

PROPUESTA DE ESTUDIO

Uso de la Minería de Texto para el análisis de la adecuación en la prescripción de antimicrobianos en urgencias. Estudio MINEBIOTIC.

Fecha: 31/01/2023

Autores e Instituciones, INVESTIGADORES principales:

Lluís Anton Subirana Campos¹

Paula Sol Ventura¹

Lauro Sumoy Van Dyck²

Irina Francia Güil¹

Antonio de Francisco Próximo¹

Maria Jesús Méndez Hernández¹

Carlos Rodrigo Gonzalo de Liria¹

Unai Urrutia Luis¹

Anna Catasús Miró¹

¹Unidad de Urgencias de Pediatría. Servicio de Pediatría. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona.

² Plataforma de Genómica de Alto Contenido y Bioinformática. Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona.

CONFIDENCIAL

Este documento es confidencial y propiedad del Hospital Germans Trias i Pujol. Ninguna parte de él puede ser entregada, reproducida, publicada o utilizada sin la autorización previa y por escrito de la Institución.

1. RESUMEN

La resistencia a los agentes antimicrobianos (RAM) es un problema de primer nivel reconocido internacionalmente por sociedades científicas. La población pediátrica presenta elevadas tasas de prescripción de antibióticos dado que las enfermedades infecciosas constituyen uno de los motivos de consulta más frecuentes en los servicios de urgencias pediátricas (SUP) estimando que entre el 20 - 50% de éstas podrían ser inadecuadas.

Por otro lado, las tecnologías de procesamiento del lenguaje han sufrido un auge exponencial en los últimos años. En concreto, la minería de texto permite, mediante un abordaje relativamente sencillo, analizar una gran cantidad de texto libre pudiendo extraer información de alta calidad.

Este estudio se centra en el uso de la minería de texto para el análisis de las historias clínicas informatizadas (HCI) generadas en los SUP con la finalidad de estudiar la adecuación del uso de antibióticos al alta. Para ello, se analizará la adecuación de la prescripción antibiótica al alta que figure en las HCI de visitas seleccionadas por diagnóstico de un conjunto de entidades predefinido. Se comparará cada prescripción con el protocolo propio de cada centro (si lo hubiera) y con una pauta de referencia aceptada a nivel nacional e internacional. Mediante este abordaje se permitirá obtener información precisa de la evolución temporal de la prescripción antibiótica, así como del estado actual. Esto permitiría detectar posibles puntos de mejora y guiar estrategias para mejorar la adecuación antibiótica de aquellas regiones que cuenten con una muestra representativa de sus SUP.

2. ESTADO ACTUAL DEL PROBLEMA

La resistencia a los antimicrobianos (RAM) es uno de los desafíos más importantes en la práctica clínica moderna. Cuando en 1928 el escocés Alexander Fleming descubrió la penicilina, ya advirtió de que un uso excesivo de los antibióticos podría favorecer la proliferación de microorganismos resistentes.

La resistencia a los antimicrobianos representa una gran amenaza para la salud humana en todo el mundo. Los seis principales patógenos causantes de muertes asociadas con la resistencia (*Escherichia coli*, seguida de *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*) fueron responsables de cerca de 929 000 muertes atribuibles a RAM y 3,57 millones de muertes asociadas a RAM en 2019¹. La Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica estimó, por su parte, que cada año mueren más de 35.000 personas por infecciones causadas por bacterias multirresistentes en España. Se calcula que las muertes atribuibles a las infecciones por microorganismos multirresistentes, en unos 35 años, podrían superar al cáncer como primera causa de muerte^{2,3}.

El problema de la RAM es multifactorial y de difícil manejo. Sin embargo, uno de los principales factores asociados es el uso inadecuado de los antibióticos. Dicha inadecuación se produce cuando se indican como tratamiento de enfermedades no producidas por bacterias, cuando se prescriben antibióticos con un espectro más amplio del necesario, y cuando se prescriben posologías inapropiadas^{2,3}.

España es uno de los países de la Unión Europea con mayores tasas de consumo de antibióticos y con una elevada tasa de RAM de los microorganismos más prevalentes. A nivel nacional se cuenta con el Plan Nacional Frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN), cuyo objetivo es reducir el riesgo de selección y diseminación de las bacterias resistentes a los antibióticos y, consecuentemente, reducir el impacto de este problema sobre la salud de las personas. Dentro de las acciones prioritarias del PRAN, se ha reafirmado la necesidad de continuar avanzando en la implementación de los Programas de Optimización de Uso de Antibióticos (PROA) en hospitales y Atención Primaria por parte de las diferentes comunidades autónomas. Estos PROA pretenden establecer estrategias para reducir el uso inadecuado de los antibióticos en todos los ámbitos sanitarios.

La población pediátrica es un grupo poblacional con una elevada tasa de prescripción de antibióticos dado que las enfermedades infecciosas constituyen uno de los motivos de consulta más frecuentes en los servicios de urgencias pediátricas (SUP) y atención primaria. Estudios previos han constatado que la prevalencia de la prescripción de antimicrobianos oscila entre el 12 y 18% del total de las urgencias pediátricas^{4,5}. Y se estima que entre el 20 y el 50% de las prescripciones son inadecuadas^{5,6}.

En la actualidad, no existen estudios a nivel nacional que evalúen de forma longitudinal la adecuación en la prescripción de antimicrobianos en los SUP.

Paralelamente, las herramientas bioinformáticas para el estudio de grandes cantidades de información (la conocida “*Big Data*”) han sufrido un avance exponencial en los últimos años. En concreto, las herramientas para el análisis computacional del texto libre se han demostrado altamente fiables para la extracción de información relevante en grandes cantidades de información escrita. En la actualidad, y aún sin contar con un consenso internacional en su definición exacta, encontramos dos abordajes para este tipo de análisis. Por un lado, el Procesamiento del Lenguaje Natural (PLN) entendido como el uso de complejos algoritmos de inteligencia artificial (como p.ej.: algoritmos de *machine learning*, *deep learning*, entre otros) que requieren de un entrenamiento previo para el reconocimiento de las palabras y conceptos clave. Por otro lado, la minería de texto (MT) utiliza lenguaje computacional (tipo *Python* o *R*) y bibliotecas de terminología para realizar el análisis de la información siendo una aproximación más asequible y adecuada en función de los objetivos del análisis. No obstante, habitualmente se pueden mezclar ambas aproximaciones dado que existen recursos basados en PLN en las bibliotecas disponibles para MT.

En la actualidad, la experiencia y capacidad para el uso del PLN mediante algoritmos de inteligencia artificial en el ámbito sanitario recaen, exclusivamente, en empresas del ámbito privado (Savana, IOMED, etc). Dada la complejidad de dichos análisis, el uso de esta tecnología está restringido a equipos investigadores con un elevado presupuesto y una necesidad de detección de terminología altamente compleja (p.ej.: detección de síntomas o signos a partir de textos médicos, descomposición del texto médico en conceptos clínicos – síntomas, signos, exploraciones complementarias, diagnósticos, tratamientos, etc.). Es por ello que la MT continúa siendo un abordaje habitual para

equipos con presupuestos más limitados y necesidades concretas (p.ej: detección de una serie de palabras en concreto); escenario en que la MT se ha demostrado válida y fiable⁷.

En la actualidad es prácticamente inexistente la literatura sobre el uso de minería de texto en urgencias de pediatría siendo el uso del PLN la principal herramienta estudiada. Es por ello que en este estudio la metodología utilizada se basará en la literatura que analiza el uso general de la minería de texto en el ámbito sanitario^{6,7}. La principal limitación de esta tecnología son los sesgos de selección debiendo analizar rigurosamente la capacidad de detección de los conceptos estudiados siguiendo la metodología habitual de forma estricta. Para ello, resulta imprescindible la realización de múltiples test de detección de variables por parte de los investigadores, ajustando la metodología de extracción de variables hasta la obtención de tasas de detección válidas mediante el F-Score, concepto que se detalla en el apartado 5 de este documento.

Con este estudio se pretende conocer la adecuación de la prescripción de antimicrobianos en los diferentes SUP del territorio español y su evolución a lo largo del tiempo mediante el uso de minería de texto.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis: la minería de texto permite evaluar de forma suficientemente exhaustiva la adecuación de la prescripción de antimicrobianos en los SUP del estado español.

Objetivo principal:

- Conocer la tasa de prescripción adecuada de antibióticos en los SUP en las diferentes patologías de estudio.

Objetivos secundarios:

- Evaluar la capacidad de la minería de texto para el análisis de la adecuación del tratamiento antibiótico prescrito en los SUP.
- Analizar la adecuación de las prescripciones de antimicrobianos con las recomendaciones de dos estándares de referencia (uno propio de cada centro – si lo hubiera- y otro de referencia internacional – Red Book).
- Identificar el motivo del error en la prescripción (fármaco, dosis, intervalo, duración, vía de administración, etc.).
- Evaluar la evolución en la adecuación de prescripciones durante el periodo de estudio.
- Evaluar las diferencias en la adecuación de las prescripciones entre los diferentes centros participantes.
- Estudiar el uso de determinadas pruebas complementarias básicas de soporte al diagnóstico (analítica general, tests de diagnóstico rápido, toma de cultivos, etc.)

4. DISEÑO DEL ESTUDIO

El proyecto MINEBIOTIC contará con 4 fases claramente diferenciadas:

4.1 Fase de reclutamiento

En esta fase cada centro deberá valorar la viabilidad de participar en este estudio. En el apartado 8 de este protocolo se detallan las limitaciones propias del mismo. Se recomienda contactar con el departamento de sistemas informáticos para realizar dicha valoración de forma conjunta. En todo momento el investigador principal estará disponible para la resolución de cualquier tipo de dudas.

4.2. Fase de recogida de la información

Esta es la fase clave del proyecto. Una vez aceptada la participación y tras la aceptación por parte del comité de ética correspondiente, cada investigador colaborador deberá ponerse en contacto con el departamento de sistemas informáticos para obtener una lista completa de los diagnósticos del periodo de estudio. Se presupone que la mayoría de centros contarán con una lista de diagnósticos según la codificación CIE-9-MC o CIE-10. En el anexo 9.1 se cuenta con una lista exhaustiva de los diagnósticos incluidos en el estudio. En caso de no contar con una codificación de los diagnósticos de cada visita se valorará de forma individual la factibilidad de la participación siendo altamente improbable que la selección de la población de estudio no cuente con sesgos de selección no detectables.

Así mismo, se solicitará a cada hospital colaborador que elimine, previamente:

- Las visitas con destino diferente al “Alta a domicilio” (fuga, alta voluntaria, ingreso hospitalario, etc.)
- Las visitas que no cuenten con fecha de nacimiento, fecha de visita o peso.

Será de gran ayuda poder descartar, en este paso, las HCI que cuenten con apartados críticos en blanco o en otros idiomas (Tratamiento, enfermedad actual, antecedentes, etc.) pero en caso de no poderse detectar con fiabilidad el centro coordinador realizará la selección final de HCI según los criterios de inclusión y exclusión descritos en el apartado 5 de este documento.

4.3 Fase de envío y preprocesado de la información

El centro coordinador facilitará el envío de los archivos en formato .xlsx (o similar) mediante la creación de un servidor protegido localizado en el Institut d'Investigació Germans Trias i Pujol (IGTP) con una nube compartida mediante contraseña. El servidor permitirá, únicamente, la subida de archivos quedando restringida la bajada de los mismos para evitar que cualquier centro participante acceda, por error, a la información de otro.

Posteriormente, la Plataforma de Genómica de Alto Contenido y Bioinformática del IGTP realizará la selección de HCI que cumplan los criterios de inclusión/exclusión para así poder obtener el tamaño muestral final e iniciar la fase de procesado de datos.

4.4 Fase de procesado de datos

Los datos serán analizados mediante minería de texto siguiendo los procedimientos descritos en el apartado 5 de este documento. En esta fase, se solicitará a los centros colaboradores las pautas antibióticas consideradas como correctas según los protocolos propios de cada centro.

Posteriormente, se realizarán comprobaciones mediante el muestreo aleatorio de 100 HCI para la medición del F-Score de cada una de las variables incluidas en el estudio (presencia de alergias, antecedentes patológicos excluyentes, administración previa de antibióticos y exploraciones complementarias). En el caso concreto del análisis de la pauta del antibiótico prescrito, dada la importancia del mismo, se realizará un muestreo de 300 HCI. Previo al muestreo de las pautas antimicrobianas se realizará un mapeo de los términos que contiene el apartado tratamiento y que pudieran corresponder con antimicrobianos. Se seleccionarán manualmente y de forma consensuada entre el centro colaborador y el centro coordinador los términos que serán analizados como antibióticos. En total, cada centro colaborador deberá analizar un total de 600 HCI de forma manual junto con el mapeo de términos correspondiente a los antibióticos. Este paso se realizará de manera independiente (doble ciego) por dos revisores y validado por un tercer revisor (investigador principal)

que decidirá en caso de criterios no coincidentes. Para ello los investigadores colaboradores contarán con un periodo de 10 semanas para la devolución del archivo cumplimentado (una media de 60 HCI por semana). Se intentará obtener un F-Score superior a 0.9 a pesar de que un valor superior a 0.8 es considerado válido.

Una vez obtenido el adecuado procesamiento de los datos con tasas de detección (F-Score) idealmente superiores al 0.9 (90%) se procederá al análisis final de los porcentajes de adecuación de antibióticos, así como del resto de variables resultado.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Tipo de estudio

Se trata de un estudio multicéntrico, observacional, retrospectivo y descriptivo para determinar la adecuación de prescripciones antibióticas en pacientes menores de 18 años, atendidos en los SUP de los diferentes centros adscritos al estudio.

5.2 Periodo de estudio

El estudio se realizará desde inicio de la historia clínica informatizada hasta el 31/12/2022.

5.3 Selección de la población

5.3.1 Población del estudio

La población de estudio estará formada por los pacientes menores de 18 años que hayan sido visitados en los SUP de los centros participantes y hayan sido diagnosticados con alguna de las entidades incluidas en el estudio.

5.3.2 Criterios de inclusión

- Edad <18 años
- Ser atendido en un SUP
- Episodio con una HCI estructurada y completa
- Diagnóstico al alta incluido en el anexo 1
- Alta a domicilio como destino del episodio
- Uso de la lengua española en la HCI (exceptuando el diagnóstico)
- Ausencia de tratamiento antibiótico previo
- Presencia de texto libre en el apartado "Tratamiento" (o equivalente) de la HCI

5.3.3 Criterios de exclusión

- Episodio previo a la implantación de la HCI estructurada
- Ingreso hospitalario u otro destino distinto al alta a domicilio
- Pacientes con pauta antibiótica previa
- Uso de otras lenguas en la HCI (euskera, gallego, inglés, catalán, francés, etc.)
- Episodios sin presencia de texto libre en el apartado "Tratamiento" (o equivalente) de la HCI
- Ausencia de alguno de los siguientes datos en la HCI: Fecha de nacimiento, fecha de la visita, o peso
- Ausencia de alguno de los siguientes apartados en la HCI: antecedentes, enfermedad actual, exploración física o tratamiento (o sus equivalentes)
- Antecedentes de enfermedades crónicas complejas, estado de inmunosupresión activo (neoplasias o tratamientos inmunosupresores) o inmunodeficiencias.

5.3.4 Tamaño muestral

Se ha realizado una primera aproximación en nuestro centro y con los diagnósticos incluidos en el Anexo 1 se incluyen aproximadamente un 10% de los episodios atendidos en urgencias. Nuestro servicio atiende unas 27.000 urgencias anuales y por tanto cumplirían los criterios de inclusión 2700

pacientes anualmente de forma aproximada. Nuestro centro incorporó la HCI en 2010 por lo que se analizarían aproximadamente 32400 HCI. Según el número de centros participantes y su número de visitas anuales el tamaño muestral podrá variar de forma considerable pudiendo llegar fácilmente a varios cientos de miles de HCI. **No existe un número mínimo necesario de centros participantes. Los resultados serán representativos de dichos centros y cada centro contará con una información precisa de la evolución temporal de su adecuación antibiótica para las entidades estudiadas. No obstante, para lograr una representatividad del estado español se debería contar un mínimo de SUP para cubrir el 50% de la actividad asistencial en urgencias de pediatría de cada comunidad autónoma.**

5.4 Variables del estudio

Para garantizar el anonimato de los centros participantes se numerarán de forma aleatoria apareciendo en todas las referencias como centro 1, centro 2, etc.

Se recogerán las siguientes variables de cada visita:

- Día exacto de la visita (y hora del alta)
- Fecha de nacimiento
- Sexo
- Peso
- Antecedentes personales (debe incluir información sobre alergias del paciente)
- Enfermedad actual
- Exploración física
- Exploraciones complementarias. Se analizará la presencia de:
 - Leucocitos totales
 - Neutrófilos
 - PCR (proteína C reactiva)
 - Estudios radiológicos (tórax, senos)
 - Test antigénico estreptocócico
 - Hemocultivo
 - Cultivo bacteriológico
 - Antígeno neumocócico en orina
 - Serologías bacterianas
 - PCR (reacción en cadena de polimerasa) a *B. Pertussis* en aspirado nasofaríngeo.
 - Sedimento de orina
 - Uroanálisis
 - Urocultivo
- Tratamiento al alta (debe incluir principio activo, vía de administración, dosis, intervalo y duración).

Las variables resultado serán los diferentes porcentajes de prescripción antibiótica para cada una de las patologías del estudio y la valoración de la adecuación se realizará acorde a los dos estándares de referencia estudiados (protocolo del propio centro y RedBook), asumiendo en todos los casos la certeza del diagnóstico. En el caso concreto de la conjuntivitis aguda, únicamente se valorará el porcentaje de casos en los que se prescribe un colirio o pomada antibiótica.

Así mismo, se analizarán los diferentes porcentajes de uso de exploraciones complementarias en las patologías estudiadas. Para los valores de leucocitos y neutrófilos se analizarán los valores de tendencia central (media, desviación estándar, etc.). Para el valor de PCR se informará de los valores de tendencia central, así como del porcentaje de casos con un valor inferior a 5mg/L. Para el valor de uroanálisis y sedimento de orina se informará del porcentaje de casos con leucocituria y/o nitrituria. Se considerarán las siguientes exploraciones en función de la patología:

Faringoamigdalitis aguda	Test antigénico estreptocócico Cultivo bacteriológico
Otitis media aguda (OMA)	Cultivo bacteriológico

Otitis externa aguda (OEA)	Cultivo bacteriológico
Sinusitis	Estudios radiológicos de macizo facial Leucocitos totales, Neutrófilos, PCR Hemocultivo
Neumonía típica	Leucocitos totales, Neutrófilos, PCR Hemocultivo Estudios radiológicos (tórax) Antígeno neumocócico en orina
Neumonía atípica	Leucocitos totales, Neutrófilos, PCR Hemocultivo Estudios radiológicos (tórax) Serologías bacterianas
Impétigo	Cultivo bacteriológico
Celulitis	Leucocitos totales, Neutrófilos, PCR Cultivo bacteriológico
Celulitis orbitaria preseptal	Leucocitos totales, Neutrófilos, PCR Hemocultivo
Flemón dental	Leucocitos totales, Neutrófilos, PCR Hemocultivo
Cistitis	Sedimento urinario, Uroanálisis Urocultivo
Pielonefritis	Leucocitos totales, Neutrófilos, PCR Sedimento urinario, Uroanálisis Urocultivo
Adenitis	Leucocitos totales, Neutrófilos, PCR Hemocultivo

5.5 Análisis estadístico

Se trata de un análisis basado en datos extraídos de HCI, utilizando técnicas de MT y PLN.

La información de la HCI se transferirá en formato xml estructurado. Se realizará el preprocesamiento de datos en R utilizando paquetes específicos que incluyen: 'XML' para la importación de datos en el objeto del marco de datos, 'base', 'tidyr', 'stringr' para la MT mediante la coincidencia de expresiones regulares, filtrado de datos y cálculos básicos de estadísticas de texto, y 'skimr' y 'Hmisc' para el análisis de datos exploratorios descriptivos y 'openxlsx' para la generación de tablas de Excel. Se evaluará la composición de lenguaje mediante la herramienta de detección de idioma, langdetect .

La información será extraída mediante PLN empleando los paquetes de R 'tm', y 'EHR', y de Python 'NLTK'. A partir de la parte de texto libre se realizará un estudio descriptivo. El minado de textos con el paquete 'tm' permitirá realizar un estudio de frecuencia de términos y co-ocurrencias y de calidad de los datos. En la medida en que recientemente se vayan incorporando terminología médica estandarizada (ontologías de patología, anatomía, comorbidades, fármacos, etc) se evaluarán métodos de extracción de datos de HCI mediante el paquete 'EHR' que incorpora metodología PNL aplicada específicamente HCI. Dado que la mayoría de software están desarrollados en contextos anglosajones, se incluirán aplicaciones específicas para análisis de lenguaje en español (Spacy NLP <http://datascience.recursos.uoc.edu/processament-del-lenguatge-natural-nlp/>). Se aplicaran tres aproximaciones por si solas o de manera combinada, 1) mediante aplicación de reglas sobre minado de texto en búsqueda e identificación de términos relevantes, 2) modelos semisupervisados mediante filtrado y selección de asociaciones lógicas, 3) modelos no supervisados pre-entrenados BERT multilingües o específicos de dominio Bio-BERT y/o adaptados a los textos en español (ROBERTa) mediante aprendizaje por transferencia (transfer learning).

Evaluación / validación de datos: La evaluación y validación de datos se realizará mediante herramientas para búsquedas de clasificadores y análisis predictivo. Se emplearán algoritmos de modelado y análisis estadístico multivariante implementados en R (rms, lme4), y de machine learning en python (scikitlearn). Ello permitirá construir predictores a partir de un conjunto de datos de entrenamiento y probar estos predictores en conjuntos de datos de validación (subconjunto de los datos iniciales). Así mismo para validaciones posteriores, se podrá recurrir a conjuntos de datos de la

literatura o de otros hospitales. Se evaluará la sensibilidad, especificidad y F-Score empleando la función confusionMatrix del paquete caret de R respecto a un conjunto de datos de referencia anotado de forma manual y de manera independiente (doble ciego) por dos revisores y validado por un tercer revisor (investigador principal) que decidirá en caso de criterios no coincidentes.

Para el cálculo de la potencia de detección de las variables de estudio durante los test de detección manual de variables se empleará el F-Score. Éste estadístico ha sido validado en el contexto de la minería de texto y se calcula mediante la ratio de precision (P) y la *recall rate* (R):

$$P = \frac{\text{número de entidades identificadas correctamente}}{\text{número de entidades identificadas}}$$

$$R = \frac{\text{número de entidades identificadas correctamente}}{\text{número de entidades presentes en el set de muestreo}}$$

$$F = \frac{P * R * 2}{P + R}$$

La adecuación del tratamiento antibiótico se analizará de forma secuencial: en primer lugar, si la selección del antibiótico es correcta y en segundo lugar la posología (considerando dosis, intervalo, duración del tratamiento y vía de administración). Por tanto, cuando se indique un antibiótico incorrecto, no se analizará la posología. Para evaluar la selección del antibiótico, se considerarán adecuadas tanto la primera elección, como el de segunda línea si está justificada por tratarse de un paciente alérgico. Una pauta errónea en cualquiera de los parámetros se considerará prescripción inadecuada.

Todas las variables recogidas se resumirán mediante estadísticos descriptivos básicos. En el caso de las variables cualitativas se presentarán los resultados en frecuencias absolutas y frecuencias relativas (%), mientras que para las variables cuantitativas se calculará la media y la desviación estándar, o la mediana y rango intercuartílico si siguen una distribución asimétrica. Se presentarán intervalos de confianza al 95%.

En caso de considerarse pertinente, se realizarán comparaciones estadísticas entre diferentes periodos de estudio para demostrar cambios significativos en los porcentajes de adecuación de la prescripción antibiótica (p.ej.: pre y post inicio del programa PROA).

Para comparar variables cualitativas que sigan una distribución normal se utilizará la prueba de Chi cuadrado y mediante corrección de Yates y de Fisher cuando no la sigan. La comparación de dos variables cuantitativas que sigan una distribución normal se realizará mediante la prueba T de Student y mediante la U de Mann-Whitney cuando no la sigan. Se calcularán los intervalos de confianza del 95% cuando corresponda. El nivel de significancia se estimará en $p < 0,05$.

Se utilizarán métodos gráficos para describir y explorar las tendencias temporales y la estructura de la correlación de los datos.

6. CRONOGRAMA

La duración de este estudio depende en gran medida en la agilidad que puedan mostrar los diferentes centros participantes en conseguir la aceptación del comité ético y que los servicios de informática transfieran los datos solicitados. Se prevén un mínimo de 2 años (desde la aceptación por parte de la red de investigación) para su realización: 6 meses para conseguir la validación de los Comités de Ética en Investigación, 6 meses para conseguir la transferencia de los datos. 3 meses para el procesamiento de los datos. 3 meses para la validación de los mismos y 6 meses para el procesamiento final y difusión de resultados. Dado que los tiempos para la correcta transferencia de los datos pueden variar entre los diferentes centros participantes, el periodo estimado de 2 años podría alargarse hasta los 3 años como máximo. En el improbable caso de que algún centro participante no fuera capaz de conseguir los datos en este periodo sería excluido del estudio.

Descripción de la actividad	2022			2023			2024			2025				
	Abr-Jun	Jul-Sept	Oct-Dic	Ener-Mar	Abr-Jun	Jul-Sept	Oct-Dic	Ener-Mar	Abr-Jun	Jul-Sept	Oct-Dic	Ener-Mar	Abr-Jun	Jul-Sept
INTRODUCCIÓN AL TEMA														
Revisión bibliográfica	■													
Elaboración del marco teórico		■												
Desarrollo del proyecto de investigación		■	■											
Solicitud de permiso al comité de ética del hospital			■	■										
Presentación a RISeuP-SPERG			■	■										
TRABAJO DE CAMPO														
Resolución de RISeuP-SPERG					■									
Reclutamiento de centros						■								
Recogida de datos							■	■						
Transferencia de los datos									■	■				
ANÁLISIS Y RESULTADOS														
Procesamiento de los datos											■			
Validación de los datos y análisis estadístico												■		
Redacción de resultados y edición del primer manuscrito													■	
PLAN DE DIFUSIÓN														
Elaboración plan difusión														■

7. RELEVANCIA CIENTÍFICA Y PRÁCTICA

Existe muy escasa evidencia sobre el uso de minería de texto en pediatría y, en concreto, en urgencias de pediatría. España es un país privilegiado dado que incorporó la HCI de forma generalizada muy tempranamente respecto a otros países europeos y americanos. Este hecho nos hace disponer de grandes cantidades de información clínica que, en la actualidad, está siendo explotada de forma muy limitada.

Si este estudio se muestra capaz de obtener resultados válidos, se estaría abriendo la puerta a la capacidad de análisis retrospectivo de toda esta información con finalidades clínicas, mediante una metodología relativamente sencilla y a un coste asumible por la mayoría de centros investigadores. Es nuestro deber utilizar toda la tecnología disponible en la actualidad para ofrecer la mejor evidencia científica para generar conocimiento de calidad que permita a nuestra población disponer de la mejor atención posible.

Por otro lado, disponer de la información global de la prescripción de antibióticos en pediatría a nivel nacional permitiría visibilizar posibles puntos de mejora así como un sistema de *benchmarking* capaz de establecer los estándares de lo que deberían ser unas tasas adecuadas de prescripción correcta de antibióticos al permitir identificar los centros de referencia a este nivel. Igualmente, permitiría evaluar el impacto de políticas de mejora de la adecuación de la prescripción de antibióticos tales como el programa PROA o PRAN.

Un estudio de este tipo permitiría demostrar la importancia de contar con redes de investigación capaces de realizar estudios rigurosos a nivel nacional y podría situarse como referente en el uso de minería de texto en urgencias de pediatría.

8. FACTIBILIDAD DEL PROYECTO

En 2021 se inició la colaboración entre la Unidad de Urgencias de Pediatría del Hospital Germans Trias i Pujol con la Plataforma de Genómica de Alto Contenido i Bioinformática del Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol. Esta plataforma forma parte de la red TransBioNet de la Plataforma de Bioinformática del ISCIII. También colabora con la Red de Bioinformática de Barcelona (BIB).

En ese año se inició el estudio de la calidad de las HCI de los pacientes con fiebre sin foco que consultaban en el SUP. Los resultados fueron muy prometedores y ya han sido publicados en la XXVI Reunión anual de la SEUP (2022). El trabajo fue galardonado con el premio a la comunicación más original. La tecnología utilizada fue la misma que en el presente estudio.

En los resultados destaca que se obtuvieron 27918 (79,7%) HCI que correspondían a episodios febriles sin foco de los cuales 15167 (54,33%) correspondían a varones. La media de HCI por año fue de 2326,5. Se obtuvieron 305 (1,1%) HCI de menores de 1 mes, 1283 (4,6%) de entre 1 y 2 meses y 26330 (94,3%) de entre 3-36 meses. En 16211 (58,1%) casos se realizaron exploraciones complementarias, en concreto 3311 (11,9%) hemocultivos. Se ingresaron 570 casos (2,0%). La mediana de palabras utilizadas para describir la consulta es de 40 (p25-75: 28-54). En 25143 (90,1%) HCI se registró el valor de la fiebre; en 7964 (28,5%) el lugar anatómico donde se realizó la medición y en 20544 (73,6%) el tiempo de evolución. En 6115 (21,9%) casos se registró el ambiente epidemiológico y en 1413 (89,0%) menores de 3 meses los antecedentes perinatales.

Este estudio fue la prueba de concepto que permitió generar la metodología para el presente estudio y permite confiar ampliamente en la capacidad de la MT para el análisis de información relevante no estructurada en las HCI. Por otro lado, en el estudio anterior, esta misma metodología ya ha sido aceptada por parte del comité ético de nuestro centro y, dado que se trabaja con información totalmente anonimizada, no se prevé ningún tipo de impedimento a este nivel.

La RiSEUP se muestra como la red óptima para canalizar un estudio de esta envergadura. Sólo mediante la inclusión de un número considerable de centros participantes se conseguirá obtener una muestra significativa de la prescripción de antibióticos a nivel estatal así como evidenciar el potencial que tienen las nuevas técnicas bioinformáticas para la potenciación de la investigación en los SUP.

8.1 Limitaciones

Se considera que la principal limitación del estudio será la ausencia de familiarización de los centros participantes con la metodología utilizada. La falta de conocimiento acerca de la MT podría hacer que algunos investigadores optaran por no presentarse como centros colaboradores disminuyendo de forma significativa la potencia del estudio. Existen dos puntos clave en los que se necesitará la plena colaboración de los investigadores y se considera que la carga real de trabajo es plenamente asumible por equipos formados por entre dos y tres personas.

En primer lugar, se deberán realizar las gestiones con el comité de ética de cada centro y a continuación las gestiones con el departamento de sistemas informáticos (DSI). Este es uno de los puntos clave dado que no suele existir una interacción habitual entre los SUP y el DSI. Podría darse el caso que la obtención del archivo con las HCI fuera muy difícil de obtener por los DSI dificultando la obtención de los datos. En resumen, la heterogeneidad de programas informáticos y codificación de la información en las HCI podría hacer inviable la obtención de la información necesaria para el estudio en determinados casos. Con una comunicación eficaz y un DSI disponible, la obtención del archivo inicial con las HCI no debería demorarse más de dos meses.

En segundo lugar, se deberá realizar el análisis de la capacidad de detección del protocolo de MT utilizado mediante en análisis de no menos de 600 HCI. Esta cifra puede parecer muy elevada pero para un equipo de dos personas y en un periodo de 10 semanas resulta absolutamente factible dado que la media de tiempo por paciente es de entre dos y tres minutos.

En cuanto a las limitaciones propias de la metodología cabe destacar que mediante la MT nunca se conseguirá un F-Score de 1 dado que la variabilidad con la que son redactadas las HCI es tan grande que siempre existirá un pequeño porcentaje de datos que no podrán ser detectados por la metodología utilizada. Por tanto, los datos obtenidos siempre deberán ser considerados como una aproximación a la realidad siendo considerado un F-Score > 0,8 como válido.

9. PILOTAJE PREVIO: No.

10. EQUIPO INVESTIGADOR

El Dr. Lluís Anton Subirana Campos ha centrado su investigación en la aplicación de las tecnologías de análisis de texto libre a la generación de conocimiento aplicado a los SUP. Cuenta con tres proyectos en activo en este ámbito. Próximamente iniciará el Máster en Inteligencia Artificial en el ámbito de la Salud de la Universitat Autònoma de Barcelona.

La Dra. Paula Sol Ventura es la referente en investigación en el Servicio de Pediatría del Hospital Germans Trias i Pujol. Cuenta con una amplia formación en bioestadística y recientemente ha finalizado el Máster en Inteligencia Artificial en el ámbito de la Salud de la Universitat Autònoma de Barcelona. Ha centrado su investigación en el área de salud medioambiental.

El Dr. Lauro Sumoy Van Dyck es el director de la Plataforma de Genómica de Alto Contenido y Bioinformática del Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol. Cuenta con una amplia formación en análisis computacional de texto libre y de técnicas bioinformáticas de análisis de *Big Data*. Su principal campo de estudio es el análisis y procesado de muestras genómicas.

La Dra. María Jesús Méndez Hernández es Jefa del Servicio de Pediatría del Hospital Germans Trias i Pujol. Subespecializada en enfermedades infecciosas, cuenta con un amplio historial investigador. Coordinadora de la Unidad de COVID persistente pediátrico.

El Dr. Carlos Rodrigo Gonzalo de Liria es el Director Clínico de Pediatría de la región metropolitana norte de Barcelona del Institut Català de la Salut. Es catedrático de la Universitat Autònoma de Barcelona y cuenta con una amplia trayectoria en el estudio de la patología infecciosa tanto viral como bacteriana.

El Dr. Antonio de Francisco Prófumo es adjunto senior de la Unidad de Urgencias de Pediatría habiendo centrado su formación e investigación en reanimación cardiopulmonar siendo coautor de las actuales guías pediátricas de la *European Resuscitation Council*.

La Dra. Irina Francia Güil es adjunta de la Unidad de Urgencias de Pediatría centrandó su formación e investigación en simulación clínica.

Los doctores Unai Urrutia Luis y Anna Catasús Miró son residentes de pediatría en el Hospital Germans Trias i Pujol.

11. ANEXOS

11.1 Posología aceptada como correcta según patología

<u>FARINGOAMIGDALITIS AGUDA / ESCARLATINA</u>	<p>Penicillin V 400 000 U (250 mg), 2-3 tomas por día en <27 kg, y 800 000 U [500 mg], 2-3 tomas por día en ≥27 kg.</p> <p>Amoxicillin 50 mg/kg/día cada 12h durante 10 días.</p> <p>Penicillin G benzatina dosis única de 600 000 U (375 mg); en adolescentes o >27 Kg dosis única de 1.2 million U (750 mg). (1)</p> <p>* <i>Alergia no anafiláctica a penicilina: cefalosporina 1a generación 10d</i></p> <p>* <i>Anafilaxia o hipersensibilidad I a penicilina: clindamicina 20mg/kg/día (max 900mg/día) cada 8 horas, durante 10 días</i></p> <p>* <i>Otra alternativa si alergia penicilina: azitromicina, eritromicina o claritromicina.</i></p>
<u>OMA</u>	<p>Amoxicilina 80–90 mg/kg/día cada 8 horas durante 10 días (2)</p> <p>* <i>Si mala respuesta a amoxicilina: amoxicilina- clavulánico (14:1) 80-90mg/Kg/día (dosis max clavulánico 125 mg/dosis)</i></p> <p>* <i>Hipersensibilidad I: levofloxacino 10mg/kg cada 12 horas si edad 6 meses a 5 años o 10mg/kg cada 24 horas en mayores 5 años. (Off label)</i></p> <p>* <i>Alergia no tipo I: cefuroxima axetilo a 30 mg/kg/día cada 12 horas durante 7-10 días.</i></p>
<u>OEA</u>	<p>Tratamiento tópico con Sulfato de Polimixina B/ Sulfato de neomicina/ Ciprofloxacino durante 7-10 días. (3)</p>
<u>SINUSITIS</u>	<p>Amoxicilina 80–90 mg/kg/día durante 10 días (4)</p> <p>Amoxicilina/clavulánico 80–90 mg/kg/día durante 10 días.</p> <p>* <i>Hipersensibilidad I: levofloxacino 10mg/kg cada 12 horas si edad 6 meses a 5 años o 10mg/kg cada 24 horas en mayores 5 años. (Off label)</i></p> <p>* <i>Alergia no tipo I: cefuroxima axetilo a 30 mg/kg/día cada 12 horas durante 7-10 días.</i></p>
<u>TOS FERINA</u>	<p>Azitromicina</p> <p>< 6 meses: 10 mg/kg/día, cada 24 horas durante 5 días</p> <p>Intolerancia o alergia a macrólidos: Cotrimoxazol</p> <p>> 6 semanas: 8 mg/kg/día de TMP, cada 12 horas durante 7 días (máximo 320 mg/día). Adolescentes > 40 kg: 160/800mg cada 12 horas durante 7 días (5)</p>
<u>NEUMONÍA TÍPICA</u>	<p>Amoxicilina 80-90 mg/kg/día (máx. 4-6 g/día) 7-10 días. (6)</p> <p>* <i>Alérgicos a betalactámicos con hipersensibilidad tipo I (anafilaxia): macrólidos (azitromicina VO, claritromicina VO)</i></p> <p>* <i>Alérgicos a betalactámicos sin hipersensibilidad tipo I: cefuroxima axetilo a 30 mg/kg/día cada 12 horas durante 7-10 días</i></p> <p>* <i>Si mala respuesta al tratamiento inicial en 48-72 h y no existen criterios de ingreso hospitalario: asociar o cambiar a macrólidos</i></p>

<u>NEUMONIA ATÍPICA</u>	Azitromicina 10 mg/kg/día cada 24h durante 3 días. (7)
<u>IMPÉTIGO</u>	Mupirocina o àcid fusídico tópicu c8h durante 7 días Si amplia extensión: cefadroxilo (30-50 mg/kg/día) cada 12h durante 7 días. (8) * Si alergia: Clindamicina 10-40 mg/kg/d cada 6 horas durante 7-10 días
<u>CELULITIS</u>	Cefadroxilo 30-50 mg/kg/día cada 12h durante 7 días. * Si alergia: Clindamicina 10-40 mg/kg/d cada 6 horas durante 7-10 días (9)
<u>CELULITIS PRESEPTAL</u>	Cefadroxilo 30-50 mg/kg/día cada 12h durante 7-10 días. Cefuroxima-axetilo vo: 30 mg/kg/día cada 12 horas durante 7-10 días. Amoxicilina/clavulánico 80-90 mg/kg/día cada 8 horas durante 7-10 días. * Si alergia: Clindamicina 10-40 mg/kg/d cada 6 horas durante 7-10 días (9)
<u>FLEMÓN</u>	Amoxicilina/clavulánico 50-100 mg/kg/12h. Máximo 1 g (amox.)/dosis 7-10 días. (11)
<u>ADENITIS</u>	Amoxicilina/clavulánico: 40 mg/kg/día durante 10 días. Cefadroxilo: 30 mg/kg/día, en 2 dosis durante 10 días. Cloxacilina : 50-100 mg/kg/día en 4 dosis durante 10 días (12)
<u>CISTITIS</u>	Amoxicilina/clavulánico v.o: 40-50 mg/kg/día, en 3 dosis durante 5-7 días Cefixima: 8 mg/kg/día, en 1 dosis durante 5-7 días. (13)
<u>PIELONEFRITIS AGUDA</u>	Amoxicilina/clavulánico v.o: 40-50 mg/kg/día, en 3 dosis durante 10-14 días Cefixima: 8 mg/kg/día, en 2 dosis durante 10-14 días. (13)
<u>CONJUNTIVITIS AGUDA</u>	No aplica

- (1) American Academy of Pediatrics. [Chapter title.] In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018 pag 754-755.
- (2) American Academy of Pediatrics. [Chapter title.] In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018 pag 646, 911.
- (3) American Academy of Pediatrics. [Chapter title.] In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018 pag 203-204.
- (4) American Academy of Pediatrics. [Chapter title.] In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018 pag 646.
- (5) American Academy of Pediatrics. [Chapter title.] In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018 pag 621-622.
- (6) American Academy of Pediatrics. [Chapter title.] In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018 pag 639-646.
- (7) American Academy of Pediatrics. [Chapter title.] In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018 pag 625.
- (8) American Academy of Pediatrics. [Chapter title.] In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018 pag 756

- (9) American Academy of Pediatrics. [Chapter title.] In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018 pag 733-748-749.
- (10) American Academy of Pediatrics. [Chapter title.] In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018 pag 242-243.
- (11) American Academy of Pediatrics. [Chapter title.] In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018 pag 192-193.
- (12) American Academy of Pediatrics. [Chapter title.] In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018 pag 242-244.
- (13) American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement. Subcommittee on Urinary Tract Infection. Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. Pediatrics. 1999;103(4 Pt 1):843-852

11.2 Diagnósticos incluidos en el estudio

	CIE 9 MC	CIE 10
Amigdalitis aguda	463	J03
Faringitis aguda	462	J02
Faringoamigdalitis	465.8	
Escarlatina	34	A38
Otitis media	381, 382	H65, H66, H67
Otitis externa	380.1	H60
Sinusitis aguda	461	J01
Tos ferina	33	A37
Neumonía	481, 482, 483, 485, 486	J13, J14, J15, J18
Impétigo	684	L01
Celulitis y abscesos	681, 682, 686	L03.01, L03.03, L03.11, L03.211, L03.221, L03.31, L03.81, L03.90, L08
Celulitis orbitaria preseptal	376.01	L03.213
Flemón dental	522	K04
Cistitis aguda	595.0, 595.9	N30.0, N30.9
Pielonefritis	590.10, 590.8, 590.9	N10
Infección del tracto urinario, sitio no especificado	599.0	N39.0
Linfadenitis aguda	683, 785.6, 289.3	L04, R59.9, I88.8
Conjuntivitis	372.0, 372.2, 372.30, 771.6	H10, P39.1

12. PRESUPUESTO

Actualmente no se cuenta con financiación para la realización de este estudio. El presupuesto aproximado para cubrir los gastos de procesamiento de los datos es de 3715,2€ (Se calculan 60 horas de trabajo del personal de la unidad de bioinformática; con un precio por hora de 61.92€).

Pago por participación: no hay ningún pago previsto por participar en el estudio.

Los gastos de publicación y los derivados de la comunicación en congresos de sociedades científicas serán asumidos por el propio servicio.

13. DIFUSIÓN

El presente trabajo será presentado en el congreso de la European Academy of Pediatric Societies y posteriormente se enviará para publicar a las principales revistas internacionales de urgencias e infectología pediátricas (*Pediatric Emergency Care, Pediatric Infectious Diseases*, etc.). La autoría corresponderá al equipo investigador añadiendo un profesional de cada centro participante ordenados en función de la cantidad de HCI que hayan aportado al estudio. Se hará constar la red de investigación como principal promotora del estudio.

Los investigadores del centro coordinador se comprometen a no difundir los resultados no anonimizados por centro del estudio por ningún canal ya sea verbalmente o por escrito.

Paralelamente, se enviará un informe detallado con los resultados de cada centro a cada investigador colaborador junto con los datos anonimizados del resto de centros participantes con la finalidad de poderse comparar con la media del conjunto de centros españoles.

14. COMITÉ DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN y PROTECCIÓN DE DATOS

Antes de realizar el presente estudio se presentará al comité de ética del centro investigador (CEI-HUGTIP) y no se iniciará hasta su plena aprobación. Se respetarán los principios de la Declaración de Helsinki (Fortaleza, 2013) y de la Ley de Investigación Biomédica. La comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará al que se dispone en la Ley Orgánica 3/2018 de Protección de Datos de Carácter Personal.

Para garantizar el cumplimiento de la ley de protección de datos, todos los archivos deberán ser correctamente anonimizados. Se proporcionará a los centros criterios técnicos de cómo debe llevarse a cabo la anonimización. Concretamente, el proceso de anonimización debe comenzar por una identificación de los datos y atributos que se van a tratar para clasificarlos según su tipología (identificadores directos, identificadores indirectos, atributos sensibles). El segundo paso consiste en la anonimización de los identificadores directos, y a continuación se deben anonimizar los identificadores indirectos. El cuarto paso consiste en evaluar la calidad de la anonimización, definiendo una métrica que permita evaluar cuantitativamente dicha calidad. Si el resultado no es satisfactorio, se debe volver al paso 3 y anonimizar los identificadores indirectos de forma más severa. Este ciclo debe repetirse hasta alcanzar el nivel de seguridad deseado. Finalmente, el quinto paso consiste en aplicar las medidas de gestión necesarias para salvaguardar los datos respecto a los riesgos de re-identificación, como conservar con seguridad las tablas que permiten revertir la anonimización, o revisar los procedimientos usados con cierta periodicidad.

Se firmarán los acuerdos de transferencia de datos necesarios entre las entidades participantes indicando la obligación de custodia y no reutilización de los datos para otras finalidades.

Los archivos transferidos desde cada centro participante sólo serán manipulados por el director de la Plataforma de Genómica de Alto Contenido y Bioinformática del IGTP (Dr. Lauro Sumoy) y ningún otro investigador tendrá acceso a los mismos. Los investigadores únicamente tendrán acceso a los archivos de muestro (entre 100 y 300 HCI) ya procesados y que contendrán la información mínima necesaria para su correcta evaluación.

La organización cuenta con un seguro de responsabilidad civil. Se debe enfatizar que no existe una intervención directa sobre el paciente en ningún periodo del estudio. De todas formas, el seguro de responsabilidad civil contratado por el CATSALUT para todos los centros de Cataluña tiene la siguiente cobertura “La actividad asegurada es la prestación, sea presencial o no (telemedicina), de servicios sanitarios y/o sociosanitarios (relativos o pertenecientes a la salud) para las personas, y la actividad sanitaria en su más amplio sentido, incluyendo entre otros, a título enunciativo y no limitativo: **la actividad de investigación e investigación**; la salud y epidemiología medioambiental; la fabricación de sustancias y productos con destino terapéutico; la actividad de la Comisión de Eutanasia -en función de lo que prevé la Ley Orgánica 3/2021, de 24 de marzo, de Regulación de la Eutanasia-, y en particular en cuanto a aspectos de la comisión evaluadora multidisciplinar, y más en concreto a la intervención de personal médico, y la correspondiente toma de decisiones de cariz facultativo-; la emisión de informes o dictámenes relacionados con la actividad asegurada, la actividad de servicios de tipo social, de tutela, curatela y guarda de hecho y todas aquellas complementarias, que tengan una relación directa o indirecta con la actividad aquí descrita, de acuerdo con la regulación que de esta actividad establece la legislación vigente”.

El investigador principal será el responsable del control de la base de datos y asegurará el cumplimiento de los principios de confidencialidad y seguridad.

15. BIBLIOGRAFÍA

1. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022 Feb 12;399(10325):629-655. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0. Epub 2022 Jan 19. PMID: 35065702; PMCID: PMC8841637.
2. Melendo S, Fernández-Polo A, Castellnou Asens I, Mendoza-Palomar N, Barnés-Mayolas M, Soler-Palacín P; Grupo PROA-NEN; Miembros del Grupo PROA-NEN. Prescription quality of prolonged antibiotherapy in pediatrics. Impact of ASP program interventions. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2021 Mar;39(3):134-138. English, Spanish. doi: 10.1016/j.eimc.2020.02.015. Epub 2020 Mar 27. PMID: 32229130
3. SEIMC. (2018b). Registro hospitalario de pacientes afectados por las resistencias bacterianas. Disponible en: https://seimc.org/contenidos/noticias/2018/seimc-Registro_de_Pacientes_BMR.pdf
4. Kolyva S, Gkentzi D, Koulouri A, Dimitriou G. Antibiotic prescribing in the pediatric emergency department. *J Chemoter*. 2017;29:257-60.
5. Croche Santander B, Campos Alonso E, Sánchez Carrión A, Marcos Fuentes L, Diaz Flores I, Vargas JC, et al. Adecuación de la prescripción de antimicrobianos en población pediátrica en un servicio de urgencias hospitalarias. *An Pediatr (Barc)*. 2018;88:259-65.
6. García-Moreno FJ, Escobar-Castellanos M, Marañón R, Rivas-García A, Manrique-Rodríguez S, Mora-Capín A, et al. Adecuación de la prescripción de antimicrobianos en procesos ambulatorios atendidos en Urgencias. *An Pediatr (Barc)*. 2022;96(3):179–89.
7. Sun W, Cai Z, Li Y, Liu F, Fang S, Wang G. Data Processing and Text Mining Technologies on Electronic Medical Records: A Review. *J Healthc Eng*. 2018 Apr 8;2018:4302425.
8. Percha B. Modern Clinical Text Mining: A Guide and Review. *Annu Rev Biomed Data Sci*. 2021 Jul 20;4:165-187.
9. Al-Garadi, M.A., Yang, YC., Cai, H. et al. Text classification models for the automatic detection of nonmedical prescription medication use from social media. *BMC Med Inform Decis Mak* 21, 27 (2021).

10. Laparra E, Mascio A, Velupillai S, Miller T. A Review of Recent Work in Transfer Learning and Domain Adaptation for Natural Language Processing of Electronic Health Records. *Yearb Med Inform.* 2021 Aug;30(1):239-244.
11. Yang F, Wang X, Ma H, Li J. Transformers-sklearn: a toolkit for medical language understanding with transformer-based models. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2021 Jul 30;21(Suppl 2):90.
12. Lee J, Yoon W, Kim S, Kim D, Kim S, So CH, Kang J. BioBERT: a pre-trained biomedical language representation model for biomedical text mining. *Bioinformatics.* 2020 Feb 15;36(4):1234-1240.
13. Rivera-Zavala RM, Martínez P. Analyzing transfer learning impact in biomedical cross-lingual named entity recognition and normalization. *BMC Bioinformatics.* 2021 Dec 17;22(Suppl 1):601.
14. Solarte Pabón O, Montenegro O, Torrente M, Rodríguez González A, Provencio M, Menasalvas E. Negation and uncertainty detection in clinical texts written in Spanish: a deep learning-based approach. *PeerJ Comput Sci.* 2022 Mar 7;8:e913.
15. American Academy of Pediatrics. [Chapter title.] In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. *Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases.* 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018
16. Liang H, Tsui BY, Ni H, Valentim CCS, Baxter SL, Liu G, et al. Evaluación y diagnósticos precisos de enfermedades pediátricas utilizando inteligencia artificial. *Nat Med.* 2019 Mar;25(3):433-438.
17. Rodrigo C. Uso de los antimicrobianos en la población pediátrica [Use of antibiotics in the paediatric population]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010 May;28(5):310-20.