLD = 50  
    supps = []  
  
    supp = {}  
    for sentence in sentences:  
        for key in sentence:  
            if key in supp:  
                supp[key] += 1  
            else:  
                supp[key] = 1  
    print ("|C1| = " + str(len(supp)))  
    supps.append({k:v for k,v in supp.items() if v >= SUPP_THRESHOLD})  
    print ("|L1| = " + str(len(supps[0])))  
  
    supp = {}  
    for sentence in sentences:  
        for combination in itertools.combinations(sentence, 2):  
            if combination[0] in supps[0] and combination[1] in supps[0]:  
                key = ','.join(combination)  
                if key in supp:  
                    supp[key] += 1  
                else:  
                    supp[key] = 1  
    print ("|C2| = " + str(len(supp)))  
    supps.append({k:v for k,v in supp.items() if v >= SUPP_THRESHOLD})  
    print ("|L2| = " + str(len(supps[1])))  
  
    supp = {}  
    for sentence in sentences:  
        for combination in itertools.combinations(sentence, 3):  
            if (combination[0]+'_'+combination[1] in supps[1] and  
                combination[0]+'_'+combination[2] in supps[1] and  
                combination[1]+'_'+combination[2] in supps[1]):  
                key = ','.join(combination)  
                if key in supp:  
                    supp[key] += 1  
                else:  
                    supp[key] = 1  
    print ("|C3| = " + str(len(supp)))  
    supps.append({k:v for k,v in supp.items() if v >= SUPP_THRESHOLD})  
    print ("|L3| = " + str(len(supps[2])))  
  
    return supps
```

FUNCION QUE CALCULA LAS MEDIDAS DE DESEMPEÑO

```
def measures(supp_ab, supp_a, supp_b, transaction_count):
    # Assumes A -> B, where A and B are sets.
    conf = float(supp_ab) / float(supp_a)
    s = float(supp_b) / float(transaction_count)
    lift = conf / s
    if conf == 1.0:
        conv = float('inf')
    else:
        conv = (1-s) / (1-conf)
    return [conf, lift, conv]
```

FUNCION QUE GENERA LAS REGLAS

```
def generate_rules(measure, supps, transaction_count):
    rules = []
    CONF_THRESHOLD = 0.5
    LIFT_THRESHOLD = 1
    CONV_THRESHOLD = 0.1
    if measure == 'conf':
        for i in range(2, len(supps)+1):
            for k,v in supps[i-1].items():
                k = k.split(',')
                for j in range(1, len(k)):
                    for a in itertools.combinations(k, j):
                        b = tuple([w for w in k if w not in a])
                        [conf, lift, conv] = measures(v,
                                                    supps[len(a)-1]['.'.join(a)],
                                                    supps[len(b)-1]['.'.join(b)],
                                                    transaction_count)
                        if conf >= CONF_THRESHOLD:
                            rules.append((a, b, conf, lift, conv))
                    rules = sorted(rules, key=lambda x: (x[0], x[1]))
                    rules = sorted(rules, key=lambda x: (x[2]), reverse=True)
    elif measure == 'lift':
        for i in range(2, len(supps)+1):
            for k,v in supps[i-1].items():
                k = k.split(',')
                for j in range(1, len(k)):
                    for a in itertools.combinations(k, j):
                        b = tuple([w for w in k if w not in a])
                        [conf, lift, conv] = measures(v,
                                                    supps[len(a)-1]['.'.join(a)],
                                                    supps[len(b)-1]['.'.join(b)],
                                                    transaction_count)
                        if lift >= LIFT_THRESHOLD:
                            rules.append((a, b, conf, lift, conv))
                    rules = sorted(rules, key=lambda x: (x[0], x[1]))
                    rules = sorted(rules, key=lambda x: (x[3]), reverse=True)
    elif measure == 'conv':
        for i in range(2, len(supps)+1):
            for k,v in supps[i-1].items():
                k = k.split(',')
                for j in range(1, len(k)):
```

```

for a in itertools.combinations(k, j):
    b = tuple([w for w in k if w not in a])
    [conf, lift, conv] = measures(v,
        supps[len(a)-1][', '.join(a)],
        supps[len(b)-1][', '.join(b)],
        transaction_count)
    if conv >= CONV_THRESHOLD:
        rules.append((a, b, conf, lift, conv))
rules = sorted(rules, key=lambda x: (x[0], x[1]))
rules = sorted(rules, key=lambda x: (x[4]), reverse=True)
else:
    for i in range(2, len(supps)+1):
        for k,v in supps[i-1].items():
            k = k.split(',')
            for j in range(1, len(k)):
                for a in itertools.combinations(k, j):
                    b = tuple([w for w in k if w not in a])
                    [conf, lift, conv] = measures(v,
                        supps[len(a)-1][', '.join(a)],
                        supps[len(b)-1][', '.join(b)],
                        transaction_count)
                    if (conf >= CONF_THRESHOLD and
                        lift >= LIFT_THRESHOLD and
                        conv >= CONV_THRESHOLD):
                        rules.append((a, b, conf, lift, conv))
rules = sorted(rules, key=lambda x: (x[0], x[1]))
rules = sorted(rules, key=lambda x: (x[2],x[3],x[4]), reverse=True)
return rules

```

EJECUTAR ALGORITMO EN LA DATA Y EXPORTAR REGLAS A UN TXT

```

def main(file, measure):
    sentences = tokenize(file)

    start_time = time.time()
    supps = frequent_itemsets(sentences)
    end_time = time.time()
    print ("Time spent finding frequent itemsets = {:.2f} seconds.".format(
        end_time - start_time))

    start_time = time.time()
    rules = generate_rules(measure, supps, len(sentences))

    reglas_file = open("reglas_file.csv", "w")

    for rule in rules:
        print (((("{}") -> {}), "
            "conf = {:.2f}, lift = {:.2f}, conv = {:.2f}").format(
                ', '.join(rule[0]), ', '.join(rule[1]), rule[2], rule[3], rule[4]))

    reglas_file.write(((("{}") -> {}), "
        "conf = {:.2f}, lift = {:.2f}, conv = {:.2f}").format(
            ', '.join(rule[0]), ', '.join(rule[1]), rule[2], rule[3], rule[4]))
    reglas_file.write('\n')

```



```
reglas_file.close()

end_time = time.time()
print ("Time spent finding association rules = {:.2f} second.".format(
    end_time - start_time))

if __name__ == "__main__":
    measure = 'all'
    #measure could be all, conf, lift or conv
    file = "EGR_CATEGORIZADA.csv"
    main(file, "conf")

##### FIN
```