



Modelación de la ocurrencia de eventos adversos en una unidad de Hemato Oncología Pediátrica

Fabio Nelson Fernández Agudelo

Universidad del Valle
Facultad de Ingeniería
Escuela de Estadística
Santiago de Cali, Colombia
2020

Modelación de la ocurrencia de eventos adversos en una unidad de Hemato Oncología Pediátrica

Fabio Nelson Fernández Agudelo

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de:
Estadístico

Director:
Ph.D. José Rafael Tovar Cuevas

Co-director:
Ph.D. Victor Gonzales Rojas

Universidad Del Valle
Facultad de Ingeniería
Escuela de Estadística
Santiago de Cali, Colombia
2020

Agradecimientos

Primeramente darle gracias infinitas a Dios por el don de la vida, por darme siempre la fortaleza para nunca decaer, por su protección, sabiduría en todos los momentos y por enviarme a sus ángeles y hacer su obra en mi.

A mi madre, mi sobrina y mis hermanos por ser mi inspiración para continuar siempre de pie en la vida, por su paciencia, su infinito amor y sus palabras de aliento en los momentos de flaqueza.

A mis amigos quienes con su apoyo moral e incondicional fueron ese partner para no desfallecer y llevar a feliz termino mis metas.

A mi director de tesis, Dr. Rafael Tovar, quien por su conocimiento, experiencia y disposición me brindó las herramientas necesarias para terminar este trabajo de grado.

A mis profesores de Univalle, mil gracias por compartir sus conocimientos y brindar los instrumentos para ser un profesional.

Y a todas aquellas personas que hicieron parte de este proceso, aportando su granito de arena para este sueño. Mil gracias y Dios los continúe bendiciendo siempre.

Fabio N. Fernández Agudelo

Resumen

La seguridad al paciente debe de ser una prioridad para la atención en salud, en el área clínica los eventos adversos (EA) son efectos que producen alguna lesión o complicación no intencional al paciente. Estos EA son atribuidos a errores humanos y la gran mayoría pueden ser prevenibles. El objetivo de esta investigación es modelar el tiempo transcurrido desde el ingreso hasta la ocurrencia del primer EA (T), el tiempo entre pacientes con EA (K) y la cantidad de EA ocurridos por mes (X), en una unidad de Hemato Oncología Pediátrica. Fue un estudio observacional de cohorte retrospectivo donde se incluyeron 114 pacientes en edad pediátrica (menores de 18 años) y que acudieron a un servicio de Hemato Oncología Pediátrica en del año 2016. Se estimaron los parámetros de interés usando metodologías frecuentista y Bayesiana, esta última haciendo uso de distribuciones a priori informativas y no informativas. En total 44 pacientes presentaron EA en el periodo de estudio, 68.2 % hombres y 31,8 % mujeres) con edad promedio de 8.8 años (Desviación Estándar (DE)= 4.9 años). Por medio de pruebas estadísticas de bondad de ajuste, se encontró que T y K se ajustaron a una distribución exponencial y X a una distribución de Poisson. Las estimaciones clásicas de los parámetros fueron T= 13.8 días [$IC_{95\%}$: 10.4-18.0], K= 7.9 días [$IC_{95\%}$: 5.8-10.3] y X= 4 EA por mes. Las estimaciones Bayesianas no informativas arrojaron un tiempo promedio T de 15.7 días [$RC_{95\%}$: 15.43 -16.03], tiempo promedio K de 9.9 días [$RC_{95\%}$: 9.1 -11.0] y numero esperado de pacientes con al menos un EA por mes X= 3 pacientes [$RC_{95\%}$:1.4 - 2.6; (1, 3)]. Las estimaciones realizadas de T, K y X son de gran utilidad para la planeación de los servicios de salud y la toma de decisiones para seguridad del paciente.

Palabras clave: Eventos adversos, estadística Bayesiana, distribuciones de probabilidad.

Abstract

Patient safety should be a priority for health care, in the clinical area adverse events (AD) are the effects that cause an unintentional injury or complication to the patient. These EAs are attributed to human errors and the vast majority can be preventable. The objective of this investigation is to model the time elapsed from admission to the occurrence of the first EA (T), the time between patients with AS (K) and the amount of EA occurred per month (X), in a Hemato Oncology unit Pediatric It was an observational retrospective cohort study that included 114 pediatric patients (under 18 years old) and who attended a Pediatric Oncology Hemato service in 2016. The parameters of interest were estimated using frequent and Bayesian methodologies. the last one using a priori informative and non-informative distributions. In total 44 patients considered EA in the study period, (68.2 % men and 31.8 % female) and with an average age of 8.8 years (Standard Deviation (SD) to 4.9 years). Through statistical tests of goodness-of-fit, T and K were found to fit an exponential distribution and X to a Poisson distribution. The classic estimates of these parameters were T= 13.8 days [$IC_{95\%}$: 10.4-18.0], K= 7.9 days [$IC_{95\%}$: 5.8-10.3] and X= 4 EA per month. Non-informative Baye-

sian estimates yielded an average T time of 15.7 days [$RC_{95\%}$: 15.43 -16.03], average K time of 9.9 days [$RC_{95\%}$: 9.1 -11.0] and expected number of patients with at least one EA per month X 3 patients [$RC_{95\%}$:2.5 - 4.6]. Estimates of T, K and X are very useful for health service planning and patient safety decision-making.

Keywords: Adverse events, Bayesian statistics, probability distributions

Contenido

Resumen	IV
Lista de Figuras	IX
Lista de Tablas	x
1 Introducción	2
2 Planteamiento del problema	4
2.1 Problema Contextual	4
2.2 Problema Estadístico	4
3 Objetivos	6
3.1 Objetivo general	6
3.2 Objetivos específicos	6
4 Justificación	7
5 Antecedentes	8
6 Marco Teórico	11
6.1 Marco Conceptual	11
6.1.1 Cáncer	11
6.1.2 Cáncer de tipo leucemia	12
6.1.3 Trasplante de Médula Ósea	12
6.1.4 Evento adverso	13
6.2 Marco Teórico Estadístico	14
6.2.1 Distribución de probabilidad	14
6.2.2 Distribución Exponencial	14
6.2.3 Distribución de Poisson	15
6.2.4 Distribución Gamma	15
6.2.5 Pruebas de Bondad de Ajuste.	16
6.2.6 Enfoque Bayesiano	18

7 Metodología	20
7.1 Modelo Estadístico	22
7.2 Distribuciones a posteriori	23
7.2.1 Variables T y K (Distribución exponencial)	23
7.2.2 Variable X (distribución Poisson)	24
7.2.3 Construcción de las distribuciones a priori informativas	25
8 Resultados	27
8.1 Análisis descriptivo	27
8.1.1 Características sociodemograficas y clínicas	27
8.1.2 Estadísticos descriptivos de las variables T, K y X	33
8.2 Estimación Bayesiana a partir de distribuciones a priori no informativas . . .	35
8.2.1 Variable respuesta: Tiempo hasta el primer evento adverso (T)	35
8.2.2 Variable respuesta: Tiempo entre eventos (K)	36
8.2.3 Número de niños con al menos un EA por mes (X)	37
8.3 Estimación Bayesiana a partir de distribuciones a priori informativas	38
8.3.1 Variable respuesta: Tiempo hasta el primer evento adverso (T) usando a priori informativa.	39
8.3.2 Variable respuesta: Tiempo desde que a un paciente le ocurre un EA hasta que el siguiente paciente le ocurra su primer EA (K) usando a priori informativa.	40
8.3.3 Variable respuesta: Cantidad de EAs por mes (X) usando a priori informativa.	41
8.4 Estimación Bayesiana a partir de distribuciones a priori no informativas en pacientes con TMO.	42
8.4.1 Variable respuesta: Tiempo entre eventos (K) en pacientes con TMO	43
8.4.2 Número de pacientes con TMO y con al menos un EA (X)	44
8.5 Estimación Bayesiana a partir de distribuciones a priori informativas en pacientes con TMO	45
8.5.1 Variable respuesta: Tiempo hasta el primer evento adverso (T) en pacientes con TMO, usando a priori informativa.	46
8.5.2 Variable respuesta: Tiempo desde que a un paciente con TMO le ocurre un EA hasta que el siguiente paciente con TMO le ocurra su primer EA (K) usando a priori informativa.	47
8.5.3 Variable respuesta: Cantidad de EAs por mes (X) en pacientes con TMO, usando a priori informativa.	48
8.6 Estimación Bayesiana a partir de distribuciones a priori no informativas en pacientes sin TMO.	49
8.6.1 Variable respuesta: Tiempo entre eventos (K) en pacientes con TMO	50
8.6.2 Número de pacientes con TMO y con al menos un EA por mes (X) .	51

8.7	Estimación Bayesiana a partir de distribuciones a priori informativas en pacientes sin TMO	52
8.7.1	Variable respuesta: Tiempo hasta el primer evento adverso (T) en pacientes sin TMO, usando a priori informativa.	52
8.7.2	Variable respuesta: Tiempo desde que a un paciente sin TMO le ocurre un EA hasta que el siguiente paciente sin TMO le ocurra su primer EA (K) usando a priori informativa.	54
8.7.3	Variable respuesta: Cantidad de EAs por mes (X) en pacientes sin TMO, usando a priori informativa.	55
8.8	Resumen estimaciones clásicas y Bayesianas	55
9	Conclusiones	57
10	Recomendaciones	59
	Bibliografía	60

Lista de Figuras

8-1	Distribución del tiempo hasta la ocurrencia del primer EA (T) y tiempo entre eventos (K) según el sitio de ocurrencia del EA.	32
8-2	Bondad y ajuste variable T.	34
8-3	Bondad y ajuste variable K	34
8-4	Bondad y ajuste variable X	35

Lista de Tablas

7-1	Listado de variables	21
8-1	Clasificación del paciente según suceso.	27
8-2	Características sociodemográficas de los niños en estudio	28
8-3	Sitio de ocurrencia del EA.	31
8-4	Distribución de casos de pacientes con al menos un EA durante el período de estudio, clasificando según la presencia de TMO	32
8-5	Estadísticas descriptivas de las variables en estudio.	33
8-6	Resumen de las estimaciones clásicas y Bayesianas para T, K y X, en pacientes con y sin TMO. Los datos presentados corresponden al promedio y el intervalo de confianza o región de credibilidad del 95 %	56

Declaración

Me permito afirmar que he realizado la presente tesis de manera autónoma y con la única ayuda de los medios permitidos y no diferentes a los mencionados en la propia tesis.

Todos los pasajes que se han tomado de manera textual o figurativa de textos publicados y no publicados los he reconocido en el presente trabajo. Ninguna parte del presente trabajo se ha empleado en ningún otro tipo de tesis.

Santiago de Cali, Valle del Cauca, Colombia, 12 de febrero de 2020.

Fabio Nelson Fernández Agudelo.

1 Introducción

Un evento adverso (EA) es definido como un accidente imprevisto e inesperado que causa prolongación de la estancia, lesión/incapacidad o incluso la muerte, que se deriva de la atención en salud y no de la enfermedad base del paciente (Aranaz et al., 2011).

En este trabajo se estudian los eventos adversos (EAs), los cuales están catalogados como un problema de seguridad en salud y ocurren luego de la realización de un procedimiento médico. Desde el año 2002, la OMS (Organización Mundial de la Salud) adelanta estudios sobre la seguridad del paciente, siendo un proyecto importante el estudio “To Err is Human: building a Safer Health System”, donde se concluyó que los EAs son atribuidos a errores humanos (Donaldson et al., 2000).

La unidad de Hemato Oncología Pediátrica de un centro médico de nivel IV replicó el estudio IBEAS, el cual es un proyecto dirigido por el Ministerio de Sanidad y Política Social de España y la Organización Mundial de la Salud en colaboración con los Ministerios de Perú, Argentina, Colombia, Costa Rica, y México y gestionado por la Organización Panamericana de la Salud, midiendo la prevalencia de los eventos adversos, a partir de ello este estudio se centra en modelar la ocurrencia de los EAs pero específicamente calculando los tiempos desde que el paciente ingresa a la clínica, hasta la ocurrencia del primer evento adverso y el tiempo que transcurre desde que un paciente hace el primer evento hasta que el siguiente paciente también haga su primer evento adverso. En la literatura no se encontró evidencia de estudios en los que se trate de modelar los tiempos de ocurrencia de los EAs.

La atención sanitaria en el área de Hemato Oncología pediátrica forma parte de un sistema complejo en donde interactúan la experiencia de los profesionales y el trabajo en equipo, con las características clínicas de los pacientes, sus comorbilidades y los factores de riesgo intrínsecos y extrínsecos que pueden contribuir al desenlace final. Es necesaria la implementación de un programa de Seguridad del Paciente, que evalúe la situación actual de las unidades de salud que tienen a su cargo el tratamiento de los niños con enfermedades Hemato-Oncológicas y garantice la calidad de la atención prestada a estos niños

El impacto social y económico de los EAs relacionados con el cuidado de la salud, hasta hace poco considerado una epidemia silenciosa, constituye ahora un problema de gran magnitud que debe estudiarse. Se han hecho avances significativos en la comprensión de los problemas

de Seguridad del Paciente y en el desarrollo de intervenciones enfocadas a mejorarla en el cuidado médico en adultos, sin embargo los conocimientos al respecto son limitados en la edad pediátrica.

En este estudio, se propuso modelar la ocurrencia de eventos adversos desde el enfoque estadístico clásico y Bayesiano usando las distribuciones de probabilidad Exponencial y Poisson. Se modeló el tiempo que transcurre desde que el paciente ingresa a la clínica hasta la ocurrencia del primer EA (**T**), el tiempo que transcurre desde que el primer paciente hace su evento adverso hasta el siguiente paciente también con su primer evento adverso (**K**) y el número de EAs ocurridos por mes (**X**).

La información generada en el presente estudio, será de gran utilidad para la implementación de programas dirigidos a la seguridad del paciente, fomentar prácticas seguras y así poder mitigar la frecuencia de ocurrencia de los EAs.

2 Planteamiento del problema

2.1. Problema Contextual

Según la Sociedad Americana de Cancerología, la leucemia es el tipo de cáncer más común en niños y adolescentes, pues representa 1 de cada 3 cánceres, sin embargo, la leucemia en niños es una enfermedad poco frecuente (Torres Márquez et al., 2010). La gran mayoría de casos son leucemia de tipo mieloide aguda, la cual abarca alrededor de 3 de cada 4 casos y es más frecuente en niños desde los 2 años hasta la adolescencia sin discriminar por etnia ni sexo. Este tipo de leucemia ocurre por factores genéticos, aunque algunos estudios, como el de Gutierrez et al. (1993) han hallado asociación con exposición a productos químicos tales como insecticidas y fertilizantes y también a los factores a los que la madre estuvo expuesta durante el embarazo (rayos x o abortos previos).

De acuerdo con la Organización Panamericana de la Salud (OPS), la probabilidad de sobrevivir en pacientes con leucemia es más baja para niños que viven en entornos de bajos recursos, donde aproximadamente uno de cada dos niños fallecen por esta enfermedad en América (OPS, 2016).

El principal problema que se desea abordar es que la institución de salud de nivel IV de la ciudad de Santiago de Cali no cuenta con información acerca de los tiempos descritos anteriormente para la estimación de las variables T, K y X en pacientes pediátricos diagnosticados con cáncer de tipo leucemia. Esta información es relevante para tomar decisiones internas y ofrecer a los pacientes una mejor calidad en la atención en salud. Se cuenta con información adicional e importante de variables propias de los pacientes, tales como haber tenido trasplante de médula ósea (TMO) (esta variable es importante y hace más susceptible al paciente para la ocurrencia del EA), sexo, fechas de ingreso y ocurrencia del evento, las cuales fueron usadas para poder realizar la modelación de los tiempos de ocurrencia de los EAs.

2.2. Problema Estadístico

Los estudios que se han realizado a nivel mundial han abordado la estimación de prevalencias e incidencias de EAs, pero no se ha hecho énfasis en el modelamiento estadístico de los

tiempos de ocurrencia de dichos EAs.

En este estudio se modeló el tiempo desde que un paciente ingresa a la clínica hasta la ocurrencia de un evento adverso (T), el tiempo entre dos eventos específicos (K) y el número de eventos por mes (X). Estas características pueden ser asumidas como variables aleatorias y por su naturaleza pueden clasificarse como variables aleatorias continuas (T, K) o discretas (X). Por su asimetría, las variables pueden tener distribución Exponencial o Gamma si la variable aleatoria es continua o Poisson si es discreta (Mendenhall et al., 1994).

Considerando que para la modelación de los tiempos se cuenta con una muestra pequeña (44 niños que tuvieron EA de los 114 que visitaron la clínica en el 2016) y para obtener estimaciones mas ricas en información, haciendo inferencias sobre lo desconocido, incorporando datos conocidos dentro de la estimación de los parámetros dados inicialmente, es recomendable la aplicación de métodos Bayesianos, así se obtendrán mejores predicciones de los datos y técnicas de remuestreo para dar estimaciones mas robustas y aproximaciones mas precisas mediante la distribución empírica de valores obtenidos.

El estudio de los tiempos de ocurrencia permite mejorar la asistencia médica en las instituciones hospitalarias, lo que da origen a la pregunta de investigación ¿Cuál es el comportamiento de los tiempos entre eventos adversos en niños menores de 18 años hospitalizados en una clínica de Hemato Oncología Pediátrica?

3 Objetivos

3.1. Objetivo general

Modelar la ocurrencia de eventos adversos en el servicio de Hemato Oncología pediátrica de una clínica de nivel IV en la ciudad de Santiago de Cali.

3.2. Objetivos específicos

- Modelar el número de eventos adversos ocurridos por mes (X) en el servicio Hemato Oncología pediátrica en una clínica de nivel IV en la ciudad de Santiago de Cali.
- Modelar el tiempo desde el ingreso hasta la ocurrencia del primer EA (T) y el tiempo entre ocurrencias (K) de eventos adversos en el servicio Hemato Oncología pediátrica en una clínica de nivel IV de la ciudad de Santiago de Cali Valle.
- Estimar el número esperado de ocurrencias por periodo y el tiempo esperado entre ocurrencias utilizando métodos propios de los dos paradigmas de la estadística (métodos clásico y Bayesiano)

4 Justificación

El impacto social y económico de los EAs relacionados con el cuidado de la salud, hasta hace poco considerado una epidemia silenciosa, constituye ahora un problema de gran magnitud que debe estudiarse. Se han hecho avances significativos en la comprensión de los problemas de seguridad del paciente y en el desarrollo de intervenciones enfocadas a mejorarla en el cuidado médico en adultos, sin embargo los conocimientos al respecto son limitados para la edad pediátrica.

Es vital estudiar de fondo las incidencias, prevalencias y tiempos de ocurrencias de los EAs, permitiendo consigo visibilizar dicha problemática y crear prácticas más adecuadas que permitan garantizar la calidad en la atención del paciente y mejorar los sistemas de salud. Es por ello que surge la necesidad de realizar el estudio basado en la modelación de dichos tiempos por medio de metodologías estadísticas clásicas y bayesianas. Por medio de la estadística clásica, se busca una parte de la información contenida en los datos y posteriormente usar métodos bayesianos, para luego comparar las estimaciones.

5 Antecedentes

Los EAs son un tema preocupante en la salud, pues estos son atribuidos en gran parte a errores humanos tales como la mala medicación, la higiene y la seguridad de los equipos usados en procedimientos clínicos, entre otros. La OMS adelanta campañas a nivel mundial de higiene y seguridad del paciente para reducir esta problemática.

Dos estudios de la OMS realizados en Estados Unidos Colorado y Utah y, el otro en Nueva York denominado “To Err is Human: building a Safer Health System en el año 2000 muestran las altas cifras de muertes por eventos adversos. Entre 44 mil y 98 mil personas mueren al año a causa de EAs, incluso se afirma que los EAs causan más muertes al año que los accidentes automovilísticos, cáncer de mama o VIH/Sida (Donaldson et al., 2000).

Basados en este estudio de la OMS nace el Estudio Nacional de Efectos Adversos ligados a la Hospitalización ENEAS publicado en febrero de 2003 y que fue realizado en España, donde lo que se pretende medir es la incidencia de efectos adversos en personas hospitalizadas, aplicando el cuestionario de guía cribado que fue desarrollado para tal fin y que consta de 36 factores de riesgo, fueron seleccionados aquellos que cumplían con al menos 19 criterios. Del total de pacientes (5.624) el 32 % tenían efectos adversos (1.755), de los cuales descartaron los falsos positivos y las incidencias (670) para un total de 1.085 pacientes con eventos adversos. El 37,4 % de los EAs estaban relacionados con la medicación, las infecciones nosocomiales de cualquier tipo representaron el 25,3 % del total de los EAs y un 25,0 % estaban relacionados con problemas técnicos durante un procedimiento (Aranaz et al., 2005).

Posteriormente nace el estudio multicéntrico de prevalencia de efectos adversos en hospitales de latinoamerica IBEAS (2011), proyecto desarrollado en colaboración con la OMS y la OPS relacionados con la asistencia hospitalaria en 5 países latinoamericanos, donde participaron Argentina, Colombia, Costa Rica, México y Perú. En este estudio se incluyeron pacientes hospitalizados con una estancia mínima de 15 días, de todas las edades y tomando como base nuevamente la guía cribado desarrollada para el estudio ENEAS. De los 11.546 pacientes en los 5 países, el 6.58 % (1.754) presentaron algún evento adverso, la prevalencia estimada en este estudio fue del 10.5 %. En este tipo de estudio (multicentrico) hubo mayores complicaciones ya que las capacitaciones del personal y la forma de tomar la guía cribado fueron diferentes, además de las complejidades del nivel de atención de los hospitales, pues pedían complejidad media pero en realidad fueron pacientes remitidos de centros asistenciales más

pequeños. Hubo países donde los eventos adversos ocurrieron más en pediatría que en otras unidades, sin embargo el patrón de los tipos de EAs hallado en cada país puede depender de los hospitales escogidos en el muestreo. De hecho, hubo muchas diferencias en la proporción de úlceras por presión en cada país. Este EA, por ejemplo, estaba asociado en gran medida a las comorbilidades de los pacientes (dependencia, estado nutricional), a la estancia hospitalaria y a la necesidad de permanecer encamados (Aranaz et al., 2011).

El Canadian Paediatric Adverse Events Study, publicado en 2012, realizado en 3669 niños hospitalizados, reveló que la tasa de eventos adversos fue 9.2 %. Los eventos adversos fueron más frecuentes en centros pediátricos académicos que en los hospitales públicos. La incidencia de eventos adversos prevenibles no fue significativamente diferente entre los tipos de hospital, pero los eventos adversos no prevenibles fueron más frecuentes en centros pediátricos académicos. Los eventos quirúrgicos predominaron, mientras que los relacionados con error diagnóstico fueron menores (Matlow et al., 2012).

Hay pocos estudios en niños que evalúan el error y el daño en pacientes ambulatorios. El estudio de McPhillips et al. (2005) tenía como objetivo determinar la prevalencia de posibles errores de dosificación de medicamentos dispensados a niños, utilizaron datos automatizados de farmacias de 3 organizaciones de mantenimiento de la salud, seleccionaron al azar 120 niños con una nueva receta de dispensación para cada medicamento de interés, al final contaron con 1933 sujetos de estudio. Los errores se definieron como sobredosis potenciales o subdosis potenciales. Aproximadamente el 15 % de los niños recibieron un medicamento con un posible error de dosificación: el 8 % eran sobredosis potenciales y el 7 % eran subdosis potenciales. Entre los niños que pesaban menos de 35 kg, solo el 67 % de las dosis se dispensaron dentro de los rangos de dosificación recomendados, y más del 1 % se dispensaron a más del doble de la dosis máxima recomendada. Los analgésicos tenían más probabilidades de sufrir una sobredosis (15 %), mientras que los antiepilépticos tenían una posible sobredosis (20 %). Concluyendo que los posibles errores de dosificación de medicamentos ocurren con frecuencia en pediatría ambulatoria. Se necesitan estudios sobre el impacto clínico de estos posibles errores y estrategias efectivas de prevención de errores.

Los métodos Bayesianos han tomado mayor relevancia desde finales del siglo XX, y actualmente son muy usados en la investigación cuantitativa con amplias aplicaciones epidemiológicas, médicas y de salud pública (Lawson, 2013). Por ejemplo, se han usado modelos de regresión jerárquicos Bayesianos Poisson para investigar las dinámicas espacio-temporales de la leishmaniasis cutánea zoonótica en la región central de Túnez (África) durante el periodo 1999-2004 (Salah et al., 2007). La variable respuesta fue el logaritmo del número de casos de leishmaniasis y las variables independientes fueron un índice de la zona (urbano/rural), densidad poblacional y habitantes por hogar. Aquí se asumió que el número de casos observados por sector tenía una distribución de Poisson.

En Colombia Urdinola and Velasco (2017) propusieron métodos espaciales Bayesianos para identificar subregistros en la mortalidad por homicidios en municipios pequeños del país. También fue asumido que el número de casos de homicidios en cada municipio tenía una distribución de Poisson.

En el departamento de Antioquia, Caicedo et al. (2016) analizaron la tendencia de la mortalidad por causas externas, a nivel de municipios y su asociación con condiciones socio-económicas durante el periodo 2000 al 2010. Aquí también se analizó el conteo de muertes por causas externas por municipio que fue asumido distribuirse Poisson, y además el modelo de regresión incluyó dos variables socio-económicas que posiblemente explican la variación espacial de la mortalidad, ellas fueron el índice de necesidades básicas insatisfechas y el índice de desarrollo humano municipal.

6 Marco Teórico

En la primera parte se tiene el marco conceptual, en el cual se incluyen definiciones importantes sobre el cáncer de tipo leucemia y en que consiste el trasplante de medula ósea. En la segunda parte se presenta y por último lo referente al análisis bayesiano, conceptos y definiciones sobre los temas tratados para la parte estadística.

6.1. Marco Conceptual

6.1.1. Cáncer

Según Saslow et al. (2007) define el cáncer como el desorden que sufren algunas células del cuerpo, volviéndose anormales, estas comienzan a crecer descontroladamente, sobrepasando las células normales y dificultando así que el cuerpo funcione correctamente. Hay varios tipos de cáncer y cada una de ellas tiene similitudes aunque tienen diferente forma de crecer y propagarse.

Las células del cuerpo tienen diferentes funciones, cada una de ellas con diferente comportamiento dependiendo de su función. Cuando las células se desgastan mucho estas mueren para dar paso a nuevas células que reemplazan las muertas. Cuando las células nuevas comienzan a crecer descontroladamente originan el cáncer, estas crecen y forman nuevas células que poco a poco van desplazando a las células normales y causan problemas en el área donde se formó este crecimiento descontrolado, es ahí donde se forma una masa de tejido anormal llamada neoplasia o tumor (Saslow et al., 2007).

Las células anormales pueden, por ejemplo haber crecido y haberse formado en los huesos, ellas tienen ciertas características, pero no necesariamente causaron cáncer de huesos. Estas células pueden emigrar a otros lugares del cuerpo formando tumores cancerígenos, por ejemplo las células anormales pueden desplazarse desde los huesos (donde se formaron) hasta el hígado, aun así, las células que se formaron en los huesos y emigraron al hígado siguen teniendo las características de los huesos, esto es llamado metástasis.

6.1.2. Cáncer de tipo leucemia

El cáncer en la sangre, mejor llamado Leucemia, no forma tumores, en este caso afecta los tejidos que forman la sangre en el organismo, incluso la médula ósea y el sistema linfático. La médula ósea es la encargada de producir glóbulos blancos, estos se dividen cuando el cuerpo los necesita, por ejemplo al contraer una infección, los glóbulos blancos son capaces de combatirla. Cuando una persona tiene leucemia, la médula ósea produce glóbulos blancos anormales, los cuales crecen y se dividen con mayor rapidez (comportamiento anormal). Con el tiempo las células anormales, que no envejecen, van desplazando a las células sanas, haciendo así que disminuyan la cantidad de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas sanas.

Hay varios tipos de leucemia, siendo la leucemia linfoblástica aguda, la que más afecta a la población pediátrica, según Atienza (2016), esta constituye el 80% de todas las leucemias agudas en la edad pediátrica y se ha incrementado notablemente en las últimas décadas.

Hay varias etapas de la leucemia y pueden ser determinadas a través de exámenes médicos. Para ello también existen varias formas de combatir esta anomalía y es a través de tratamientos efectivos como:

- Quimioterapia.
- Radioterapia.
- Terapia dirigida.
- Trasplante de células madre (TMO)

En todos los casos los pacientes deben ser tratados por especialistas pediátricos (Pizzo and Poplack, 1997). Existiendo una alta probabilidad de que el paciente pediátrico se recupere de esta afección, pero es importante que el paciente luego de su tratamiento debe de estar en observación constante, ya que este podría repetirse en algún momento de su vida.

6.1.3. Trasplante de Médula Ósea

El trasplante de célula madre, o también llamado trasplante de médula ósea (TMO), es el proceso que se realiza con el fin de combatir algún tipo de cáncer, en especial el cáncer de tipo leucemia. Anteriormente era llamado trasplante de médula ósea porque la célula se obtenía directamente de la médula ósea, pero ahora es bien llamado trasplante de célula madre precisamente por ser tomada una célula madre directamente de la sangre y no necesariamente de la médula ósea. Al realizar el trasplante de célula madre, esta proporciona nuevas células madre las cuales son capaces de producir nuevas células sanguíneas sanas.

Hay varias formas de obtener estas células madres; por medio de un donante familiar compatible a través de la médula ósea, por medio del cordón umbilical, entre otras. Los médicos especialistas brindan información suficiente acerca de cuál es la mejor, dependiendo del paciente que va a recibirla y dependiendo de la fase en que se encuentre la leucemia.

6.1.4. Evento adverso

El EA es definido como aquella situación que termina en daño no intencional al paciente como consecuencia del cuidado proveniente o con ocasión de este, más que como consecuencia de la enfermedad base y que puede conducir a la muerte, incapacidad o deterioro en el estado de salud del paciente, prolongación del tiempo de estancia hospitalaria e incremento de costos de no-calidad (Rodríguez Rey, 2014).

Los eventos adversos son la mayoría de las veces, el resultado de una cadena de acontecimientos. Para que ocurran debe existir una relación entre una serie de eventos desfavorables y deficiencias que conduzcan a un daño en el paciente. Se considera que los eventos adversos son la consecuencia de un proceso que puede tener una o múltiples causas que han superado las barreras del sistema y en las que pueden haber influido factores humanos, técnicos o de otro tipo, como los relacionados con el Sistema de Salud.

La OMS estima que alrededor del 10 % de los pacientes hospitalizados sufren eventos adversos, de los cuales aproximadamente la mitad pueden ser evitables (Ramos Domínguez, 2005). Por lo tanto es necesario implementar mecanismos que permitan identificar los errores humanos y fallos del sistema, realizar cambios en la cultura de seguridad que hagan posible cambiar a un carácter preventivo en la identificación de los eventos adversos, desarrollar programas de gestión de riesgos e incluir la tecnología necesaria para detectar los problemas e implementar soluciones.

Las organizaciones internacionales han desarrollado iniciativas para apoyar estrategias que contribuyan a la mejora de la Seguridad de los Pacientes en todo el mundo. La OMS en su 55a. Asamblea Mundial (Ginebra 2002), reconoció la necesidad de promover la Seguridad del Paciente como principio fundamental en todos los sistemas de salud y creó en 2004, una Alianza Mundial para la Seguridad del Paciente cuyo objetivo principal es facilitar el establecimiento y el fortalecimiento de los programas de Seguridad en los estados miembros, mediante la identificación de las prioridades de cada país.

El error médico, definido como “la falla de un plan de acción para llegar a su fin como estaba propuesto, o el uso de un plan equivocado para lograr un objetivo” (Rozich et al., 2003), a menudo es interceptado por el sistema de salud antes de que llegue al paciente.

6.2. Marco Teórico Estadístico

6.2.1. Distribución de probabilidad

Una distribución de probabilidad es un modelo teórico que trata de explicar el comportamiento de un fenómeno real. Actúa como una función que asigna a cada suceso, cuantificado mediante una variable aleatoria, una probabilidad correspondiente (Checa, 1998).

El uso en este caso de la distribución de probabilidad, es ajustar distribuciones a conjuntos de datos para describir el comportamiento de estos mediante cada una de las variables aleatorias que se abordaron en este documento. En este caso tenemos la distribución de las variables T y K donde cada una de ellas corresponde a los tiempos que se analizaron y X que corresponde al número de casos por mes, serán visualizados en la parte de la metodología.

6.2.2. Distribución Exponencial

Una variable aleatoria continua T tiene distribución exponencial con parámetro λ , si su función de distribución acumulada está dada por (Ross, 2010):

$$F_T(t) = P(T \leq t) = 1 - e^{-\lambda t}, \quad \text{para } t \geq 0 \quad (6-1)$$

Equivalentemente, T tiene función de densidad $f_T(t)$ dada por

$$f_T(t) = \begin{cases} \lambda e^{-\lambda t} & \text{para } t \geq 0 \\ 0 & \text{para } t < 0 \end{cases} \quad (6-2)$$

Esta distribución tiene el siguiente valor esperado:

$$E[T] = \int_{-\infty}^{\infty} t f_T(t) dt = \int_0^{\infty} t \lambda e^{-\lambda t} dt = \frac{1}{\lambda} \quad (6-3)$$

De manera similar, se puede calcular $E[T^2]$ integrando por partes:

$$E[T^2] = \int_{-\infty}^{\infty} t^2 f_T(t) dt = \int_0^{\infty} t^2 \lambda e^{-\lambda t} dt = \frac{2}{\lambda^2} \quad (6-4)$$

Por lo tanto, la varianza de T es:

$$Var[T] = E[T^2] - (E[T])^2 = \frac{1}{\lambda^2} \quad (6-5)$$

6.2.3. Distribución de Poisson

Una variable aleatoria discreta X tiene distribución de Poisson de parámetro $\lambda > 0$ (donde λ es el promedio de eventos por unidad de tiempo o espacio) si toma valores en el conjunto $\{0, 1, 2, \dots\}$, con probabilidad dada por (Ross, 2010):

$$P(X = x) = e^{-\lambda} \frac{\lambda^x}{x!} \quad \text{para} \quad x = 0, 1, 2, \dots \quad (6-6)$$

El valor esperado de la distribución de Poisson se obtiene como:

$$E[X] = \sum_{x=0}^{\infty} xp(x) \quad (6-7)$$

donde x son los valores que toma la variable (0,1,2...) y $p(x)$ es la distribución de probabilidad descrita previamente.

$$E[X] = \sum_{x=0}^{\infty} \frac{xe^{-\lambda}\lambda^x}{x!} = \sum_{x=1}^{\infty} \frac{e^{-\lambda}\lambda^x}{(x-1)!} = \lambda e^{-\lambda} \sum_{x=1}^{\infty} \frac{\lambda^{x-1}}{(x-1)!} = \lambda e^{-\lambda} \sum_{x=0}^{\infty} \frac{\lambda^x}{x!} = \lambda e^{-\lambda} e^{\lambda} = \lambda \quad (6-8)$$

La distribución Poisson se caracteriza porque $E[X] = Var[X] = \lambda$.

6.2.4. Distribución Gamma

Se le conoce, también, como una generalización de la distribución exponencial, es una distribución de probabilidad continua adecuada para modelizar el comportamiento de variables aleatorias con asimetría positiva y/o los experimentos en donde está involucrado el tiempo (Arroyo et al., 2014).

La distribución Gamma, con parámetros α y β es una distribución de probabilidad cuya función de densidad esta dada por:

$$f_x(x_i|\alpha, \beta) = \frac{(\beta x)^{\alpha-1}}{\Gamma(\alpha)} \beta e^{-\beta x} \quad ; x > 0 \quad ; \alpha > 0 \quad ; \beta > 0 \quad (6-9)$$

Los valores de la esperanza $E[X]$ y varianza $\text{Var}[X]$, se determinan mediante:

$$E[X] = \alpha/\beta$$

$$\text{Var}[X] = \alpha/\beta^2$$

6.2.5. Pruebas de Bondad de Ajuste.

A menudo nos encontramos variables cuyo comportamiento es aleatorio, normalmente estas variables pueden ser modeladas por medio de un modelo estocástico (no se pueden predecir) y requieren de un tratamiento estadístico especial, el cual es realizado por un modelo teórico de distribución de probabilidad y es donde la herramienta de las pruebas de bondad de ajuste entran a jugar un papel importante para determinar el comportamiento del conjunto de datos y a que distribución se ajustan mejor.

Las pruebas de bondad de ajuste tratan de verificar si el conjunto de datos se puede ajustar o afirmar que proviene de una determinada distribución y miden, como el nombre lo indica, el grado de ajuste que existe entre la distribución obtenida a partir de la muestra y la distribución teórica que se supone debe seguir esa muestra (García Cueto et al., 1998).

En este estudio se usaran las pruebas de bondad de ajuste como la Chi-Cuadrado y la Kolmogorov-Smirnov que van a determinar la distribución de los datos del estudio. Se usaran estas dos pruebas debido a la naturaleza de los datos (datos continuos y discretos).

Chi-cuadrado

Una prueba Chi-cuadrado es una prueba de hipótesis que compara la distribución observada de los datos con una distribución esperada (Silvente and Hurtado, 2012).

$$\chi_c^2 = \sum_{i=1}^k \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i} \quad (6-10)$$

Donde:

c = Grados de libertad.

O_i = Valor observado en la i -ésima clase.

E_i = Valor esperado en la i -ésima clase.

Existen la prueba de bondad de ajuste Chi-cuadrado y la prueba de asociación e independencia, en este estudio se utilizó la prueba de bondad de ajuste de Chi-cuadrado para probar qué tan bien la muestra de los datos se ajusta a una distribución teórica. En este caso, el estadístico de Chi-cuadrado cuantifica qué tanto varía la distribución observada de los conteos con respecto a la distribución hipotética.

Ahora, se tiene una población aleatoria de tamaño n , con distribución de probabilidad desconocida. Esta población con n observaciones puede ser distribuida en K intervalos de clase y se podrían representar por medio de histogramas, estas pruebas pueden ser utilizadas en distribuciones continuas o discretas.

Prueba Kolmogorov-Smirnov

La prueba de Kolmogorov, para el análisis de una muestra, es un procedimiento de bondad de ajuste, es decir, permite la medición del grado de concordancia existente entre la distribución de un conjunto de datos y una distribución teórica específica. El objetivo de esta prueba de bondad de ajuste es señalar y determinar si los datos estudiados o mediciones muestrales provienen de una población que tiene una distribución teórica determinada. La prueba de Kolmogorov es una prueba no paramétrica que se emplea para probar el grado de concordancia entre la distribución de datos empíricos de la muestra y alguna distribución teórica específica (Pedrosa et al., 2015).

Esta prueba debe de ser utilizada únicamente en variables aleatorias continuas y el procedimiento que se desarrolla es que se compara la función de densidad acumulada de la distribución teórica ($F_0(X)$) propuesta con la correspondiente gráfica de la función empírica ($S_N(X)$). Es decir, para cualquier valor específico x , el valor $F_0(X)$ es la proporción de datos menores que x (Massey Jr, 1951).

El estadístico de prueba es:

$$d = \text{máximo} | F_0(X) - S_N(X) |$$

Si entre estas hay un acercamiento se puede decir que existe una alta probabilidad de que esta distribución se ajusta a los datos. Es una prueba más eficiente que la Chi-Cuadrado ya que se usa la distribución de probabilidad acumulada.

6.2.6. Enfoque Bayesiano

Se puede decir que en la Estadística existen dos formas de hacer inferencias, es decir, de estimar un parámetro desconocido θ a partir de una muestra aleatoria $x_1, x_2, \dots, x_n$. Las inferencias pueden obtenerse:

- Bajo el enfoque clásico, también llamado frecuentista.
- Bajo el enfoque Bayesiano.

La principal diferencia es que en el enfoque clásico, se asume que el parámetro θ es un valor fijo, mientras que en el enfoque Bayesiano, el valor del parámetro θ es aleatorio, es decir, θ tiene una distribución de probabilidad.

Otra diferencia importante entre la estadística clásica y la Bayesiana está en la forma de hacer inferencias sobre el valor del parámetro θ . Mientras que en la estadística clásica el valor fijo de θ se obtiene solamente a partir de la información de los datos (la muestra), en la estadística Bayesiana la distribución de probabilidad de θ esta mediada por dos componentes:

1. La información de θ contenida en la muestra a través de la función de verosimilitud: $L(\theta | x)$.
2. La información a priori que se tenga del parámetro θ , $\pi(\theta)$

Estas dos fuentes de información se combinan y generan la distribución de probabilidad de θ , llamada distribución a posteriori de θ que es denotada por $\pi(\theta | x)$ a través del teorema de Bayes.

La idea de que la información de θ aumenta luego de observar los datos es similar al teorema de Bayes. De aquí, la fundamentación de la teoría Bayesiana se basa en este teorema (Shimizu, 2014).

La distribución a posterior de θ , es:

$$\pi(\theta | x) \propto L(\theta | x) * \pi(\theta). \quad (6-11)$$

La distribución a posterior es aproximadamente la función de verosimilitud multiplicada por la distribución a priori, seleccionada de acuerdo a la naturaleza del parámetro en estudio y

a la información existente.

Una vez obtenida la distribución a posterior de θ se pueden realizar las inferencias sobre el parámetro θ y comparar las estimaciones clásicas y Bayesianas con su respectivos intervalos de confianza y credibilidad del 95 %.

7 Metodología

Los datos fueron obtenidos a través de un estudio observacional de Cohorte retrospectivo, que usó datos secundarios (ya obtenidos en un estudio previo). El archivo de datos fue obtenido por una Pediatra Oncóloga vinculada a un centro médico y contaba con 370 visitas correspondiente a 114 pacientes (niños o adolescentes menores de 18 años) que ingresaron a la unidad de Hemato Oncología Pediátrica en una clínica de nivel IV de la ciudad de Cali (Colombia), en el año 2016. Se seleccionaron aquellos pacientes que hicieron al menos un (1) evento adverso durante su periodo de estancia en la clínica, contando así con un nuevo archivo de 44 niños menores de 18 años de edad.

Se tomó de cada paciente el primer EA, generando así un nuevo archivo de datos que consiste en 44 niños que cumplían con los criterios de inclusión del estudio, los cuales se mencionan a continuación:

- Paciente menor de 18 años de edad.
- Paciente con enfermedad Hemato Oncológica que haya permanecido al menos 24 horas en la institución.
- Que el paciente cuente con historia clínica digital en la institución.

Las variables de interés, que finalmente se trataron en esta investigación se presentan en la tabla **7-1**.

Para la modelación de las variables de interés T, K y X, se realizó el cálculo del conteo de los días, se definieron las variables, estas fueron tomadas y calculadas con base en la fecha de ingreso del paciente, que estaba documentada en la historia clínica. Se excluyeron las variables que no contaban con información suficiente para el análisis. Posteriormente se organizó el archivo de datos de tal forma que se contó con un registro para cada niño. Para la modelación de la variable X, el archivo de datos contaba con la fecha en que ocurrió el suceso, a esta se les restó su fecha de ingreso y de esta forma se obtuvo el tiempo desde el ingreso hasta la ocurrencia del evento (en días) y también los tiempos entre EAs. La definición de las variables y los tiempos se realizó de la siguiente manera:

- **T:** Tiempo (en días) que transcurre desde el ingreso a la clínica hasta que el niño tiene el primer evento adverso.

Tabla 7-1: Listado de variables

Nombre del campo en el archivo de datos	Descripción
Caso	Numero de caso
sexo	Sexo
edad	Edad del paciente (años)
Transplantado	El paciente tiene TMO
N_ingresos	Numero de ingresos a la clínica
cantidad_eventos	Cantidad de eventos que tuvo el paciente
Mes_suce	Mes en que ocurrió el suceso
Dias_evento	Días desde el ingreso hasta la ocurrencia del evento
Dias_entre	Dias entre eventos
Ingreso	Fecha de ingreso
Diagprinc	Diagnostico principal del paciente
RCES	Recuperación completa del paciente
RecCom	Recuperación
RIR	Recuperación con invalidez residual
EnfTer	Enfermedad terminal
Pron	Pronóstico
Charlson	Indice de charlson
FecSuce	Fecha del suceso
SecPro	Consecuencia del suceso
ASC	Asistencia sanitaria es la causa de la lesión
CompCuida	Complicaciones de los cuidados
Descsuce	Descripcion del suceso
EMPS	Efecto de medicación o productos sanitarios
IRA	Infección relacionada con la asistencia
ComPro	Complicación de un procedimiento
Otros	Otras consecuencias del EA
ProceAsis	Proceso de la asistencia donde ocurrio el EA
HCInfo	La HC proporciona la informacion adecuada
Dolor	Dolor
DeterFis	Deterioro fisico
FalleEA	Relación del fallecimiento con EA
TraEmo	Trauma emocional
EAHosp	Repercusión del EA en la hospitalización
DiasAdicEA	Dias adicionales de la estancia causada por EA
Gravedad	Gravedad del EA

- **K:** Tiempo (en días) entre el primer evento de un niño y el primer evento de otro niño.
- **X:** Número de niños con al menos 1 evento adverso por mes.

Para el calculo de las variables, se realizó el siguiente procedimiento:

- Se obtuvo el conteo de los días (T) desde que el paciente ingreso a la clínica (t_i) hasta que ocurrió el primer evento adverso (t_s).

$$t_i - t_s.$$

- Para obtener (K) se ordenaron los datos por fechas de evento y se contabilizó la diferencia (en días) entre la fecha de un evento y la fecha del siguiente evento en niños independientes. Vale la pena aclarar que se tomo únicamente el primer evento adverso de cada niño.
- Para obtener el número de eventos adversos por mes (X), se tomaron los 44 eventos y se realizó el conteo de niños con EA en el mes en que ocurrió este, organizando una tabla que consta de 12 meses y el numero de EAs en cada uno de estos meses, estimando así el número de EAs por mes X

Para identificar la distribución de las variables respuesta (T, K y X) se realizaron pruebas estadísticas de bondad de ajuste como la Kolmogorov-Smirnov la cual identificó que las variables T y K se ajustaron a una distribución exponencial y luego se procedió a realizar la prueba Chi-Cuadrado para identificar la variable X, la cual arrojó que se distribuye Poisson. Se ajustaron distribuciones de probabilidad cuyos parámetros fueron obtenidos mediante un enfoque clásico y Bayesiano.

Se realizó el mismo procedimiento para niños que han sido trasplantados con medula ósea o no y luego se realizó simulación por medio de Bootstrap con los parámetros estimados en estas pruebas, se reportaron las medianas con su region de credibilidad del 95 % [RC95 %].

7.1. Modelo Estadístico

Para la modelación de la ocurrencia de los EAs, se asume que T y K son variables aleatorias que siguen una distribución Exponencial, con parámetro λ_i , para la variable aleatoria X , se asume que tiene distribución Poisson con parámetro λ_i . Formalmente lo podemos escribir de la siguiente manera.

$$T_i \sim Exponencial(\lambda_i) \quad i = 1, 2, \dots, 44$$

$$K_i \sim \text{Exponencial}(\lambda_i) \quad i = 1, 2, \dots, 44$$

$$X_i \sim \text{Poisson}(\lambda_i) \quad i = 1, 2, \dots, 12$$

Dado el interés principal del estudio, se desea estimar los valores de λ para cada una de las variables aleatorias T, K y X.

7.2. Distribuciones a posteriori

7.2.1. Variables T y K (Distribución exponencial)

Como se mencionó previamente en el enfoque Bayesiano, la distribución a posteriori de los parámetros se forman combinando la información de los datos por medio de la función de verosimilitud y la información a priori que se tenga de los parámetros en estudio.

La distribución a posteriori de θ , es decir, $\pi(\theta | x)$, es en su forma proporcional:

$$\pi(\theta | x) \propto L(\theta | x) * \pi(\theta).$$

La función de probabilidad de la distribución exponencial con parámetro λ es:

$$f_X(x_i|\lambda) = \lambda e^{-\lambda x} \quad \lambda > 0 \quad x > 0$$

Entonces la función de verosimilitud para λ con la información de la muestra, esta dada por:

$$L(\lambda|x_1, x_2, \dots, x_n) = \prod_{i=1}^n f(x_i|\lambda) = \lambda^n e^{-\lambda S} \quad \implies \quad S = \sum_{i=1}^n x_i \quad (7-1)$$

La distribución a priori asumida para el parámetro λ fue una *exponencial*, ya que su parámetro λ es positivo y la distribución exponencial se ajusta a este requerimiento. La distribución *exponencial* es un caso especial de la distribución *Gamma* con parametros $(1, \beta)$, es decir:

$$\pi(\lambda) = \beta e^{-\beta\lambda}$$

Luego, la distribución a posterior para λ es:

$$\pi(\lambda|x_1, x_2, \dots x_n) \propto \lambda^n e^{-\lambda S} * \beta e^{-\beta \lambda}$$

$$\pi(\lambda|x_1, x_2, \dots x_n) \propto \lambda^n e^{-\lambda(S+\beta)}$$

Entonces la distribución a posterior para λ es:

$$\pi(\lambda|x_1, x_2, \dots x_n) \sim \text{Gamma}(n+1, S+\beta) \quad (7-2)$$

7.2.2. Variable X (distribución Poisson)

La distribución Poisson es una distribución de probabilidad discreta y sus parámetros se estiman de la siguiente forma:

$$P(X = x|\lambda) = \frac{\lambda^x e^{-\lambda}}{x!} \quad x = 0, 1, 2, 3, \dots$$

Entonces la función de verosimilitud, en su forma proporcional, viene dada por:

$$L(\lambda|x_1, x_2, \dots, x_n) \propto \lambda^S e^{-n\lambda} \longrightarrow S = \sum_{i=1}^n x_i$$

La distribución a priori asumida para el parámetro λ fue una $\text{Gamma}(1, \beta)$, es decir:

$$\pi(\lambda) = \beta e^{-\lambda \beta}$$

Luego, la distribución a posterior para λ es:

$$\pi(\lambda|x_1, x_2, \dots, x_n) \propto \lambda^S e^{-n\lambda} * \beta e^{-\lambda \beta}$$

$$\pi(\lambda|x_1, x_2, \dots, x_n) \propto \lambda^S e^{-\lambda(\beta+n)}$$

Entonces, la distribución a posterior para λ es:

$$\pi(\lambda|x_1, x_2, \dots x_n) \sim \text{Gamma}(S+1, \beta+n) \implies S = \sum_{i=1}^n x_i \quad (7-3)$$

7.2.3. Construcción de las distribuciones a priori informativas

Para la construcción de las a priori informativas para las variables T y K, se debe considerar que el parámetro λ es una tasa y solo toma valores positivos. Se asumió que el parámetro λ tiene distribución Gamma con parámetros α y β . Esto se puede escribir de la siguiente forma:

$$\lambda \sim \text{Gamma}(\alpha, \beta)$$

Se sabe que la media (μ) y la varianza (σ^2) de la distribución Gamma están dadas respectivamente por:

$$\mu = E(X) = \frac{\alpha}{\beta} \quad \sigma^2 = V(X) = \frac{\alpha}{\beta^2} \quad (7-4)$$

Asumiendo que se conoce μ y σ^2 , o que se tiene alguna forma de encontrar esta información, se tienen 2 ecuaciones con 2 incógnitas, luego despejando α y β tenemos que:

$$\alpha = \frac{\mu^2}{\sigma^2} \quad \beta = \frac{\mu}{\sigma^2} \quad (7-5)$$

Es posible estimar μ y σ^2 , tomando una muestra aleatoria (n_1) de los datos originales y calculando respectivamente sus estimadores $\bar{X}$ y S^2 .

Luego, reemplazando estos valores en la ecuación 7-5, se obtienen los siguientes hiperparámetros:

$$\alpha = \frac{\bar{X}^2}{S^2} \quad \beta = \frac{\bar{X}}{S^2} \quad (7-6)$$

Entonces las distribuciones a posterior usando distribuciones a priori informativas para T, K y X (las tres variables aleatorias se distribuyen Gamma) están dadas por:

$$T, K, X \sim \text{Gamma}(n_2 + \alpha, S + \beta) \implies n_2 = n - n_1 \quad (7-7)$$

Donde

$n = 44$ (total de niños con EAs).

n_1 es una muestra aleatoria de n , usada para estimaciones iniciales.

$$n_2 = n - n_1$$

8 Resultados

En este capítulo, inicialmente se presentan los resultados del análisis descriptivo de los datos con los pacientes pediátricos (edades entre 0 y 18 años) que presentaron al menos un evento adverso. Luego se muestra la estimación de las variables descritas T, K y X que fueron obtenidas con las fechas adscritas en la historia clínica. Por último, se realizan los métodos bayesianos obteniendo valores para las distribuciones a priori y posterior y por último se realiza la simulación Bootstrap con los parámetros anteriormente encontrados de las variables en estudio en pacientes pediátricos en la unidad de hemata-oncología pediátrica en un centro médico de nivel IV en la ciudad de Santiago de Cali, Valle.

8.1. Análisis descriptivo

8.1.1. Características sociodemográficas y clínicas

De los 114 pacientes estudiados, 44 presentaron evento adverso (EA), 64 fueron falsos positivos (eran pacientes potenciales para presentar EA pero no lo presentaron) y 6 pacientes presentaron incidentes (tuvieron el evento pero no hubo evidencia). (Ver Tabla 8-1)

Tabla 8-1: Clasificación del paciente según suceso.

Clasificación	n (%)
Evento Adverso – EA	44 (38.6)
Falsos positivos	64 (56.1)
Incidentes	6 (5.3)
Total	114 (100)

En este estudio se incluyeron 44 niños que presentaron EA durante el periodo de estudio. Sus principales características sociodemográficas se presentan en la tabla 8-2.

Tabla 8-2: Características sociodemográficas de los niños en estudio

Variable	n (44)	%
Sexo:		
Masculino	30	68,2
Femenino	14	31,8
Edad (años):		
Promedio (desviación estándar)	8,8 (4,9)	
Rango: Min – Max	0,5 – 17,2	
Pacientes con TMO (trasplante de medula ósea)		
No	24	54,5
Si	20	45,5
Numero de ingresos del paciente / Cantidad de EA del paciente:		
1	8	18,2
2	15	34,1
3	6	13,6
4	4	9,1
5+	11	25,0
Recuperación completa del paciente:		
No	3	6,8
Si	41	93,2
Índice de Charlson:		
0	2	4,5
1	1	2,3
2	40	90,9
3	1	2,3
Recuperación:		
Muy probable	8	19,5
Probable	30	73,2
Poco probable	3	7,3
Total	41	100
Recuperación con invalidez residual:		
No	44	100
Incapacidad:		
No	44	100
Enfermedad terminal:		
No	43	97,7
Si	1	2,3

Pronostico:		
Probablemente muera en este ingreso	1	2,3
Probablemente muera en tres meses	1	2,3
ND	42	95,5
Asistencia sanitaria es la causa de la lesión:		
Ligera probabilidad	1	2,3
Moderada probabilidad	5	11,4
Es muy probable	21	47,7
Total evidencia	17	38,6
Efecto de medicación o productos sanitarios:		
Nauseas, vomito o diarrea	3	6,8
Manifestaciones alérgicas	2	4,5
Alteraciones neurológicas	1	2,3
Otro	6	13,6
ND	32	72,7
Infección relacionada con la asistencia:		
Infección de tracto urinario	3	6,8
Bacteriemia asociada a dispositivo	6	13,6
Sepsis o shock séptico	3	6,8
Neumonía	1	2,3
Infección oportunista	2	4,5
Otro	6	13,6
ND	23	52,3
Complicación de un procedimiento:		
Otros	6	13,6
ND	38	86,4
Otras consecuencias del EA:		
Peor curso evolutivo de la patología principal	1	2,3
Otro	3	6,8
ND	40	90,9
Proceso de la asistencia donde ocurrió el EA:		
Procesos previos a la admisión	5	11,4
Proceso de admisión	1	2,3
Durante un procedimiento	3	6,8
Posterior o postoperatorios al procedimiento	3	6,8
En sala	32	72,7
La historia clínica proporciona la información adecuada:		
Si, hay suficiente información para identificar el EA	22	50
Si, fácil de identificar los factores contribuyentes	21	47,7
ND	1	2,3

Dolor:		
Sin dolor	21	47,7
Dolor leve	17	38,6
Dolor moderado	4	9,1
Dolor severo	1	2,3
ND	1	2,3
Deterioro físico:		
Ninguna incapacidad	14	31,8
Leve incapacidad	23	52,3
Moderada incapacidad	4	9,1
Severa incapacidad	2	4,5
Incapacidad para deambular	1	2,3
Relación del fallecimiento con EA:		
99	44	100
Trauma emocional:		
Sin trauma emocional	27	61,4
Mínimo trauma emocional	13	29,5
Trauma moderado(recuperación 1 a 6 meses)	2	4,5
Trauma moderado(recuperación 6 meses a 1 año)	1	2,3
ND	1	2,3
Repercusión del EA en la hospitalización:		
No aumento la estancia	13	29,5
Parte de la estancia	31	70,5
Gravedad del EA:		
Leve	17	38,6
Moderada	24	54,5
Alta	3	6,8
ND = No dato		

De los pacientes con evento adverso (n=44), el 68,2% (30) fueron de sexo masculino, con edad promedio de 8,8 años (DE = 4,9), el 45,5% tenía TMO y el 81,8% tuvo mas de dos ingresos a la clínica.

La mayoría de los niños (93,2%) tuvo una recuperación completa, siendo esta clasificada principalmente como probable (73,2%) o muy probable (19,5%). Para el índice de Charlson, es una escala basada en comorbilidades que afecta la esperanza de vida de los pacientes, mayores valores indican mayor probabilidad de muerte, en este caso, el 90,9% de los pacientes tuvieron un índice de Charlson de 2 y solo un paciente (2,3%) un valor de 3. Ninguno de los 44 niños presentó recuperación con invalidez residual ni incapacidad. Solo en 1 niño (2,3%) con enfermedad terminal. En la variable “si la asistencia sanitaria fue la causa de la lesión”,

se clasificó en el 47,7 % de los niños como muy probable y en el 38,6 % con evidencia total.

Solo en dos niños se reportaron complicaciones de los cuidados, siendo en uno quemadura o erosiones, y en el otro insuficiencia respiratoria. Los principales efectos de la medicación fueron “otros” en 6 niños; náuseas, vómito o diarrea en tres niños; manifestaciones alérgicas en dos; y alteraciones neurológicas en uno. En 52,3 % de los niños no hubo dato (ND) de infección relacionada con la asistencia, y en 13,6 % fue Bacteriemia asociada a dispositivo al igual que en “otro”.

En el 13,6 % de los niños se encontraron otras complicaciones de un procedimiento. En tres niños (6,8 %) hubo otras consecuencias del EA y en uno (2,3 %) un peor curso evolutivo de la patología principal. En la mayoría de los pacientes (72,7 %) el proceso de la asistencia donde ocurrió el EA fue en sala. En general, la historia clínica proporcionó información adecuada del EA, encontrando que en el 50,0 % hubo suficiente información para identificar el EA y en el 47,7 % fue fácil de identificar los factores contribuyentes.

En el 47,7 % de los niños no hubo dolor del EA y en el 38,6 % un dolor leve. Con respecto al deterioro físico, se encontró que en el 52,3 % de los niños hubo una leve incapacidad y en el 31,8 % ninguna incapacidad. Con relación al trauma emocional, en el 61,4 % no hubo y en el 29,5 % un mínimo trauma emocional.

En el 70,5 % de los niños el EA aumentó parte de la estancia mientras que en el 29,5 % no. Con respecto a la gravedad del EA, predominó la categoría moderada (54,5 %) seguida de leve (38,6 %) y alta 6,8 %). La mayoría de los pacientes estaban ubicados en el área de hospitalización en pisos (54,5 %). El 45,5 % de los pacientes estaban hospitalizados en la Unidad de Trasplante de Médula Ósea (TMO) (Ver tabla 8-3).

Tabla 8-3: Sitio de ocurrencia del EA.

Sitio de ocurrencia	n	%
Hospitalización	24	54.5
TMO	20	45.5
Total	44	100

Al realizar la distribución de los EAs (44) de los pacientes que tuvieron al menos un EA, a lo largo del año, se observó que los meses de febrero y julio de 2016 fueron los meses en que más casos se presentaron (6 y 7 respectivamente) y adicional a esto en el mes de octubre no hubo evento adverso alguno. Entre los niños con trasplante de medula osea (TMO) el mes con más casos de evento adverso fue marzo y julio con 4 EAs y en el otro grupo las frecuencias más altas se dieron en febrero y mayo con 4 EAs (ver tabla 8-4).

Tabla 8-4: Distribución de casos de pacientes con al menos un EA durante el período de estudio, clasificando según la presencia de TMO

	Con TMO			Sin TMO			Total con EA		
Mes	Fr	Días	Incidencia	Fr	Días	Incidencia	Fr	Días	Incidencia
Enero	2	12	0,167	2	16	0,125	4	28	0,143
Febrero	2	34	0,059	4	48	0,083	6	82	0,073
Marzo	4	65	0,062	0	0	0	4	65	0,062
Abril	1	11	0,091	1	9	0,111	2	20	0,1
Mayo	0	0	0	4	30	0,133	4	30	0,133
Junio	1	14	0,071	1	12	0,083	2	26	0,077
Julio	4	80	0,05	3	26	0,115	7	106	0,066
Agosto	2	29	0,069	2	14	0,143	4	43	0,093
Septiembre	1	10	0,1	3	24	0,125	4	34	0,118
Octubre	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Noviembre	2	76	0,026	2	37	0,054	4	113	0,035
Diciembre	1	56	0,018	2	4	0,5	3	60	0,05
Total	20	387	0,052	24	220	0,109	44	607	0,073

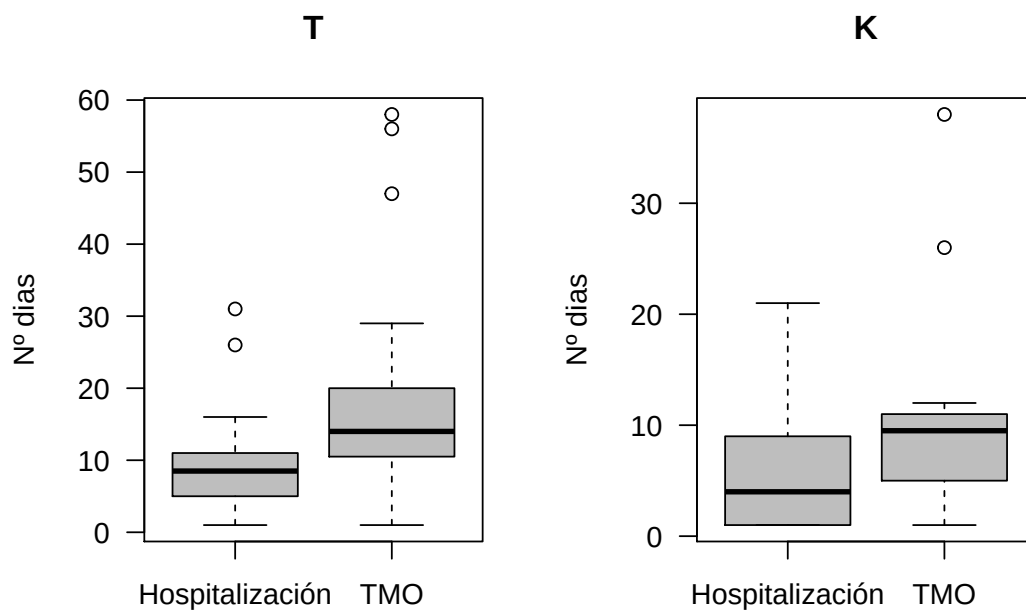


Figura 8-1: Distribución del tiempo hasta la ocurrencia del primer EA (T) y tiempo entre eventos (K) según el sitio de ocurrencia del EA.

En la figura **8-1** se observa la distribución de las variables T y K, donde se aprecia una mayor tendencia de ambos tiempos en los pacientes con TMO en comparación con aquellos de hospitalización. El tiempo mediano hasta la ocurrencia del primer EA (T) fue de 8,5 días en hospitalización y 14 días en TMO. En ambos grupos el tiempo mínimo fue 1 día con un máximo de 31 días en hospitalización y 58 días en TMO. El tiempo mediano entre eventos (K) fue de 4 días en hospitalización y 9,5 días en TMO. En ambos grupos el tiempo mínimo fue 1 día con un máximo de 21 días en hospitalización y 38 días en TMO.

8.1.2. Estadísticos descriptivos de las variables T, K y X

En la tabla **8-5** se presentan las estadísticas descriptivas de las 3 variables en estudio, obtenidas mediante enfoque clásico.

Tabla 8-5: Estadísticas descriptivas de las variables en estudio.

Variable	Min	Q1	Mediana	Q3	Max	Media	DE	IC95 %
T	1.00	6.75	10.50	16.00	58.00	13.80	12.95	(10.20;17.39)
K	1.00	2.75	6.00	10.20	38.00	7.90	7.43	(5.79;10.04)
X	2.0	3.5	4.0	4.0	7.0	4.0	1.48	(2.69;4.64)

Q1= Cuartil 1 (25 %); Q3= Cuartil 3 (75 %); DE= Desviación Estándar ; IC= Intervalo de confianza 95 % Bootstrap.

Se puede observar que para el tiempo que transcurre desde el ingreso, hasta la ocurrencia del primer evento adverso (T), (ver tabla **8-5**), hubo como dato mínimo un día y como dato máximo 58 días, con una mediana de 10.50 (RI=6.75;16.0 (RI=Rango Intercuartil)) días; para el tiempo que transcurre desde que un niño hace el evento adverso hasta que el siguiente niño también hace su primer evento adverso (K) se tiene como dato mínimo 1 día y máximo de 38 días, con una mediana de 6 días (RI=2.75;10.2) y para el numero de eventos adversos ocurridos por mes (X) se tiene dato mínimo de dos EAs por mes y dato máximo de siete EAs por mes, con una mediana de cuatro EAs por mes (RI=3.5;4). El IC 95 % Bootstrap fue calculado por el método Bootstrap, debido a que las variables no presentaron distribución normal, lo que limita calcularlo por los métodos frecuentistas o clásicos.

Para determinar la distribución de las variables respuesta (T, K y X) se realizaron pruebas estadísticas como la Kolmogorov-Smirnov y la Chi-cuadrado de bondad de ajuste, donde se encontró que T se ajustó a una distribución exponencial (ver figura **8-2**) (Z de Kolmogorov-Smirnov = 1.112, valor p = 0.168). La variable K también se ajustó a una distribución exponencial (ver figura **8-3**) (Z de Kolmogorov-Smirnov = 0.788, valor p = 0.564) y X a una distribución de Poisson (ver figura **8-4**) (Z de Kolmogorov-Smirnov = 1.107, valor p = 0.172) , lo cual es consistente de acuerdo con la forma y naturaleza de estas variables. Luego,

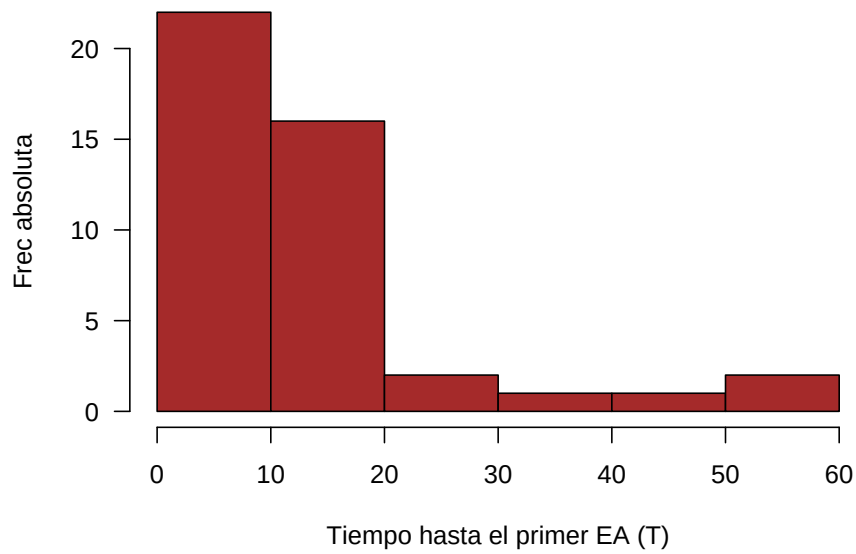


Figura 8-2: Bondad y ajuste variable T.

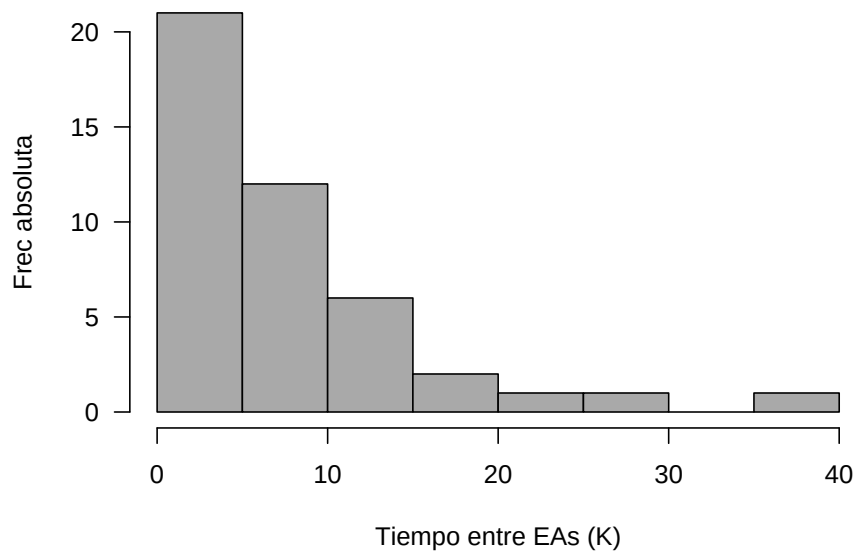


Figura 8-3: Bondad y ajuste variable K

para el análisis Bayesiano se usó la distribución a priori y a posterior Gamma, que son las conjugadas de las a priori para las distribuciones Exponencial y Poisson.

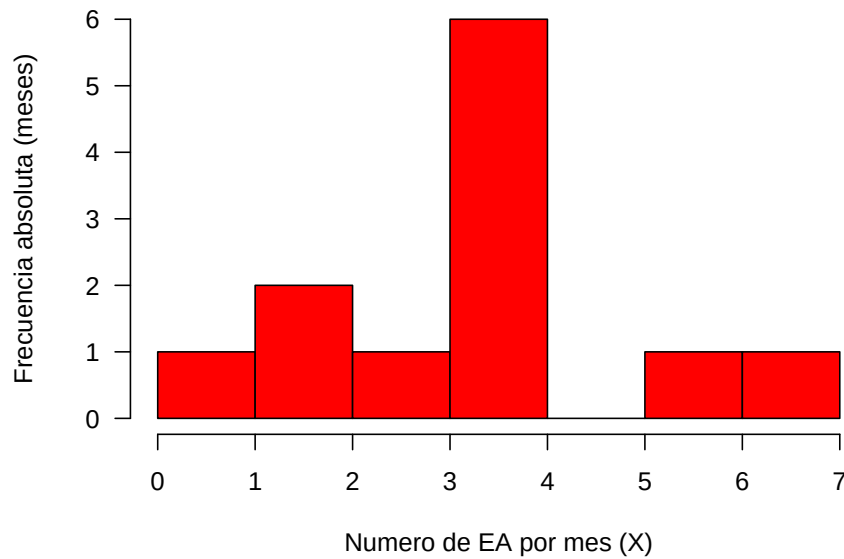


Figura 8-4: Bondad y ajuste variable X

8.2. Estimación Bayesiana a partir de distribuciones a priori no informativas

8.2.1. Variable respuesta: Tiempo hasta el primer evento adverso (T)

Para la construcción de las distribuciones a priori no informativas:

T= tiempo (en días) que transcurre hasta que el niño tiene el primer evento adverso.

Se asume que **T** tiene una distribución exponencial con parámetro λ , la cual es equivalente a una distribución Gamma (α, λ) con parámetro de forma $\alpha=1$. Es decir,

$$T \sim Exponencial(\lambda) = T \sim Gamma(1, \lambda)$$

Dentro del estudio de las simulaciones, para el análisis bayesiano, Gelman and Hill (2006) propone usar:

$\tau = 0.01$ que es equivalente a $\beta=100$,

Por lo tanto, se usaron las ecuaciones (7-1) para la estimación de S y (7-2) para la estimación de los parámetros de la distribución Gamma.:

$$n = 44, \quad S = \sum_{i=1}^{44} t_i = 607$$

$$\lambda | t_1, t_2, \dots, t_n \sim \text{Gamma}(n + 1, S + \beta)$$

$$\lambda | t_1, t_2, \dots, t_{44} \sim \text{Gamma}(45, 707)$$

$$E(\lambda) = \frac{\alpha}{\beta} = \frac{45}{707} = 0,0635835$$

$$\hat{\lambda} = \frac{1}{0,0635835} = 15,73 \quad \text{días}$$

Se simularon 10.000 datos con $\hat{\lambda}$, realizado para generar la región de credibilidad de $\hat{\lambda}$, lo cual indica que si se tienen 10.000 niños con las mismas circunstancias de la clínica se espera que desde que el niño ingresa a la clínica hasta que ocurre el evento adverso transcurran 16 días aproximadamente. Teniendo el 50.0 % de los datos acumulados hasta el día 16, ósea que el 50.0 % de datos restantes están por encima de la media posterior, [RC 95 %: 15.43; 16.03].

Para la simulación de la probabilidad de que un valor T sea mayor a 7 días (valor de interés para el investigador) usando una distribución Gamma, se encuentran 6.160 valores por encima de la media ($\lambda = 15,73$) $\frac{6,160}{10000} = 0,616$, lo cual indica que si se tienen 10.000 niños en las mismas situaciones, la probabilidad de que tengan al menos un evento adverso en un tiempo mayor a 7 días es del 61,6 %. Aplicando el modelo en un conjunto de datos asociados al seguimiento clínico en niños atendidos en el área de Hemato-Oncología Pediátrica se puede observar que el valor del parámetro es muy similar al parámetro estimado bajo el enfoque clásico, (13,8 vs 15,7) por lo tanto se tiene un estimador insesgado, eficiente y de mínima varianza.

8.2.2. Variable respuesta: Tiempo entre eventos (K)

K= tiempo (en días) que transcurre desde que el niño tiene el primer evento adverso hasta que el siguiente niño también tiene el evento adverso (tiempo entre eventos). Se asume que K

tiene una distribución exponencial con parámetro λ , la cual es equivalente a una distribución Gamma (α, λ) con parámetro de forma $\alpha=1$. Es decir,

$$K \sim Exponencial(\lambda) = K \sim Gamma(1, \lambda)$$

Dentro del estudio de las simulaciones, nuevamente se usa $\tau = 0.01$ que es equivalente a $\beta = 100$, utilizando la ecuación (7-1) se estimó el valor del parámetro S y haciendo uso de la ecuación (7-2) se deduce:

$$n = 44, \quad S = \sum_{i=1}^{44} k_i = 348$$

$$\lambda | k_1, k_2, \dots, k_{44} \sim Gamma(n + 1, S + \beta)$$

$$\lambda | k_1, k_2, \dots, k_{44} \sim Gamma(45, 448)$$

$$E(\lambda) = \frac{\alpha}{\beta} = \frac{45}{448} = 0,1004464$$

$$\hat{\lambda} = \frac{1}{0,1004464} = 9,95 \quad dias$$

$$RC95 \% [9.1 ; 11.0] \text{ días}$$

Se tiene una media de 9.95 días, esto indica que si se tienen 10.000 niños con las mismas circunstancias de la clínica, se espera que el tiempo desde que el primer niño hace al menos 1 evento adverso hasta que el siguiente niño también hace su primer evento adverso transcurran 10 días aproximadamente, teniendo el 66.5 % de los datos acumulados hasta el día 16, ósea que el 33.5 % de datos restantes están por encima de la media posterior.

8.2.3. Número de niños con al menos un EA por mes (X)

Variable respuesta: Número de niños con al menos un evento adverso por mes.

Se denota ahora.

X: el número de niños con al menos 1 evento adverso por mes (n=12 meses)

Se asume que X tiene una distribución de Poisson con parámetro λ

$$X \sim Poisson(\lambda)$$

Para esta estimación, se usa la prevalencia de eventos adversos reportada por el estudio IBEAS que es del 10,5 %; $\hat{\theta} = 0,105$

El numero anual esperado de niños con eventos adversos, entre los 114 niños del estudio, es:

$$\beta_0 = 0,105 \bullet 114 = 11,97$$

Luego, el número esperado de niños con eventos adversos en un mes es:

$$\beta = \frac{11,97}{12} = 0,998 \approx 1$$

De acuerdo a esta información, se usó $\beta=1$. Luego,

$$\lambda \mid x_1, x_2, \dots, x_{12} \sim Gamma\left(\sum_{i=1}^{12} x_i + 1; \beta + 12(meses)\right)$$

Donde

$$\sum_{i=1}^{12} x_i = 44$$

El numero esperado de niños con al menos un evento adverso por mes es:

$$\hat{\lambda} = \frac{45}{13} = 3,46 \quad \text{niños/mes}$$

$\hat{\lambda} \approx 3$ niños esperados con al menos 1 evento adverso por mes RC95 % = [2.52, 4.54]

Según la estadística clásica, la media fué de 4 niños con al menos 1 evento adverso al mes, según la estadística bayesiana son 2 niños con al menos 1 evento adverso por mes.

Si se realiza 100 veces el estudio, en clínicas similares a la del estudio, se esperaría que el 95 % de las veces, la cantidad promedio de niños con al menos un evento adverso por mes estén entre 1 y 3 niños.

8.3. Estimación Bayesiana a partir de distribuciones a priori informativas

Para la estimación Bayesiana usando a priori informativa, se seleccionó una muestra aleatoria de los 44 pacientes iniciales, incluyendo pacientes con y sin TMO. La muestra seleccionada fue de $n_1=10$ pacientes, y con los restantes $n_2=34$ se calcularon los respectivos estimadores para realizar las inferencias Bayesianas con a priori informativas.

8.3.1. Variable respuesta: Tiempo hasta el primer evento adverso (T) usando a priori informativa.

Las estimaciones de la media y varianza muestral para cada una de las muestras fueron:

$$\bar{X}_{10} = 12,4 \quad S_{10}^2 = 122,27 \quad n_1 = 10$$

$$\bar{X}_{34} = 14,2 \quad S_{34}^2 = 184,3 \quad n_2 = 34$$

De la ecuación (7-1), se tiene que el valor de $S = \sum_{i=1}^{34} t_i = 483$

Entonces, de la ecuación (7-6) se tiene que:

$$12,4 = \frac{\alpha}{\beta} \quad y \quad 122,27 = \frac{\alpha}{\beta^2}$$

Despejando α y β , visto en la formula 7-6 se llegó a la estimación de los parámetros $\alpha = 1,24$, $\beta = 0,10$

Entonces usando la ecuación 7-7

$$T \sim Gamma \quad (n_2 + \alpha, S + \beta)$$

$$T \sim Gamma \quad (34 + 1,24, 483 + 0,1)$$

$$T \sim Gamma \quad (35,24, 483,1)$$

$$E(\lambda) = \frac{\alpha}{\beta} = \frac{35,24}{483,1} = 0,072945$$

$$\hat{\lambda} = \frac{1}{0,072945} = 13,7 \quad \text{días}$$

Por medio de estimación Bayesiana, usando a priori informativa, se espera que desde que el paciente ingresa a la clínica, hasta que le ocurra el primer evento adverso trascurren 13.7 días.

Se simularon 10.000 datos con $\hat{\lambda}$, lo cual indica que si se tienen 10.000 pacientes con las mismas circunstancias de la clínica se espera que desde que el paciente ingresa a la clínica hasta que ocurra el evento adverso trascurren 14 días aproximadamente. Teniendo el 78.0 % de los datos acumulados hasta el día 14, ósea que el 22.0 % de datos restantes están por encima de la media posterior, [RC 95 %: 12.43; 15.53].

8.3.2. Variable respuesta: Tiempo desde que a un paciente le ocurre un EA hasta que el siguiente paciente le ocurra su primer EA (K) usando a priori informativa.

$$\bar{X}_{10} = 11,6 \quad S_{10}^2 = 113,16 \quad n_1 = 10$$

$$\bar{X}_{34} = 6,82 \quad S_{34}^2 = 35,73 \quad n_2 = 34$$

De la ecuación (7-1), se tiene que el valor de S para la estimación es:

$$S = \sum_{i=1}^{34} k_i = 232$$

Entonces, de la ecuación (7-5) se tiene que:

$$11,6 = \frac{\alpha}{\beta} \quad y \quad 122,27 = \frac{\alpha}{\beta^2}$$

Despejando α y β se llega a la estimación de los parámetros

$$\alpha = 1,19, \quad \beta = 0,103$$

Entonces

$$T \sim Gamma \quad (n_2 + \alpha, S + \beta)$$

$$T \sim Gamma \quad (34 + 1, 19, \quad 232 + 0, 1025)$$

$$T \sim Gamma \quad (35, 19, \quad 232, 1)$$

$$E(\lambda) = \frac{\alpha}{\beta} = \frac{35, 19}{232, 1} = 0, 15162$$

$$\hat{\lambda} = \frac{1}{0, 15162} = 6, 59 \quad \text{días}$$

Por medio de estimación Bayesiana, usando a priori informativa, se espera que desde que un paciente que ingreso a la clínica y le ocurrió el primer EA, hasta que a otro paciente también le ocurre el primer evento adverso (tiempo entre EAs) trascurren aproximadamente 6,59 días.

Se simularon 10.000 datos con $\hat{\lambda}$, lo cual indica que si se tienen 10.000 pacientes con las mismas características de la clínica se espera que desde que el paciente ingresa a la clínica y le ocurre el EA hasta que a otro paciente también le ocurra el primer EA, trascurren 6,59 días aproximadamente. Teniendo el 84.5 % de los datos acumulados hasta el día 7, ósea que el 15.5 % de datos restantes están por encima de la media posterior. RC 95 % [5.06; 7.13].

8.3.3. Variable respuesta: Cantidad de EAs por mes (X) usando a priori informativa.

El numero anual esperado de niños con eventos adversos, entre los 114 niños del estudio, es:

$$\beta_0 = 0,105 \bullet 114 = 11,97$$

Luego, el número esperado de niños con eventos adversos en un mes es:

$$\beta = \frac{11,97}{12} = 0,998 \approx 1$$

De acuerdo a esta información, se usó $\beta=1$. Luego,

$$\lambda \mid x_1, x_2, \dots, x_{12} \sim Gamma\left(\sum_{i=1}^{12} x_i + 1; \beta + 12(\text{meses})\right)$$

Donde

$$\sum_{i=1}^{12} x_i = 34; \sim \text{Gamma}(34 + 1, 1 + 12)$$

El número esperado de pacientes con al menos un evento adverso por mes es:

$$\hat{\lambda} = \frac{35}{13} = 2,69 \quad \text{niños/mes}$$

$\hat{\lambda} = 3$ niños esperados con al menos 1 evento adverso por mes $\text{RC95 \%} = [1.88, 3.60] \propto [1, 2]$

Según la estadística clásica, la media fue de 4 niños con al menos 1 evento adverso al mes, según la estadística Bayesiana usando a priori no informativa fueron 2 niños con al menos 1 evento adverso por mes y según la estadística Bayesiana usando a priori informativa es al menos 1 niño con evento adverso por mes.

Si se realiza 100 veces el estudio, en clínicas similares, se esperaría que el 98 % de las veces, la cantidad promedio de pacientes con al menos un evento adverso por mes estén entre 1 y 2 niños.

8.4. Estimación Bayesiana a partir de distribuciones a priori no informativas en pacientes con TMO.

Para la construcción de a priori no informativas:

T= tiempo (en días) que transcurre desde que el paciente con TMO ingresa hasta que hace el primer evento adverso.

Se asume que **T** tiene una distribución exponencial con parámetro λ , la cual es equivalente a una distribución Gamma (α, λ) con parámetro de forma $\alpha=1$. Es decir,

$$T \sim \text{Exponencial}(\lambda) = T \sim \text{Gamma}(1, \lambda)$$

Dentro del estudio de las simulaciones, para el análisis bayesiano, Gelman and Hill (2006) recomienda usar

$$\tau = 0.01 \text{ que es equivalente a } \beta=100,$$

Por lo tanto, se usaron las ecuaciones (7-1) para la estimación de S y (7-2) para la estimación de los parámetros de la distribución Gamma.:

$$n = 20, \quad S = \sum_{i=1}^{20} t_i = 387$$

$$\lambda | t_1, t_2, \dots, t_n \sim \text{Gamma}(n + 1, S + \beta)$$

$$\lambda | t_1, t_2, \dots, t_{20} \sim \text{Gamma}(21, 487)$$

$$E(\lambda) = \frac{\alpha}{\beta} = \frac{21}{487} = 0,04312$$

$$\hat{\lambda} = \frac{1}{0,04312} = 23,19 \quad \text{días}$$

Se simularon 10.000 datos con $\hat{\lambda}$, esto indica que si se tienen 10.000 pacientes con TMO, en las mismas circunstancias de la clínica, se espera que desde que el paciente con TMO ingresa a la clínica hasta que ocurre el evento adverso transcurran 23 días aproximadamente. Teniendo el 74.0 % de los datos acumulados hasta el día 23, ósea que el 26.0 % de datos restantes están por encima de la media posterior. RC 95 % [20.43; 26.32].

Para la simulación de la probabilidad de que un valor T sea mayor a 23 días usando una distribución Gamma, se encuentran 7.460 valores por encima de la media $(\lambda = 23, 19) \frac{7,460}{10000} = 0,746$, esto nos indica que teniendo 10.000 niños con TMO, en las mismas situaciones de la clínica, la probabilidad de que tengan al menos un evento adverso en un tiempo mayor a 23 días es del 74,6 %.

8.4.1. Variable respuesta: Tiempo entre eventos (K) en pacientes con TMO

K= tiempo (en días) que transcurre desde que el niño con TMO tiene el primer evento adverso hasta que el siguiente niño, también con TMO tiene el evento adverso (tiempo entre eventos). Se asume que K tiene una distribución exponencial con parámetro λ , la cual es equivalente a una distribución Gamma (α, λ) con parámetro de forma $\alpha=1$. Es decir,

$$K \sim Exponencial(\lambda) = K \sim Gamma(1, \lambda)$$

Dentro del estudio de las simulaciones, nuevamente se usa $\tau = 0.01$ que es equivalente a $\beta = 100$, utilizando la ecuación (7-1) se estima el valor del parámetro S y haciendo uso de la ecuación (7-2) se deduce:

$$n = 20, \quad S = \sum_{i=1}^{20} k_i = 202$$

$$\lambda | k_1, k_2, \dots, k_{20} \sim Gamma(n + 1, S + \beta)$$

$$\lambda | k_1, k_2, \dots, k_{20} \sim Gamma(21, 302)$$

$$E(\lambda) = \frac{\alpha}{\beta} = \frac{21}{302} = 0,06953$$

$$\hat{\lambda} = \frac{1}{0,06953} = 14,39 \quad \text{días} \quad RC_{95\%}[12,1; 16,7] \text{días}$$

Se tiene una media de 14,39 días, esto indica que si se tienen 10.000 pacientes con las mismas circunstancias de la clínica, se espera que el tiempo que transcurre desde que el primer paciente con TMO hace al menos 1 evento adverso hasta que el siguiente paciente con TMO también hace al menos 1 evento adverso transcurran 14 días aproximadamente, teniendo el 46.7% de los datos acumulados hasta el día 14, ósea que el 53.3% de datos restantes están por encima de la media posterior.

8.4.2. Número de pacientes con TMO y con al menos un EA (X)

Variable respuesta: Número de pacientes con TMO y con al menos un evento adverso.

Se denota ahora.

X: el número de pacientes con TMO y al menos 1 evento adverso por mes (n=12 meses)

Se asume que X tiene una distribución de Poisson con parámetro λ

$$X \sim Poisson(\lambda)$$

Para esta estimación, se usó la prevalencia de eventos adversos reportada por el estudio IBEAS que es del 10,5%.

$$\hat{\theta} = 0,105$$

El numero anual esperado de niños con eventos adversos, entre los 114 niños del estudio, es:

$$\beta_0 = 0,105 \bullet 114 = 11,97$$

Luego, el número esperado de niños con eventos adversos en un mes es:

$$\beta = \frac{11,97}{12} = 0,998 \approx 1$$

De acuerdo a esta información, se usó $\beta=1$. Luego,

$$\lambda \mid x_1, x_2, \dots, x_{12} \sim \text{Gamma}\left(\sum_{i=1}^{12} x_i + 1; \beta + 12(\text{meses})\right)$$

Donde

$$\sum_{i=1}^{12} x_i = 20$$

El numero esperado de niños con al menos un evento adverso por mes es:

$$\hat{\lambda} = \frac{21}{13} = 1,615 \quad \text{pacientes con TMO / mes}$$

$$\hat{\lambda} = 2 \text{ niños con TMO esperado con al menos 1 evento adverso por mes } \text{RC}_{95\%} = [1,0, 2,4].$$

Si se realiza 100 veces el estudio, en clínicas similares a la del estudio, se esperaría que el 97 % de las veces, la cantidad promedio de pacientes con TMO y al menos un evento adverso por mes estén entre 1 y 2 pacientes.

8.5. Estimación Bayesiana a partir de distribuciones a priori informativas en pacientes con TMO

Para la estimación Bayesiana usando a priori informativa, se seleccionó una muestra de los 20 pacientes iniciales que tenían TMO, esta muestra fue seleccionada de manera aleatoria en pacientes con TMO, la muestra seleccionada fue de 8 pacientes, con los 12 restantes se calcularon los respectivos estimadores para realizar las inferencias bayesianas con a priori informativas.

8.5.1. Variable respuesta: Tiempo hasta el primer evento adverso (T) en pacientes con TMO, usando a priori informativa.

$$\bar{X}_8 = 16 \quad S_8^2 = 178,28 \quad n_1 = 8$$

$$\bar{X}_{12} = 21,58 \quad S_{12}^2 = 320,27 \quad n_2 = 12$$

De la ecuación (7-1), se tiene que el valor de

$$S = \sum_{i=1}^{12} t_i = 259$$

Entonces, de la ecuación (7-5) se tiene que:

$$16 = \frac{\alpha}{\beta} \quad y \quad 178,28 = \frac{\alpha}{\beta^2}$$

Despejando α y β se llegó a la estimación de los parámetros $\alpha = 16 * \beta$, $\beta = \frac{16}{178,28} = 0,09$

Entonces

$$T \sim Gamma \quad (n + \alpha, S + \beta)$$

$$T \sim Gamma \quad (12 + 1,44, 128 + 0,09)$$

$$T \sim Gamma \quad (13,44, 128,09)$$

$$E(\lambda) = \frac{\alpha}{\beta} = \frac{13,44}{128,09} = 0,105$$

$$\hat{\lambda} = \frac{1}{0,105} = 9,53 \quad \text{días}$$

Por medio de estimación Bayesiana, usando a priori informativa, se espera que desde que el paciente con TMO ingresa a la clínica, hasta que le ocurre el primer evento adverso trascurren aproximadamente 10 días.

Se simularon 10.000 datos con $\hat{\lambda}$, esto indica que si se tienen 10.000 pacientes con TMO, en las mismas circunstancias o con las mismas características de la clínica, se espera que desde que el paciente ingresa a la clínica hasta que ocurre el evento adverso transcurran 10 días aproximadamente. Teniendo el 88.0 % de los datos acumulados hasta el día 10, ósea que el 12.0 % de datos restantes están por encima de la media posterior. $RC_{95\%}[8,43; 13,23]$.

8.5.2. Variable respuesta: Tiempo desde que a un paciente con TMO le ocurre un EA hasta que el siguiente paciente con TMO le ocurra su primer EA (K) usando a priori informativa.

$$\bar{X}_8 = 7,75 \quad S_8^2 = 15,36 \quad n_1 = 8$$

$$\bar{X}_{12} = 11,67 \quad S_{12}^2 = 105,8 \quad n_2 = 12$$

De la ecuación (7-1), se tiene que el valor de

$$S = \sum_{i=1}^{12} k_i = 140$$

Entonces, de la ecuación (7-5) se tiene que:

$$7,75 = \frac{\alpha}{\beta} \quad y \quad 15,36 = \frac{\alpha}{\beta^2}$$

Despejando α y β se llega a la estimación de los parámetros $\alpha = 3,91$, $\beta = 0,505$

Entonces

$$T \sim Gamma \quad (n + \alpha, S + \beta)$$

$$T \sim Gamma \quad (12 + 3,91, \quad 140 + 0,505)$$

$$T \sim Gamma \quad (15,91, \quad 140,5)$$

$$E(\lambda) = \frac{\alpha}{\beta} = \frac{15,91}{140,5} = 0,113$$

$$\hat{\lambda} = \frac{1}{0,113} = 8,85 \quad \text{días}$$

Por medio de estimación Bayesiana, usando a priori informativa, se espera que desde que un paciente con TMO ingresa a la clínica y le ocurrió el primer EA, hasta que a otro paciente también con TMO le ocurre el primer evento adverso (tiempo entre EAs) trascurren aproximadamente 9 días.

8.5.3. Variable respuesta: Cantidad de EAs por mes (X) en pacientes con TMO, usando a priori informativa.

El numero anual esperado de pacientes TMO con eventos adversos, entre los 114 del estudio, es:

$$\beta_0 = 0,105 \bullet 114 = 11,97$$

De acuerdo a esta información, se usó $\beta=1$. Luego,

$$\lambda \mid x_1, x_2, \dots, x_{12} \sim Gamma\left(\sum_{i=1}^{12} x_i + 1; \beta + 12(\text{meses})\right)$$

Donde

$$\sum_{i=1}^{12} x_i = 12$$

El numero esperado de pacientes con al menos un evento adverso por mes es:

$$\hat{\lambda} = \frac{13}{13} = 1 \quad \text{paciente con TMO / mes}$$

$\hat{\lambda} = 1$ paciente con TMO esperado con al menos 1 evento adverso por mes $RC_{95\%} = [0,53, 1,61] \propto [0, 1]$

8.6. Estimación Bayesiana a partir de distribuciones a priori no informativas en pacientes sin TMO.

Para la construcción de a priori no informativas:

T= tiempo (en días) que transcurre hasta que el paciente sin TMO tiene el primer evento adverso.

Se asume que **T** tiene una distribución exponencial con parámetro λ , la cual es equivalente a una distribución Gamma (α, λ) con parámetro de forma $\alpha=1$. Es decir,

$$T \sim Exponencial(\lambda) = T \sim Gamma(1, \lambda)$$

Dentro del estudio de las simulaciones, para el análisis bayesiano, Gelman and Hill (2006) recomiendan usar

$$\tau = 0.01 \text{ que es equivalente a } \beta=100,$$

Por lo tanto, se usaron las ecuaciones (7-1) para la estimación de S y (7-2) para la estimación de los parámetros de la distribución Gamma.:

$$n = 24, \quad S = \sum_{i=1}^{20} t_i = 220$$

$$\lambda | t_1, t_2, \dots, t_n \sim Gamma(n + 1, S + \beta)$$

$$\lambda | t_1, t_2, \dots, t_{24} \sim Gamma(25, 320)$$

$$E(\lambda) = \frac{\alpha}{\beta} = \frac{25}{320} = 0,07813$$

$$\hat{\lambda} = \frac{1}{0,07813} = 12,8 \quad \text{días}$$

Se simularon 10.000 datos con $\hat{\lambda}$, lo cual indica que si se tienen 10.000 pacientes con TMO, en las mismas circunstancias de la clínica, se espera que desde que el paciente ingresa a la clínica hasta que ocurre el evento adverso transcurran 13 días aproximadamente. Teniendo el 84.0 % de los datos acumulados hasta el día 13, ósea que el 16.0 % de datos restantes están por encima de la media posterior. $RC_{95\%}[10,63; 16,22]$.

Para la simulación de la probabilidad de que un valor T sea mayor a 13 días usando una distribución Gamma, se encuentran 8.420 valores por encima de la media ($\lambda = 12, 8$) $\frac{8,420}{10000} = 0,842$, esto indica que teniendo 10.000 pacientes sin TMO, en las mismas situaciones de la clínica, la probabilidad de que tengan al menos un evento adverso en un tiempo mayor a 13 días es del 84,2 %.

8.6.1. Variable respuesta: Tiempo entre eventos (K) en pacientes con TMO

K= tiempo (en días) que transcurre desde que el paciente sin TMO tiene el primer evento adverso hasta que el siguiente paciente, también sin TMO tiene el evento adverso (tiempo entre eventos).

Se asume que K tiene una distribución exponencial con parámetro λ , la cual es equivalente a una distribución Gamma (α, λ) con parámetro de forma $\alpha=1$. Es decir,

$$K \sim Exponencial(\lambda) = K \sim Gamma(1, \lambda)$$

Dentro del estudio de las simulaciones, nuevamente se usa la recomendación de Gelman and Hill (2006) de utilizar $\tau = 0.01$ que es equivalente a $\beta = 100$, utilizando la ecuación (7-1) se estima el valor del parámetro S y haciendo uso de la ecuación (7-2) se deduce:

$$n = 24, \quad S = \sum_{i=1}^{24} k_i = 146$$

$$\lambda | k_1, k_2, \dots, k_{24} \sim Gamma(n + 1, S + \beta)$$

$$\lambda | k_1, k_2, \dots, k_{24} \sim Gamma(25, 246)$$

$$E(\lambda) = \frac{\alpha}{\beta} = \frac{25}{246} = 0,1016$$

$$\hat{\lambda} = \frac{1}{0,1016} = 9,84 \quad \text{días}$$

RC95 % [7.1 ; 13.9] días

Se tiene una media de 9,84 días, esto indica que si se tienen 10.000 pacientes con las mismas circunstancias de la clínica, se espera que el tiempo que transcurre desde que el primer paciente sin TMO hace al menos 1 evento adverso hasta que el próximo paciente también sin TMO y que también hace al menos 1 evento adverso transcurran 10 días aproximadamente, teniendo el 56.5 % de los datos acumulados hasta el día 10, ósea que el 43.5 % de datos restantes están por encima de la media posterior.

8.6.2. Número de pacientes con TMO y con al menos un EA por mes (X)

Variable respuesta: Número de pacientes sin TMO y con al menos un evento adverso por mes.

Se denota ahora.

X: el número de pacientes sin TMO y al menos 1 evento adverso por mes (n=12 meses)

Se asume que X tiene una distribución de Poisson con parámetro λ

$$X \sim Poisson(\lambda)$$

Para esta estimación, se usa la prevalencia de eventos adversos reportada por el estudio IBEAS que es del 10,5 %.

$$\hat{\theta} = 0,105$$

El numero anual esperado de niños con eventos adversos, entre los 114 niños del estudio, es:

$$\beta_0 = 0,105 \bullet 114 = 11,97$$

Luego, el número esperado de niños con al menos un evento adverso por mes es:

$$\beta = \frac{11,97}{12} = 0,998 \approx 1$$

De acuerdo a esta información, se usó $\beta=1$. Luego,

$$\lambda \mid x_1, x_2, \dots, x_{12} \sim Gamma\left(\sum_{i=1}^{12} x_i + 1; \beta + 12(\text{meses})\right)$$

Donde

$$\sum_{i=1}^{12} x_i = 24$$

El numero esperado de pacientes sin TMO con al menos un evento adverso por mes es:

$$\hat{\lambda} = \frac{25}{13} = 1,923 \quad \text{pacientes sin TMO / mes}$$

$\hat{\lambda} = 2$ pacientes sin TMO esperado con al menos 1 evento adverso por mes $RC_{95\%} = [1,23, 2,75]$.

Si se realiza el estudio 100 veces, en clínicas similares, se esperaría que el 93 % de las veces, la cantidad promedio de niños sin TMO y al menos un evento adverso por mes estén entre 1 y 2 niños.

8.7. Estimación Bayesiana a partir de distribuciones a priori informativas en pacientes sin TMO

Para la estimación Bayesiana usando a priori informativa, se seleccionó una muestra de los 24 pacientes iniciales que no tenían TMO, esta muestra fue seleccionada de manera aleatoria en pacientes sin TMO, la muestra seleccionada fue de $n_1 = 10$ pacientes, con los $n_2 = 14$ restantes se calcularon los respectivos estimadores para realizar las inferencias Bayesianas con a priori informativas.

8.7.1. Variable respuesta: Tiempo hasta el primer evento adverso (T) en pacientes sin TMO, usando a priori informativa.

$$\bar{X}_{10} = 6,3 \quad S_{10}^2 = 11,57 \quad n_1 = 10$$

$$\bar{X}_{14} = 6,36 \quad S_{14}^2 = 31,2 \quad n_2 = 14$$

De la ecuación (7-1), se tiene que el valor de

$$S = \sum_{i=1}^{14} t_i = 157$$

Entonces, de la ecuación (7-5) se tiene que:

$$6,3 = \frac{\alpha}{\beta} \quad y \quad 11,57 = \frac{\alpha}{\beta^2}$$

Despejando α y β se llega a la estimación de los parámetros

$$\alpha = 6,3 * \beta, \quad \beta = \frac{6,3}{11,57} = 0,55$$

Entonces

$$T \sim Gamma \quad (n + \alpha, S + \beta)$$

$$T \sim Gamma \quad (14 + 3,5, 157 + 0,55)$$

$$T \sim Gamma \quad (17,5, 157,55)$$

$$E(\lambda) = \frac{\alpha}{\beta} = \frac{17,5}{157,55} = 0,111$$

$$\hat{\lambda} = \frac{1}{0,111} = 9 \quad \text{días}$$

Por medio de estimación Bayesiana, usando a priori informativa, se espera que desde que el paciente sin TMO ingresa a la clínica, hasta que le ocurre el primer evento adverso trascurren aproximadamente 9 días.

Se simularon 10.000 datos con $\hat{\lambda}$, esto indica que si se tienen 10.000 pacientes sin TMO, en las mismas circunstancias o con las mismas características de la clínica, se espera que desde que el paciente ingresa a la clínica hasta que ocurre el evento adverso trascurren 9 días aproximadamente. Teniendo el 78.0 % de los datos acumulados hasta el día 9, ósea que el 22.0 % de datos restantes están por encima de la media posterior. $RC_{95\%}[7,23; 11,33]$.

8.7.2. Variable respuesta: Tiempo desde que a un paciente sin TMO le ocurre un EA hasta que el siguiente paciente sin TMO le ocurra su primer EA (K) usando a priori informativa.

$$\bar{X}_{10} = 5,7 \quad S_{10}^2 = 49,35 \quad n_1 = 10$$

$$\bar{X}_{14} = 6,36 \quad S_{14}^2 = 31,2 \quad n_2 = 14$$

De la ecuación (7-1), se tiene que el valor de

$$S = \sum_{i=1}^{14} k_i = 157$$

Entonces, de la ecuación (7-5) se tiene que:

$$5,7 = \frac{\alpha}{\beta} \quad y \quad 49,35 = \frac{\alpha}{\beta^2}$$

Despejando α y β se llega a la estimación de los parámetros $\alpha = 5,7 * \beta$, $\beta = \frac{5,7}{49,35} = 0,12$

Entonces

$$T \sim Gamma \quad (n + \alpha, S + \beta)$$

$$T \sim Gamma \quad (14 + 0,68, \quad 157 + 0,12)$$

$$T \sim Gamma \quad (14,68, \quad 157,12)$$

$$E(\lambda) = \frac{\alpha}{\beta} = \frac{14,68}{157,12} = 0,09$$

$$\hat{\lambda} = \frac{1}{0,09} = 11,11 \quad \text{días}$$

Por medio de estimación Bayesiana, usando a priori informativa, se espera que desde que un paciente sin TMO ingresa a la clínica y le ocurría el primer EA, hasta que a otro paciente también sin TMO le ocurre el primer evento adverso (tiempo entre EAs) trascurren aproximadamente 11 días.

8.7.3. Variable respuesta: Cantidad de EAs por mes (X) en pacientes sin TMO, usando a priori informativa.

El numero anual esperado de pacientes sin TMO con eventos adversos, entre los 114 pacientes del estudio, es:

$$\beta_0 = 0,105 \bullet 114 = 11,97$$

De acuerdo a esta información, se usó $\beta=1$. Luego,

$$\lambda \mid x_1, x_2, \dots, x_{12} \sim \text{Gamma}\left(\sum_{i=1}^{14} x_i + 1; \beta + 14\right)$$

Donde

$$S = \sum_{i=1}^{12} x_i = 14$$

El numero esperado de pacientes sin TMO con al menos un evento adverso por mes es:

$$\hat{\lambda} = \frac{15}{13} = 1,154 \quad \text{pacientes sin TMO / mes}$$

$\hat{\lambda} = 1$ paciente sin TMO esperado con al menos 1 evento adverso por mes $\text{RC}_{95\%} = [0,64, 1,82]$.

8.8. Resumen estimaciones clásicas y Bayesianas

En la tabla 8-6 se presenta la comparación de las estadísticas clásicas y Bayesianas de las variables en estudio **T**, **K** y **X** con los respectivas divisiones en pacientes con TMO y sin TMO y el total. Se puede observar que los intervalos de confianza calculados por métodos Bootstrap en la estadística clásica son mas amplios que por medio de la estadística Bayesiana igualmente calculados por método de simulación.

Con respecto a la variable tiempo hasta el primer evento **T**, se observa que las estimaciones clásica y Bayesiana no informativa obtuvieron las estimaciones con valores cercanos pero con una mayor precisión en la estimación Bayesiana informativa, ya que la región de credibilidad fue mas estrecha.

Con respecto a la variable tiempo entre eventos **K**, el menor promedio se obtuvo por la estimación Bayesiana informativa y el mayor por la Bayes no informativa, la estimación clásica mostró un valor intermedio.

Con respecto a la variable número de eventos adversos por mes **X**, la estimación clásica presento el mayor promedio, el cual fue ligeramente diferente de las estimaciones Bayesianas informativas y no informativas.

Tabla 8-6: Resumen de las estimaciones clásicas y Bayesianas para T, K y X, en pacientes con y sin TMO. Los datos presentados corresponden al promedio y el intervalo de confianza o region de credibilidad del 95 %

T	Con TMO (n=20)	Sin TMO (n=24)	Total (n=44)
Clásica	19.35 (12.68; 26.02)	9.17 (6.48; 11.86)	13.80 (10.20; 17.39)
Bayes No informativa	23.19 (20.43; 26.32)	12.80 (10.63; 16.22)	15.73 (15.43; 16.03)
Bayes informativa	9.53 (8.43; 13.23)	9.00 (7.23; 11.33)	13.70 (12.43; 15.53)
K			
Clásica	10.10 (6.51; 13.69)	6.08 (3.65; 8.52)	7.90 (5.79; 10.04)
Bayes No informativa	14.39 (12.10; 16.70)	9.84 (7.10; 13.90)	9.95 (9.10; 11.00)
Bayes informativa	8.85 (5.65; 15.53)	11.11 (6.81; 19.44)	6.59 (5.06; 7.13)
X			
Clásica	1.67 (0.94; 2.40)	2.00 (1.25; 2.75)	4.00 (2.69; 4.64)
Bayes No informativa	1.62(1.00; 2.40)	1.92 (1.23; 2.75)	3.46 (2.52; 4.54)
Bayes informativa	1.00 (0.53; 1.61)	1.15 (0.64; 1.82)	2.69 (1.88; 3.60)

9 Conclusiones

En este trabajo de grado se utilizaron datos secundarios para modelar la ocurrencia de eventos adversos en el servicio de Hemato Oncología Pediátrica de una clínica nivel IV en la ciudad de Santiago de Cali. La información utilizada en este trabajo de grado hizo parte de un estudio que replicó el IBEAS 2009 (el cual midió la prevalencia de EAs en hospitales de Latinoamérica) pero esta vez en una población pediátrica de la ciudad.

Este fue un estudio observacional de cohorte retrospectivo donde se incluyeron 114 pacientes en edad pediátrica (menores de 18 años) y que acudieron a un servicio de Hemato Oncología Pediátrica desde el 01 de enero al 31 de diciembre del año 2016. Durante este periodo se reportaron 44 niños entre 0 y 18 años con EAs, siendo el 68.2% de sexo masculino y el 31.8% mujeres. La edad promedio fue de 8.8 años con una desviación estándar de 9.9 años. Un poco menos de la mitad de los niños ($n=20$), correspondiente al 45,5%, tuvo trasplante de médula ósea y la mayoría de ellos (34,1%) presentó dos EAs.

Mediante el enfoque clásico de estadística se encontró que el tiempo mediano desde el ingreso a la clínica hasta que el niño tiene el primer evento adverso (T) fue de 10.5 días (RI: 6.75 ; 16.00); el tiempo mediano entre el primer evento de un niño y el primer evento de otro niño (K) fue de 6 días (RI: 2.75 ; 10.20) y el número mediano de niños con al menos un evento adverso por mes (X) fue de 4 (RI: 3.5 ; 4.0).

Usando el enfoque Bayesiano se realizaron dos tipos de estimación sobre las variables en estudio (T, K, X). Primero, usando distribuciones a priori no informativas, se encontró que el tiempo mediano hasta el primer evento adverso (T) fue de 15.73 días RC95% (15.43; 16.03); tiempo mediano entre un niño y otro hacen EA (K) de 9.95 días RC95% (9.1; 11.0); y número mediano de niños con al menos un EA al mes (X) fue de 3.46 RC95% (2.5; 4.5). Segundo, usando distribuciones a priori informativas, se encontró que el tiempo mediano hasta el primer evento adverso (T) fue de 13.70 días RC95% (12.43; 15.53); tiempo mediano entre un niño y otro hacen EA (K) de 6.59 días RC95% (5.06; 7.13); y número mediano de niños con al menos un EA al mes (X) fue de 2.69 RC95% (1.88; 3.60).

Las estimaciones realizadas sobre los parámetros de las variables T, K y X fueron algo similares bajo los enfoques clásico y Bayesiano. Sin embargo, la estadística Bayesiana brinda la

oportunidad realizar estimaciones más precisas al utilizar información existente.

La estadística Bayesiana nos permite realizar inferencia acerca de los parámetros que aún no han sido estudiados, dando como resultado estimadores mas robustos.

Como se ha podido apreciar a lo largo de este trabajo, la versatilidad de la estadística Bayesiana nos permite poder ampliar los conocimientos adquiridos mediante el muestreo estadístico, con los posibles conocimientos previos existentes, evitando de esa manera que se pierda o desaproveche información existente.

La estadística Bayesiana permite analizar muestras pequeñas, sin llegar a tener prejuicio con la insesgadez de los estimadores, sin embargo, cuando se tienen muestras grandes, la estadística Bayesiana no es una buena fuente, ya que los estimadores tienden a ser similares a la estimación frecuentista (clásica).

10 Recomendaciones

Se recomienda seguir recolectando información sobre EAs en niños con leucemia para realizar nuevas estimaciones de T, X y X con muestras mas grandes.

También se recomienda que para estudios futuros no se tenga en cuenta solo el primer EA sino todos los eventos adversos que le ocurran a cada paciente.

De ser posible, ampliar este tipo de estudios a hospitales públicos y en edades mayores, por ejemplo menores de 40 años. Hay que tener en cuenta que entre mayor sea la edad, mas complicaciones puede tener el paciente.

Referencias

- Aranaz, A., Aibar, R. C., Limón, R. R., Amarilla, A., Restrepo, F., Urroz, O., Sarabia, O. R., Santivañez, A., Gonseth, G. J., and other (2011). Diseño del estudio ibeas: prevalencia de efectos adversos en hospitales de latinoamérica.
- Aranaz, J., Aibar, C., Vitaller, J., and Ruiz, P. (2005). Estudio nacional de efectos adversos ligados a la hospitalización (eneas). *Madrid, MSC*, 169.
- Arroyo, I., Bravo, L. C., Llinás, H., and Muñoz, F. L. (2014). Distribuciones poisson y gamma: una discreta y continua relación. *Prospectiva*, 12(1):99–107.
- Atienza, A. L. (2016). Leucemias. leucemia linfoblástica aguda. *Pediatría integral*, 20(6):380–389.
- Caicedo, Velásquez, B., Álvarez, C., et al. (2016). Evolución de las iniquidades en mortalidad por causas externas entre los municipios de antioquia (colombia). *Gaceta Sanitaria*, 30(4):279–286.
- Checa, A. N. (1998). Estadística y probabilidad: una propuesta didáctica para la enseñanza secundaria. *Revista Interuniversitaria de formación del profesorado*, (32):59–72.
- Donaldson, M. S., Corrigan, J. M., Kohn, L. T., et al. (2000). *To err is human: building a safer health system*, volume 6. National Academies Press.
- García Cueto, E., Gallo Álvaro, P. M., and Miranda García, R. (1998). Bondad de ajuste en el análisis factorial confirmatorio. *Psicothema*, 10 (3).
- Gelman, A. and Hill, J. (2006). *Análisis de datos usando regresión y modelos multinivel / jerárquicos*.
- Gutierrez, A. F., Garduno Espinosa, J., Yamamoto Kimura, L., Hernandez-Hernandez, D., Arangure, J. M. M., Gómez Delgado, A., Farfan-Canto, J., Ortiz-Fernandez, A., and Martínez-García, M. (1993). Factores de riesgo asociados al desarrollo de leucemia en niños. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 50(4):248–257.
- Lawson, A. B. (2013). *Maapeo de la enfermedad bayesiana: modelado jerárquico en epidemiología espacial*.
- Massey Jr, F. J. (1951). The kolmogorov-smirnov test for goodness of fit. *Journal of the American statistical Association*, 46(253):68–78.
- Matlow, A. G., Baker, G. R., Flintoft, V., Cochrane, D., Coffey, M., Cohen, E., Cronin, C. M., Damignani, R., Dubé, R., Galbraith, R., and other (2012). Eventos adversos entre niños en hospitales canadienses: el estudio canadiense de eventos adversos pediátricos.
- McPhillips, H. A., Stille, C. J., Smith, D., Hecht, J., Pearson, J., Stull, J., DeBellis, K., Andrade, S., Miller, M., Kaushal, R., and other (2005). Posibles errores de dosificación

- de medicamentos en pediatría ambulatoria. *The Journal of pediatrics*.
- Mendenhall, W., Scheaffer, R. L., and Wackerly, D. D. (1994). *Estadística matemática con aplicaciones*. Grupo Editorial Iberoamérica,.
- OPS, O. P. d. l. S. (2016). www.paho.org, 21 de febrero de 2016.
- Pedrosa, I., Juarros-Basterretxea, J., Robles-Fernández, A., Basteiro, J., and García-Cueto, E. (2015). Pruebas de bondad de ajuste en distribuciones, ¿qué estadístico utilizar? *Universitas psychologica*, 14(1):245–254.
- Pizzo, P. A. and Poplack, D. G. (1997). Principios y práctica de la oncología pediátrica. *Revista del Colegio Americano de Cirujanos*.
- Ramos Domínguez, B. N. (2005). Calidad de la atención de salud: Error médico y seguridad del paciente. *Revista Cubana de Salud Pública*, 31(3):0–0.
- Rodríguez Rey, Y. L. (2014). Causas de ocurrencia de evento adverso relacionado con la atención de enfermería. *Facultad de Ingeniería*.
- Ross, S. M. (2010). *Introduction to probability models*. Academic press.
- Rozich, J., Haraden, C., and Resar, R. (2003). Herramienta de activación de eventos de drogas adversas: una metodología práctica para medir el daño relacionado con medicamentos. *BMJ Quality Safety*.
- Salah, A. B., Kamarianakis, Y., Chlif, S., Alaya, N. B., and Prastacos, P. (2007). Leishmaniasis cutánea zoonótica en el centro de túnez: dinámica espacio-temporal. (5).
- Saslow, D., Boetes, C., Burke, W., Harms, S., Leach, M. O., Lehman, C. D., Morris, E., Pisano, E., Schnall, M., Sener, S., and other (2007). Directrices de la american cancer society leucemia en niños. *CA: una revista de cáncer para médicos*, 57(2):75–89.
- Shimizu, T. K. (2014). Análise bayesiana de dados composicionais na presença de covariáveis.
- Silvente, V. B. and Hurtado, M. J. (2012). Clasificación de pruebas no paramétricas. cómo aplicarlas en spss. *REIRE*, 5.
- Torres Márquez, M., Fonseca Pelegrín, C. L., Díaz Martínez, M. D., del Campo Mulet, O. A., and Roché Hernández, R. (2010). Accidentes en la infancia: una problemática actual en pediatría. *Medisan*, 14(3).
- Urdinola, B. P. and Torres Avilés, F. and Velasco, J. A. (2017). The homicide atlas in colombia: contagion and under-registration for small areas. *Cuadernos de Geografía: Revista Colombiana de Geografía*, 26(1):101–118.