



IIC3633-2024-2 "Sistemas Recomendadores"

 ***Debiased, Longitudinal and Coordinated***
 ***Drug Recommendation***
 ***through Multi-Visit Clinic Records***

Juan José Alonso
Joaquín Domínguez
José Tomás Lledó



ESCUELA DE INGENIERÍA
FACULTAD DE INGENIERÍA

Definición y Motivación del Estudio



La digitalización de los registros médicos es una **tendencia en alza**



Definición y Motivación del Estudio

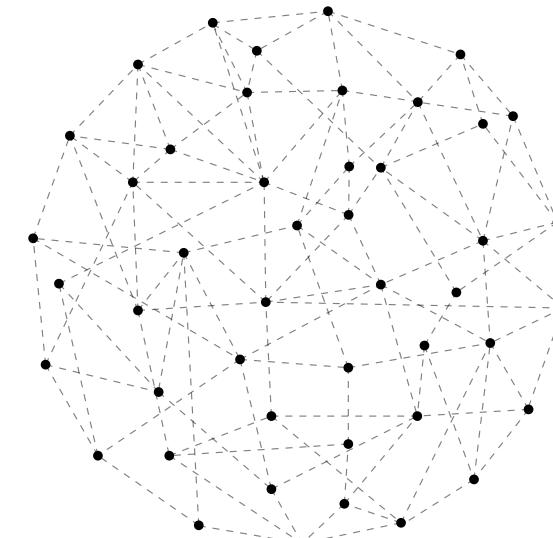


ESCUELA DE INGENIERÍA
FACULTAD DE INGENIERÍA

El *deep learning* es capaz de ayudar a médicos e investigadores a **tomar mejores decisiones médicas**



+



=



Definición y Motivación del Estudio



ESCUELA DE INGENIERÍA
FACULTAD DE INGENIERÍA

El objetivo es recomendar medicamentos eficientes y seguros





Para ello, se debe tomar en consideración lo siguiente

1

2

3



Los sistemas de recomendación suelen sufrir de **sesgos**





El historial clínico de un paciente es **esencial** para la recomendación efectiva de medicamentos





La interacción negativa entre medicamentos (DDI) es un **problema crítico** en los modelos de recomendación de medicamentos





¿Cómo contribuye el estudio en estos aspectos?

1

2

3

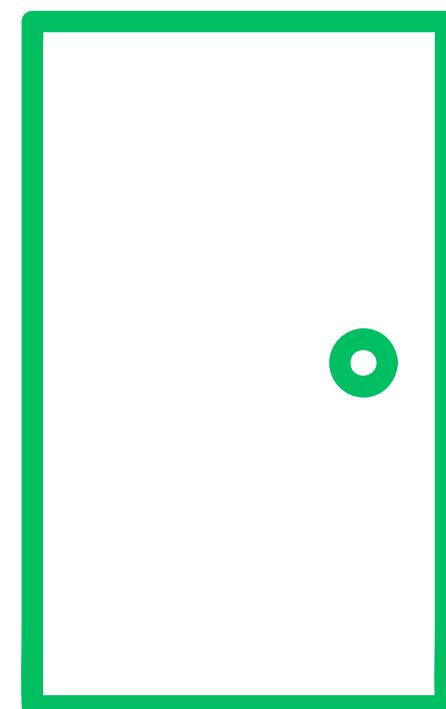


Se construye un modelo gráfico causal de recomendación de medicamentos, y se realiza un ***front-door adjustment*** para **aliviar el sesgo de recomendación invisible**





El **front-door adjustment** es un método estadístico para estimar efectos causales cuando existen variables de confusión, utilizando una variable mediadora que permite aislar el efecto de la variable explicativa sobre el resultado





El **sesgo de recomendación invisible** ocurre cuando un sistema recomendador prioriza ciertos contenidos o productos sin que el usuario lo perciba, generando una visión limitada o distorsionada de las opciones disponibles





Se proponen dos esquemas de modelado para extender el modelo gráfico al **escenario multi-visit**, para así modelar de mejor manera la condición de salud histórica del paciente





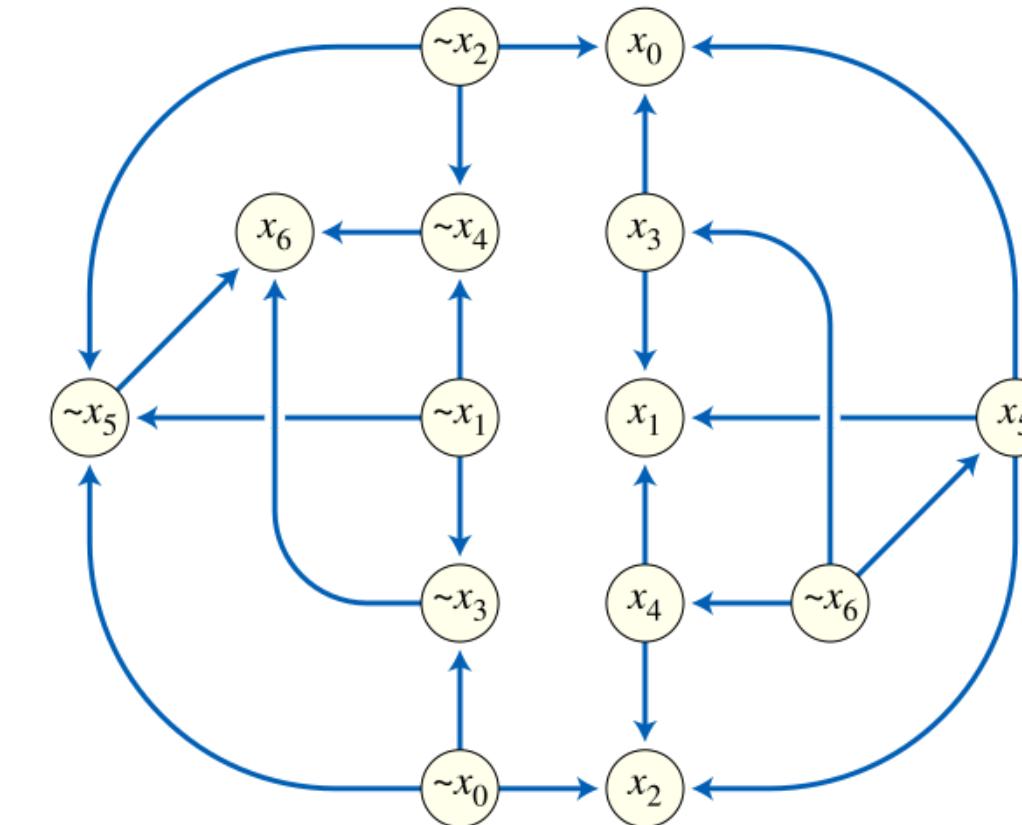
Se modela la interacción entre medicamentos como un **problema 2-SAT**, para **coordinar la recomendación** y hacerla de **manera segura**





Un **problema 2-SAT** es un tipo de problema de satisfacibilidad lógica en el cual se busca asignar valores de verdadero o falso a variables *booleanas*, de manera que una fórmula de cláusulas de dos literales sea verdadera

$$\begin{aligned} & (x_0 \vee x_2) \wedge (x_0 \vee \neg x_3) \wedge (x_1 \vee \neg x_3) \wedge (x_1 \vee \neg x_4) \wedge \\ & (x_2 \vee \neg x_4) \wedge (x_0 \vee \neg x_5) \wedge (x_1 \vee \neg x_5) \wedge (x_2 \vee \neg x_5) \wedge \\ & (x_3 \vee x_6) \wedge (x_4 \vee x_6) \wedge (x_5 \vee x_6). \end{aligned}$$





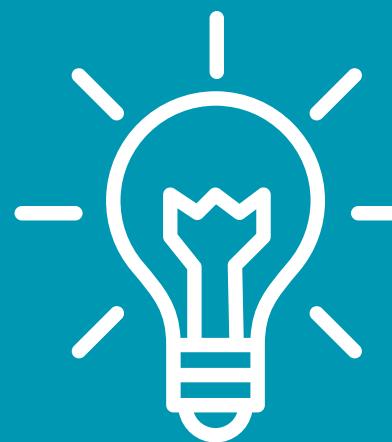
ESCUELA DE INGENIERÍA
FACULTAD DE INGENIERÍA

Trabajos Relacionados



Existen trabajos relacionados, tanto en **recomendación de medicamentos** como en **recomendación causal**

Varios enfoques recientes han abordado la recomendación de medicamentos mediante **grafos heterogéneos**, **modelos de redes neuronales de atención** y **arquitecturas de aprendizaje secuencial** (Gong et al., 2023; Zhang et al., 2023; Choi et al., 2023)



Nuestro enfoque avanza el estado del arte al introducir un modelo causal innovador que **identifica** y **corrige sesgos** en la recomendación, asegurando sugerencias menos sesgadas y más personalizadas para cada paciente

Numerosas investigaciones han empleado la inferencia causal en sistemas de recomendación para abordar los efectos de confusión, utilizando técnicas como la **deconvolución de factores no observables** y la **construcción de grafos causales** para mitigar el sesgo de recomendación (Wang et al., 2023; Sato et al., 2023)



Nuestro enfoque introduce un grafo causal basado en la lógica de prescripción de medicamentos empleada por médicos humanos. Esto permite **eliminar el sesgo de recomendación** asociado con las limitaciones de la información observable, superando así las limitaciones de los enfoques previos



ESCUELA DE INGENIERÍA
FACULTAD DE INGENIERÍA

Información Preliminar



Cada paciente en el dataset tiene asociado varias visitas, que contienen información sobre: los **síntomas** con los que llegó, los **diagnósticos** realizados, los **procedimientos** hechos y las **medicaciones** que se recetaron como resultado de la visita





También se tienen que considerar las interacciones entre medicamentos. En este caso, son representados por una **matriz de adyacencia**, construida de esta forma:

$A_{uv} = 1$ si y solo si los medicamentos u y v tienen una **interacción peligrosa**

$A_{uv} = 0$ en cualquier otro caso



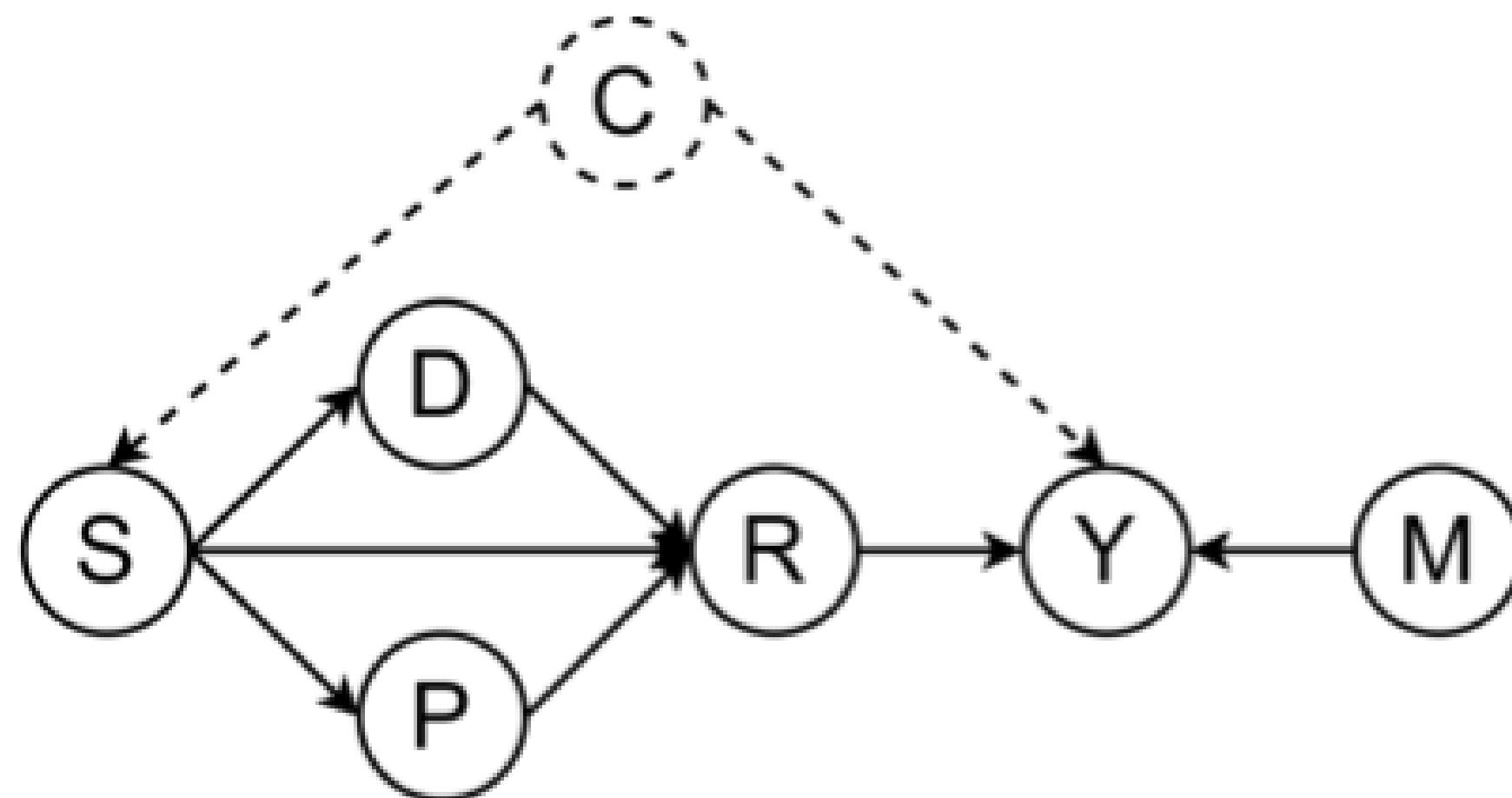
Es de interés en este problema incluir una variable que tome en cuenta las enfermedades o alergias del paciente. Para esto, se construye una **variable latente C (confounder)**



Una variable latente o variable escondida es una variable que **no está directamente** en los datos, sino que se infiere a partir de ellos



Con todos estos factores, se puede armar el siguiente **grafo causa**:



C: confounder

S: síntomas

D: diagnósticos

P: procedimientos

R: representación de visita

Y: probabilidad de recomendación

M: medicación



A partir de esto, se puede calcular la probabilidad de recomendación para cada medicamento.

En contraste con otros trabajos, esta probabilidad es calculada considerando **cada síntoma individual**, se calculan scores para cada uno y luego son incluidos en una suma pesada. Cada peso de esta suma se define según la **relevancia del síntoma** correspondiente.



ESCUELA DE INGENIERÍA
FACULTAD DE INGENIERÍA

Método Multi-Visit



Digamos que un paciente enfermo acude a dos médicos diferentes para tratar una misma enfermedad.

El **médico A** lo examina, diagnostica una enfermedad, y prescribe un tratamiento.

El **médico B** hace lo mismo, pero antes de comenzar a examinar al paciente, revisa su historial clínico.

¿Cuál de los dos médicos habrá hecho un mejor trabajo?



Al *approach* del **médico A** le llamaremos **single-visit**

Al *approach* del **médico B** le llamaremos **multi-visit**



El **método *single-visit*** tiene un problema fundamental: los efectos causales de cada consulta médica son calculados de manera separada, sin considerar ninguna interacción entre ellos.

En otras palabras, el método *single-visit* ***ignora la relación entre múltiples consultas médicas***, lo cual no le permite establecer causalidad entre ellas



Con la finalidad de llevar a cabo un análisis exhaustivo, se proponen los dos siguientes esquemas de modelado: *DrugRec-a* y *DrugRec-k*, basados en el **método *multi-visit***.

Ambos comparten la misma filosofía: **considerar el historial médico del paciente para recomendar medicamentos**



Considerando que los síntomas (**S**), diagnósticos (**D**), procedimientos (**P**) y probabilidades de recomendación (**Y**) tienen efectos secuenciales, el método **DrugRec-a** integra dichas variables, obtenidas en $t - 1$ visitas, en una representación única en un tiempo **t**, utilizando una función de agregación.

En términos simples, **DrugRec-a** considera todas las consultas médicas (anteriores a la actual) para recomendar medicamentos.



Expresado matemáticamente, la agregación de síntomas (S) en una representación única se vería así:

$$\bar{S}_{t-1} = agg([S_1, \dots, S_{t-1}])$$

Las otras representaciones integradas se obtienen de la misma manera. Así, es posible comprimir las $t - 1$ visitas previas en un (1) grafo causal

Cada vez que el modelo toma decisiones respecto de qué medicamentos recomendar, la conexión entre el **grafo causal histórico** y el **grafo causal actual** es **crucial**. Para llevar a cabo esta conexión, se crean varios caminos; en específico, los siguientes:

$$\overline{S}_{t-1} \rightarrow S_t, \overline{D}_{t-1} \rightarrow D_t, \overline{P}_{t-1} \rightarrow P_t \text{ and } \overline{Y}_{t-1} \rightarrow Y_t$$

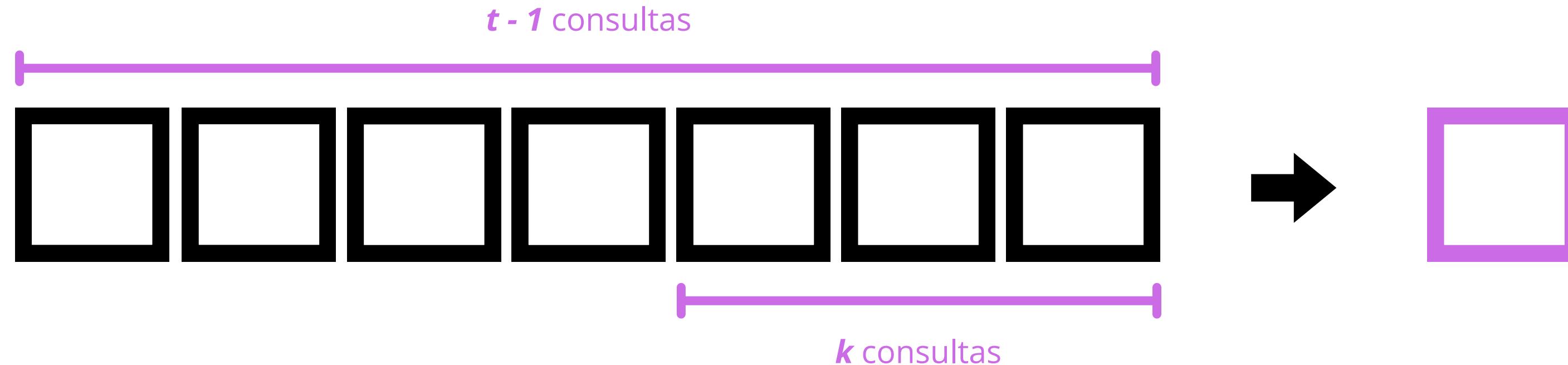
Es decir, se conectan las variables médicas históricas con las variables médicas actuales



Al igual que *DrugRec-a*, ***DrugRec-k*** también considera las consultas médicas pasadas de cada paciente.

Sin embargo, este método le otorga prioridad a las consultas más recientes, por lo que, en lugar de considerar el total de visitas previas del paciente ($t - 1$), ***se considera un número específico de visitas*** (las k últimas)

DrugRec-a considera **todas** las consultas médicas pasadas...



...mientras que *DrugRec-k* solo las **últimas**



ESCUELA DE INGENIERÍA
FACULTAD DE INGENIERÍA

DDI 2-SAT 

Una diferencia de este modelo con uno general de recomendación, corresponde a la **interacción** entre remedios, en donde la combinación de algunos puede producir efectos adversos

Esta interacción negativa entre remedios se puede representar en un grafo **DDI** (Grafo direccional), en donde el par **(*m*₁, *m*₂)** del grafo representa si la interacción entre los remedios *m*₁ y *m*₂ es dañina.



Estas interacciones se pueden representar como un problema **2-SAT**. Si la interacción entre el remedio m_1 y m_2 es perjudicial, se representa como:

$$(\neg m_i \vee \neg m_j)$$

Con esto, el problema 2-SAT completo queda como:

$$(\neg m_1 \vee \neg m_2) \wedge (\neg m_2 \vee \neg m_4) \wedge (\neg m_3 \vee \neg m_4)$$

Utilizando propiedades lógicas, se pueden transformar:

$$(\neg m_i \vee \neg m_j) = m_i \Rightarrow \neg m_j, \quad m_j \Rightarrow \neg m_i$$

Con esto, se construye un grafo dirigido, y luego se encuentran los **SCCs** (Strongly connected components) y se ordenan en orden **topológico**.

Para ordenarlos en **orden topológico**, se seleccionan primero los nodos sin otros nodos que apunten hacia él, y aquellos con la menor probabilidad, considerando la probabilidad como $P(m_1)$ para m_1 , y $1-P(m_1)$ para $-m_1$.

Con este orden, y seleccionando primero los nodos del final del sistema ordenado, se elimina de las posibilidades la **solución trivial** (no elegir ningún medicamento), y se incentiva la elección de medicamentos con **mayor probabilidad**.



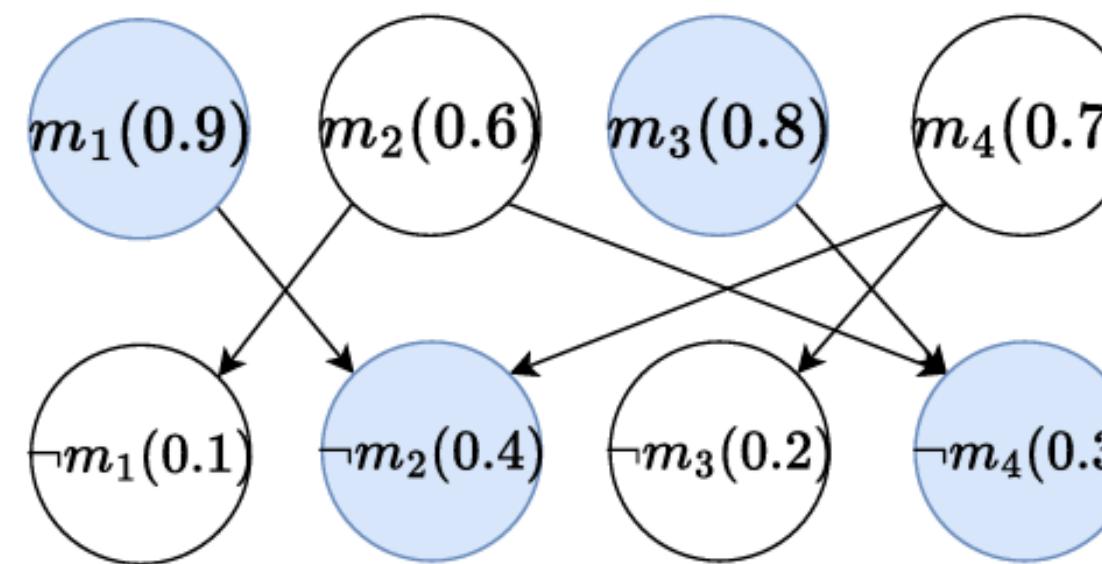
Predicted Probs

m_1	m_2	m_3	m_4
0.9	0.6	0.8	0.7

DDI Pairs

- (m_1, m_2)
- (m_2, m_4)
- (m_3, m_4)

2-SAT Graph



Topological Order:

$m_2, \neg m_1, m_4, \neg m_3, m_3, \neg m_4, m_1, \neg m_2$



ESCUELA DE INGENIERÍA
FACULTAD DE INGENIERÍA

Implementación



Obtención de datos:

Medicamentos:

Se obtuvieron de la base de datos SMILE, en donde, utilizando un modelo pre-entrenado, quedan representados por la matriz $\psi(m)$.

Síntomas, diagnósticos y procedimientos:

Se transformaron los códigos médicos ICD en descripciones de texto, y se pasaron a valor numérico con un transformer, se representan por st, dt y pt.





Actualización de los parámetros



Se utilizan mecanismos de atención, y MLPs, para actualizar los valores considerando las visitas anteriores. Estas funciones de actualización se representan con la letra g en el modelo.

Mecanismo de atención: Permite que el modelo asigne diferentes niveles de importancia a diferentes partes de la entrada



DrugRec-k:

$$\begin{aligned}\tilde{s}_t &= g_s(s_{t-1}, \dots, s_{t-k}) = \text{Attn}(s_t, s_{t-1}, \dots, s_{t-k})_{s_t}, \\ \tilde{d}_{t,s_t} &= g_d(d_{t-1}, \dots, d_{t-k}, \tilde{s}_t) = \text{MLP}([\text{Attn}(d_t, d_{t-1}, \dots, d_{t-k})_{d_t}, \tilde{s}_t]), \\ \tilde{p}_{t,s_t} &= g_p(p_{t-1}, \dots, p_{t-k}, \tilde{s}_t) = \text{MLP}([\text{Attn}(p_t, p_{t-1}, \dots, p_{t-k})_{p_t}, \tilde{s}_t]).\end{aligned}$$



DrugRec-a:

$$\tilde{s}_t = g'_s(\bar{s}_{t-1}) = \text{Attn}(s_t, \bar{s}_{t-1})_{s_t},$$

$$\tilde{d}_{t,s_t} = g'_d(\bar{d}_{t-1}, \tilde{s}_t) = \text{MLP}([\text{Attn}(d_t, \bar{d}_{t-1})_{d_t}, \tilde{s}_t]),$$

$$\tilde{p}_{t,s_t} = g'_p(\bar{p}_{t-1}, \tilde{s}_t) = \text{MLP}([\text{Attn}(p_t, \bar{p}_{t-1})_{p_t}, \tilde{s}_t]).$$



Representación de la visita:

$$r_t = \text{MLP}([\tilde{s}_t, \tilde{d}_{t,s_t}, \tilde{p}_{t,s_t}])$$



Ya con la representación de las visitas, tomamos una muestra del total de síntomas, representada por \hat{S}_t , y utilizando otro MLP como función de puntaje se obtiene:

$$\tilde{f}_t = \begin{cases} \sigma(\text{MLP}([\bar{\mathbf{y}}_{t-1}, s'_t, r_t]) \cdot \psi(\mathbf{m})), & \text{for DrugRec-a,} \\ \sigma(\text{MLP}([agg(\mathbf{y}_{t-k}, \dots, \mathbf{y}_{t-1}), s'_t, r_t]) \cdot \psi(\mathbf{m})), & \text{for DrugRec-k.} \end{cases}$$



Finalmente, la recomendación de remedios se obtiene con:

$$\hat{\mathbf{y}}_t = \begin{cases} \sum_{s'_t \in \hat{\mathcal{S}}_t} \tilde{f}_t \cdot \hat{P}(s'_t | \bar{s}'_{t-1}), & \text{for DrugRec-a,} \\ \sum_{s'_t \in \hat{\mathcal{S}}_t} \tilde{f}_t \cdot \hat{P}(s'_t | s'_{t-1}, \dots, s'_{t-k}), & \text{for DrugRec-k.} \end{cases}$$



ESCUELA DE INGENIERÍA
FACULTAD DE INGENIERÍA

Resultados

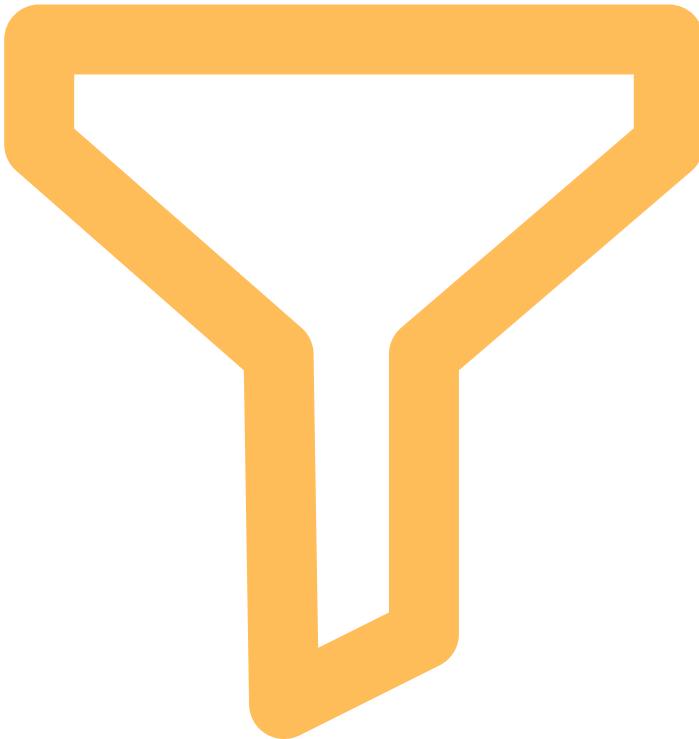


Resultados



ESCUELA DE INGENIERÍA
FACULTAD DE INGENIERÍA

Se usan **dos datasets** que contienen datos obtenidos a partir de visitas de pacientes reales a centros médicos. Son excluidos aquellos pacientes con una sola visita, dado que el modelo se enfoca en incluir información de visitas pasadas





Las métricas para evaluar al modelo son:

- *Jaccard Similarity Score*
- PRAUC → área bajo la curva del gráfico *precision-recall*
- *F1 score*
- Tasa de DDI → frecuencia con la que se generan recomendaciones peligrosas
- Número de medicamentos → mientras menos, mejor

Resultados



ESCUELA DE INGENIERÍA
FACULTAD DE INGENIERÍA

Tanto DrugRec-a como DrugRec-k tienen **mejor rendimiento** que los *baselines*. DrugRec-k presenta mejores métricas que DrugRec-a. Las entradas de la tabla están en formato: dataset-1 / dataset-2

Model	Jaccard	F1	PRAUC	DDI Rate	Avg. # of Drugs
LR	0.4896 / 0.3844	0.6491 / 0.5379	0.7568 / 0.6568	0.0774 / 0.0645	17.4894 / 9.3892
ECC	0.4799 / 0.3680	0.6390 / 0.5173	0.7572 / 0.6541	0.0760 / 0.0648	16.8464 / 8.7081
LEAP	0.4465 / 0.3653	0.6097 / 0.5201	0.6490 / 0.5314	0.0657 / 0.0570	19.0166 / 12.5083
RETAIN	0.4780 / 0.3903	0.6397 / 0.5471	0.7601 / 0.6563	0.0814 / 0.0618	18.9820 / 10.0435
GAMENet	0.5039 / 0.3957	0.6609 / 0.5525	0.7632 / 0.6479	0.0832 / 0.0757	26.1520 / 17.5848
MICRON	0.5076 / 0.4009	0.6634 / 0.5545	0.7685 / 0.6584	0.0612 / 0.0605	18.0141 / 11.1404
SafeDrug	0.5090 / 0.4082	0.6664 / 0.5651	0.7647 / 0.6495	0.0658 / 0.0553	20.4243 / 12.6161
COGNet	0.5134 / 0.4131	0.6706 / 0.5660	0.7677 / 0.6460	0.0784 / 0.0596	24.1675 / 19.3966
DrugRec-a	0.5196 / 0.4162	0.6756 / 0.5690	0.7680 / 0.6507	0.0606 / 0.0401	23.7549 / 13.7241
DrugRec-k	0.5220 / 0.4194	0.6771 / 0.5713	0.7720 / 0.6558	0.0597 / 0.0396	22.0006 / 13.4880



¿Qué impacto tienen los **distintos componentes** del modelo?

Se crean **4 modelos alternativos** excluyendo los siguientes factores:

- Síntomas del paciente
- Estructuración causal del problema
- Historial de visitas → equivalente al *single-visit approach*
- Control de interacciones peligrosas

Resultados



ESCUELA DE INGENIERÍA
FACULTAD DE INGENIERÍA

Model	Jaccard	F1	PRAUC	DDI Rate	Avg. # of Drugs
DrugRec (w/o sypt.)	0.5092 ± 0.0044	0.6662 ± 0.0040	0.7612 ± 0.0042	0.0600 ± 0.0009	21.9129 ± 0.1289
DrugRec (w/o \mathcal{L}_{ate})	0.5142 ± 0.0041	0.6710 ± 0.0036	0.7673 ± 0.0041	0.0597 ± 0.0006	21.8849 ± 0.1655
DrugRec (single)	0.5167 ± 0.0044	0.6730 ± 0.0039	0.7667 ± 0.0040	0.0600 ± 0.0006	22.2260 ± 0.1243
DrugRec (w/o sat)	0.5240 ± 0.0034	0.6787 ± 0.0035	0.7674 ± 0.0045	0.0774 ± 0.0008	23.9584 ± 0.2013
DrugRec	0.5220 ± 0.0034	0.6771 ± 0.0031	0.7720 ± 0.0036	0.0597 ± 0.0006	22.0006 ± 0.1604



Como cada modelo individual tiene **rendimiento por debajo** del modelo original, cada componente es influyente en la recomendación final



¿Qué pasa si cambiamos el **valor de k** para DrugRec-k?

k	Jacarrd	F1	PRAUC
0	0.5167	0.6730	0.7667
1	0.5203	0.6764	0.7685
2	0.5220	0.6771	0.7720
3	0.5210	0.6765	0.7711

→ más visitas \neq mejor rendimiento



ESCUELA DE INGENIERÍA
FACULTAD DE INGENIERÍA

Conclusiones y Hallazgos Principales



Conclusiones y Hallazgos Principales



ESCUELA DE INGENIERÍA
FACULTAD DE INGENIERÍA

Se modela un gráfico causal para representar la tarea de recomendar medicamentos, teniendo en cuenta el **sesgo invisible de recomendación**.

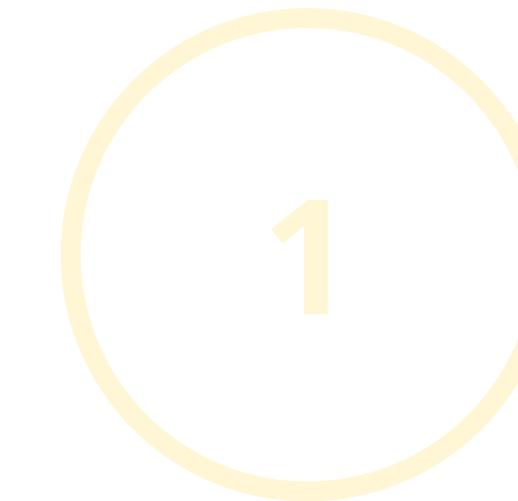


Conclusiones y Hallazgos Principales



ESCUELA DE INGENIERÍA
FACULTAD DE INGENIERÍA

Se logra extender el gráfico causal para el escenario multi-visita, proponiendo dos nuevos modelos.



Conclusiones y Hallazgos Principales



ESCUELA DE INGENIERÍA
FACULTAD DE INGENIERÍA

Se propone el nuevo algoritmo 2-SAT para coordinar multiples medicamentos recomendados.

- 1
- 2
- 3
- 4

Conclusiones y Hallazgos Principales



ESCUELA DE INGENIERÍA
FACULTAD DE INGENIERÍA

Este nuevo método supera significativamente a todos los **baselines** en métricas de eficiencia y controla correctamente interacciones dañinas entre medicamentos.





IIC3633-2024-2 "Sistemas Recomendadores"

 ***Debiased, Longitudinal and Coordinated***
 ***Drug Recommendation***
 ***through Multi-Visit Clinic Records***

Juan José Alonso
Joaquín Domínguez
José Tomás Lledó