

# Detección de señales en FAERS

## Notas introductorias

### Nota importante

**FAERS** (FDA Adverse Event Reporting System) es una base de *reportes espontáneos*. Una **señal** en FAERS **no prueba causalidad**: sugiere una *asociación de reporte* que merece investigación adicional. Las métricas vistas aquí (PRR, ROR) miden **desproporcionalidad en reportes**, no el riesgo real en la población.

## 1. ¿Qué es una “señal” en farmacovigilancia?

### Definición

Una **señal de seguridad** es evidencia estadística (y/o clínica) que sugiere que un **evento adverso** se reporta con **frecuencia inusualmente alta** en presencia de un **fármaco** (o clase de fármacos), comparado con lo esperable bajo un patrón “normal” de reportes.

En un enfoque cuantitativo básico, diremos que hay señal cuando los datos sugieren que el par  $(D, A)$  (fármaco  $D$ , evento  $A$ ) aparece *más de lo esperado* dentro de la base.

## 2. Antes de la estadística: decisiones de modelado (muy importantes)

En FAERS, antes de construir la tabla  $2 \times 2$ , hay decisiones que cambian los conteos.

### 2.1. Unidad de análisis: ¿reporte o caso? (duplicados y seguimientos)

Un mismo caso puede tener **seguimientos** (versiones actualizadas). Si cuentas todo sin control, puedes inflar señales.

### Procedimiento

**Regla práctica:** deduplicar por **caseid** conservando la versión más reciente (o trabajar consistentemente con **primaryid** si tu flujo lo requiere). Lo importante es **ser consistente** y declarar la decisión.

### 2.2. ¿Qué significa “el fármaco está presente”? (rol del fármaco)

Un reporte puede incluir varios fármacos con distintos roles, por ejemplo:

- **PS:** *Primary Suspect* (principal sospechoso),

- **SS:** *Secondary Suspect* (sospechoso secundario),
- **Concomitante:** fármaco presente pero no sospechoso.

#### Nota importante

Para detección de señales, es común hacer el análisis principal con **PS** (más específico) y un análisis de sensibilidad con **PS+SS** (más sensible). Mezclar PS/SS con concomitantes puede introducir confusión por polifarmacia.

### 2.3. Multi-fármaco y multi-evento

Un reporte puede tener:

- **múltiples fármacos**, y
- **múltiples eventos** (reacciones) codificados (p. ej. MedDRA/PT).

Para el par  $(D, A)$ , un reporte cuenta como “ $D$  y  $A$ ” si contiene  $D$  (según tu definición de exposición) y contiene el evento  $A$ .

### 3. La tabla $2 \times 2$ (el núcleo del método)

Para un fármaco  $D$  y un evento  $A$ , definimos los conteos:

	Evento $A$	No $A$
Fármaco $D$	$n_{11}$	$n_{10}$
No $D$	$n_{01}$	$n_{00}$

Interpretación:

- $n_{11}$ : reportes con  $D$  y  $A$ .
- $n_{10}$ : reportes con  $D$  y sin  $A$ .
- $n_{01}$ : reportes sin  $D$  y con  $A$ .
- $n_{00}$ : reportes sin  $D$  y sin  $A$ .

#### 3.1. Intuición: conteo esperado bajo independencia

Sea  $N = n_{11} + n_{10} + n_{01} + n_{00}$ ,  $n_{1+} = n_{11} + n_{10}$  y  $n_{+1} = n_{11} + n_{01}$ . Si  $D$  y  $A$  fueran independientes, el conteo esperado en la celda  $(D, A)$  es

$$E[n_{11}] = \frac{n_{1+} n_{+1}}{N}.$$

#### Nota importante

Comparar  $n_{11}$  vs  $E[n_{11}]$  es una intuición muy útil antes de calcular PRR/ROR.

## 4. Medidas básicas de señal: PRR y ROR

### 4.1. PRR (Proportional Reporting Ratio)

$$PRR = \frac{\frac{n_{11}}{n_{11}+n_{10}}}{\frac{n_{01}}{n_{01}+n_{00}}}.$$

**Lectura:** “proporción de reportes con  $A$  entre los que contienen  $D$ , comparada con la proporción de  $A$  en el resto de reportes”.

### 4.2. ROR (Reporting Odds Ratio)

$$ROR = \frac{n_{11}/n_{10}}{n_{01}/n_{00}} = \frac{n_{11}n_{00}}{n_{10}n_{01}}.$$

**Lectura:** razón de *odds* de reporte del evento  $A$  en presencia de  $D$  frente a ausencia de  $D$ .

#### Nota importante

Si  $PRR > 1$  o  $ROR > 1$ , el evento aparece relativamente más asociado a  $D$  (en reportes). Pero para hablar de señal se necesita también estabilidad estadística (IC) y mínimo conteo.

## 5. Intervalos de confianza (IC) para ROR (y por qué importan)

### 5.1. Error estándar en escala log

Usamos que, aproximadamente,

$$SE(\log(ROR)) \approx \sqrt{\frac{1}{n_{11}} + \frac{1}{n_{10}} + \frac{1}{n_{01}} + \frac{1}{n_{00}}}.$$

Luego, para un 95 % de confianza:

$$IC_{95\%}(ROR) = \exp(\log(ROR) \pm 1,96 SE(\log(ROR))).$$

#### Nota importante

**IC ancho** suele indicar **pocos datos** o celdas pequeñas. Un ROR grande con IC muy ancho es menos confiable que un ROR moderado con IC estrecho.

## 6. Criterios prácticos para priorizar señales (nivel básico)

No existe una regla universal, pero una regla didáctica muy usada para *priorizar* pares  $(D, A)$  es:

- $n_{11} \geq 3$  (o  $\geq 5$ , según el curso y el objetivo),
- $PRR \geq 2$  (opcional, como umbral de fuerza),
- Límite inferior de  $IC_{95\%}(ROR) > 1$  (significancia aproximada),
- persistencia temporal (opcional): la señal aparece en  $\geq 2$  trimestres.

#### Nota importante

Estos umbrales son **convenciones** para balancear sensibilidad vs especificidad. En farmacovigilancia real, la priorización también depende de la gravedad del evento, plausibilidad clínica, subpoblaciones, etc.

## 7. Corrección de Haldane-Anscombe (cuando hay ceros)

### 7.1. El problema

Si alguna celda es 0, el ROR puede volverse 0 o infinito, y  $\log(ROR)$  puede no existir.

### 7.2. La solución

Se ajusta la tabla sumando 0,5 a cada celda:

$$n'_{11} = n_{11} + 0,5, \quad n'_{10} = n_{10} + 0,5, \quad n'_{01} = n_{01} + 0,5, \quad n'_{00} = n_{00} + 0,5.$$

Y se calcula  $ROR$  e IC con  $n'_{ij}$ .

#### Nota importante

La corrección **evita extremos** (0 o  $\infty$ ) y estabiliza el IC, pero introduce un ligero “empuje” hacia 1 cuando los conteos son muy pequeños.

## 8. Sesgos típicos en FAERS (para interpretar resultados)

- **Subreporte:** no todos los eventos se reportan.
- **Notoriedad:** noticias/alertas pueden aumentar reportes de un evento.
- **Confusión por indicación:** la enfermedad tratada puede explicar el evento.
- **Polifarmacia y comorbilidades:** múltiples fármacos y condiciones por caso.
- **Duplicados/seguimientos:** el mismo caso puede contarse varias veces si no se controla.

#### Nota importante

Por estas razones, PRR/ROR son herramientas de **tamizaje** (screening). Las señales deben evaluarse con análisis adicionales (estratificación, temporalidad, plausibilidad clínica, estudios observacionales, etc.).

## 9. Ejemplo guiado (cálculo completo)

### Ejemplo guiado

Supón que para el par  $(D, A)$  obtienes:

$$n_{11} = 12, \quad n_{10} = 88, \quad n_{01} = 30, \quad n_{00} = 870.$$

#### 1) PRR

$$\frac{n_{11}}{n_{11} + n_{10}} = \frac{12}{100} = 0,12, \quad \frac{n_{01}}{n_{01} + n_{00}} = \frac{30}{900} = 0,0333.$$

$$PRR = \frac{0,12}{0,0333} \approx 3,6.$$

#### 2) ROR

$$ROR = \frac{12 \cdot 870}{88 \cdot 30} = \frac{10440}{2640} \approx 3,95.$$

#### 3) IC95 % del ROR

$$SE(\log ROR) \approx \sqrt{\frac{1}{12} + \frac{1}{88} + \frac{1}{30} + \frac{1}{870}} \approx 0,359.$$

$$IC_{95\%}(ROR) = \exp(\log(3,95) \pm 1,96(0,359)) \approx [1,96, 8,00].$$

**Conclusión:** es compatible con señal (fuerte y estadísticamente consistente), siempre recordando que no es causalidad.

## 10. Mini-guía: de datos crudos a $n_{11}, n_{10}, n_{01}, n_{00}$

### Procedimiento

1. Elige el fármaco  $D$  (normalizado) y el evento  $A$  (por ejemplo, PT de MedDRA).
2. Decide la **unidad** (reporte vs caso deduplicado) y el **rol** del fármaco (PS o PS+SS).
3. Para cada reporte, define indicadores:

$$I_D = \mathbf{1}(\text{reporte contiene } D), \quad I_A = \mathbf{1}(\text{reporte contiene } A).$$

4. Cuenta:

$$n_{11} = \#\{I_D = 1, I_A = 1\}, \quad n_{10} = \#\{I_D = 1, I_A = 0\}, \quad n_{01} = \#\{I_D = 0, I_A = 1\}, \quad n_{00} = \#\{I_D = 0, I_A = 0\}.$$

5. Calcula PRR/ROR e IC y aplica criterios de priorización.

## 11. Ejercicios

### Ejercicio 1

Dados  $n_{11} = 4, n_{10} = 196, n_{01} = 40, n_{00} = 760$ , calcula PRR, ROR e interpreta.

## Ejercicio 2

Dados  $n_{11} = 2, n_{10} = 18, n_{01} = 5, n_{00} = 975$ , calcula PRR y ROR. ¿Lo priorizarías si exiges  $n_{11} \geq 3$ ?

## Ejercicio 3 (Haldane)

Dados  $n_{11} = 0, n_{10} = 25, n_{01} = 10, n_{00} = 965$ , aplica corrección de Haldane y calcula *ROR*.

## Ejercicio 4 (intuición)

Para el Ejercicio 1, calcula  $E[n_{11}]$  bajo independencia y compáralo con  $n_{11}$ .