

Taller de Tesis

Melina D'Alessandro

Análisis de drogas y eventos adversos

Introducción

Los diversos productos regulados por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) representan aproximadamente el 25% de la economía de los Estados Unidos, se usan a diario y afectan la salud de muchos millones de personas y animales. Además de alimentos y medicamentos, incluyen, por ejemplo, suplementos nutricionales, alimentos genéticamente modificados, vacunas, corazones artificiales, láseres quirúrgicos, dispositivos utilizados para administrar medicamentos y productos biológicos, terapias genéticas, medicamentos veterinarios, alimentos para mascotas, productos de tabaco y muchos otros. Los eventos adversos asociados con estos productos son responsables de enormes costos de salud pública y financieros. Estos costos relacionados con eventos adversos afectan el desarrollo de productos de atención médica, las primas de seguros de salud y los servicios de atención médica (por ejemplo, hospitalizaciones), todo lo cual conduce a pérdidas sociales a largo plazo, como discapacidad permanente y muerte. (Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ., 2005)

La FDA recopila y mantiene datos que proporcionan información de seguridad para los productos regulados, una gran parte de la información que proporciona son las bases de datos de informes de problemas de seguridad presuntamente asociados con productos comercializados. El número anual de informes recibidos ha aumentado constantemente a lo largo de las décadas debido a factores como el aumento de la población, el número y tipo de productos regulados, la conciencia de la importancia de los informes y la mayor facilidad con la que se pueden enviar informes. Actualmente, la FDA recibe aproximadamente dos millones de informes de eventos adversos, errores de uso y quejas de productos cada año de consumidores, profesionales de la salud, fabricantes y otros. Estos informes se ingresan en varias bases de datos mantenidas por la FDA para análisis posteriores para identificar posibles problemas de seguridad y mejorar la comprensión de esos problemas. (Hesha J Duggirala, 2016)

Objetivos

El objetivo de este trabajo es la identificación de asociaciones estadísticas entre productos y eventos adversos. Una vez definidas las posibles combinaciones de productos y eventos adversos con asociación significativa se intentará crear un algoritmo para predecir el resultado del evento.

Datos

Se cuenta con información del primer trimestre de 2020 de eventos adversos, incluyendo las siguientes bases de datos:

- información demográfica y administrativa y el número de identificación de la imagen del informe inicial (si está disponible);
- información de drogas de los informes de casos;
- información de reacción de los informes;
- información de resultado del paciente de los informes;
- información sobre la fuente de los informes

Esta base contiene información de más de 10 millones de registros evento adverso – droga.

Metodología

Asociación estadística entre productos y eventos adversos

La FDA utiliza *disproportionality methods* para identificar asociaciones estadísticas entre productos y eventos. (Hesha J Duggirala, 2016) Dichos métodos comparan el recuento observado de una combinación de evento de producto con un recuento "esperado". Las asociaciones de productos y eventos adversos inesperadamente altas "señalan" (Waller, 2003) que puede haber una asociación causal entre ellos. Estas asociaciones altas son denominadas como *Disproportionately Reported Combinations (DRCs)*.

Se utiliza la relación de informe proporcional (*proportional reporting ratio* o PRR) como concepto fundamental en muchos de estos métodos de desproporcionalidad. (Waller, 2003) (Finney, 1974) El PRR es el grado de informe desproporcionado de un evento adverso para un producto de interés en comparación con el informe de este mismo evento adverso para todos los demás productos en la base de datos. Por lo tanto, toda la base de datos se utiliza como un recuento de fondo "esperado".

El PRR se basa en un "supuesto de independencia", es decir, que no hay asociación entre productos y eventos mencionados en los informes. Si hay un informe desproporcionado de un evento para un producto en particular, entonces este supuesto de independencia es cuestionable, es decir, puede haber una asociación entre el evento adverso particular y el producto. Tal "asociación" es estadística; por lo tanto, no puede interpretarse como causal o relacionado con el riesgo. (Hesha J Duggirala, 2016)

Este concepto de desproporcionalidad puede mostrarse mediante una tabla de contingencia donde

- "a" son todos los informes de un evento adverso específico ("Evento Y") para el Producto (por ejemplo, un medicamento) X,
- "b" son todos los informes de todos los demás eventos adversos para el Producto X,
- "a + b" son todos los informes para el Producto X,
- "c" son todos los informes de todos los demás productos para el Evento Y,
- "d" son todos los informes de todos los demás productos para todos los demás eventos adversos, y
- "c + d" son todos los informes para todos los demás productos.

	Evento Y	Demás eventos	
Producto X	a	b	a + b
Demás productos	c	d	c + d
	a + c	b + d	Total

Siendo,

$$PRR = \frac{\frac{a}{a+b}}{\frac{c}{c+d}}$$

Si el ratio $\frac{a}{a+b}$ es mayor que $\frac{c}{c+d}$ entonces el Evento Y está reportado desproporcionalmente para el Producto X, utilizando el resto de la base de datos como valores "esperados".

Este factor es la base de los métodos utilizados por la FDA pero no tiene en cuenta eventos con pequeños números observados o esperados de informes del par de interés producto-evento, por lo tanto, se emplean otros métodos estadísticos más avanzados, como el *Multi-Item Gamma Poisson Shrinker* (MGPS) que produce puntajes empíricos de la media geométrica bayesiana (EGBM). (Hesha J Duggirala, 2016)

El cálculo EGBM es conceptualmente similar al del PRR, pero incorpora la "contracción" y la estratificación bayesiana para producir puntajes de desproporcionalidad hacia el nulo, especialmente cuando hay datos limitados y un

pequeño número de casos. Una diferencia importante entre las estimaciones de PRR y EBGM es que, en el caso de PRR, los eventos adversos del producto en cuestión no contribuyen al número de casos "esperados", mientras que todos los eventos adversos del producto contribuyen a la expectativa cuando se usa EBGM. Las modificaciones estadísticas utilizadas en la metodología EBGM disminuyen el efecto de valores de PRR espuriamente altos, reduciendo así el número de señales de seguridad falsas positivas. (Bate, 2009) Por lo tanto, los valores EBGM proporcionan una estimación más estable de la tasa de notificación relativa de un evento para un producto en particular en relación con todos los demás eventos y productos en la base de datos que se analiza. (Szarfman, 2004)

Predicción de resultado del evento

Dado productos y eventos adversos con relación significativa, se analizará la posibilidad de predecir los resultados de los eventos adversos mediante un modelo de árboles. Obteniendo así, la importancia de las variables y de esa forma poder extraer información respecto a que factores determinan los resultados de los eventos adversos.