

Gemma Roselló Fontanals

Anàlisi de l'efectivitat dels agents biològics en el tractament de la psoriasi

**Treball Fi de Grau
dirigit per la Dra. Marta Sales Pardo**

Grau en Enginyeria Biomèdica



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Tarragona

2023

Índex

1	Introducció.....	1
1.1	Digitalització del sistema sanitari	1
1.2	Psoriasi	2
1.3	Ús d'agents biològics en el tractament de la psoriasi	3
1.4	Control de l'efectivitat dels tractaments biològics	5
2	Objectius	6
3	Processament de les dades.....	7
3.1	Estudi general de la Psoriasi.....	7
3.1.1	Característiques generals de les dades.....	8
3.2	Estudi de les escales indicadores d'avaluació de la psoriasi	8
3.2.1	Característiques de les dades.....	8
3.3	Estudi dels nivells en sang d'Ustekinumab	10
3.3.1	Característiques de les dades de l'estudi	10
4	Resultats.....	14
4.1	Estudi general de la Psoriasi.....	14
4.1.1	Inici dels tractaments i discontinuïtats	14
4.1.2	Distribució dels tractaments per agent biològic.....	16
4.1.3	Distribució dels tractaments actius i inactius per agent biològic.....	17
4.2	Estudi de les escales indicadores d'avaluació de la psoriasi	22
4.2.1	Psoriasis Area and Severity Index (PASI)	22
4.2.2	Dermatology Life Quality Index (DLQI).....	26
4.2.3	Body Surface Area (BSA).....	30
4.2.4	Correlació del PASI, DLQI i BSA a l'inici del tractament i un any després..	34
4.3	Predicció de les discontinuïtats dels tractaments	38
4.3.1	Predicció de discontinuïtats amb els tres primers seguiments.....	39
4.3.2	Predicció de discontinuïtats amb els dos primers seguiments	44
4.4	Estudi dels nivells en sang d'Ustekinumab	49
4.4.1	Regressió i correlació lineal entre els nivells d'Ustekinumab en sang i el valor de les escales d'avaluació	49
4.4.2	Predicció de la resposta del pacient al tractament.....	52
5	Conclusions.....	58
6	Referències	59

1 Introducció

1.1 Digitalització del sistema sanitari

La digitalització de la nostra societat també està tenint un gran impacte en el sistema sanitari i, com a resultat, s'han pogut veure millores importants en aquest sector. Un dels àmbits en els quals la digitalització ha tingut un rol fonamental és en l'emmagatzematge de totes les dades biomèdiques que s'arriben a originar en un centre hospitalari.

Els hospitals públics estan apostant per la recollida de dades per tal de poder millorar la qualitat dels serveis que ofereixen, ja que una anàlisi i una interpretació eficaces d'aquestes és vital per a poder desenvolupar noves eines de diagnòstic i tractament de patologies, les quals són cada vegada més individualitzades per a cada persona [1].

La sanitat és un dels sectors que conté una quantitat més gran de dades i és necessari fer un emmagatzematge i processament adequat per poder extreure tota la informació disponible de forma fiable i integrada. L'optimització de les dades mèdiques és una feina molt complexa, ja que és necessari controlar un ampli ventall de variables.

Gràcies a aquestes dades mèdiques es poden dur a terme estudis per tal d'entendre com es desenvolupa cada patologia, com aquesta es pot combatre i com es pot prevenir. Tot i els grans avantatges que pot generar l'ús d'aquesta informació, cal tenir en compte que són dades privades de cada pacient i que és necessari extremar les mesures de seguretat sobre aquestes [2]. Per tal d'assegurar la protecció d'aquestes dades, els grans conjunts de dades biomèdiques es troben dispersos en diferents institucions i aïllats de forma intencionada. Això suposa un repte per a poder usar aquestes dades, ja que s'han de superar les barreres tècniques i socials que plantegen la seva interconnexió [3].

L'anàlisi quantitativa de dades biomèdiques és una necessitat per a poder explotar sistemàticament les dades que es recullen dels pacients. L'anàlisi estadística ajuda a transformar les dades en idees significatives, a la comprovació de les hipòtesis, a optimitzar el disseny d'estudis i facilita la presa de decisions basada en proves. D'aquesta manera, l'anàlisi de dades suposa una part molt important de la investigació mèdica [4].

Actualment, es generen una gran quantitat de dades mèdiques d'alta dimensionalitat (Big Data), fet que fa que el seu temps de recopilació i de processament siguin cada vegada més complexos [5]. Els reptes que suposen aquestes dades d'alta dimensió exigeixen que els investigadors que treballen amb macrodades puguin adquirir la infraestructura informàtica i les eines d'anàlisi necessàries per analitzar el màxim de dades disponibles, de manera que es necessiten nous algorismes i metodologies constantment [6].

Per abordar els problemes que genera el Big Data es necessita un software que sigui capaç d'executar anàlisi de forma ràpida i eficient i que es pugui reproduir en qualsevol entorn informàtic adequat [7]. Dos exemples de softwares de workflow serien el "Toil", el qual és de codi obert i permet executar fluxos de dades de recerca científica de gran escala en entorns com el núvol o d'alt rendiment, i el "Clinical Data Managing and Analyzing System", el qual usa una base de dades xml híbrida per gestionar una gran quantitat d'anàlisis de dades clíniques sobre malalties en línia [7] [8].

Les tècniques adequades per a la ciència de dades són essencials per donar sentit a la riquesa que proporcionen les dades biomèdiques [6] i, per tal d'il·lustrar el potencial d'aquest enfocament quantitatiu, he considerat estudiar el cas concret de la psoriasi.

1.2 Psoriasi

La psoriasi és una malaltia cutània de naturalesa inflamatòria i crònica, que té una elevada predisposició genètica i trets patogènics autoimmunes. La seva prevalença mundial és d'aproximadament el 2%, però varia en funció de la regió. La psoriasi és poc predominant en poblacions asiàtiques i africanes, mentre que en poblacions caucàsiques i escandinaves arriba fins a l'11% [9]. A Espanya la seva prevalença és d'aproximadament l'1,4% i sol iniciar-se abans dels 35 anys, sent poc comuna en nens [10].

A causa del seu curs impredecible, la psoriasi requereix tractament a llarg termini i, en molts casos, implica una reducció de la qualitat de vida [10]. També està associada a la morbiditat física i psicològica, tenint així un important impacte en discapacitats mentals i físiques [11]. Existeixen moltes variants clíniques de psoriasi, encara que la majoria dels pacients presenten plaques amb escames i una base eritematosa [12].

Avui en dia, s'han trobat evidències substancials que donen suport al fet que els limfòcits T i les citocines tenen un paper fonamental en el desenvolupament de la psoriasi. Les cèl·lules T són limfòcits que actuen en el sistema immunitari innat, mentre que les citocines són proteïnes i glicoproteïnes produïdes per diferents tipus cel·lulars, sobretot leucòcits [11]. Així i tot, la patogènesi de la psoriasi és molt complexa i probablement involucra mediadors tant del sistema immunitari innat com l'adaptatiu. Fins a la data, no hi ha un clar consens sobre quins són els antígens implicats en la resposta immunitària autoreactiva provocada per la psoriasi [12].

Pel que fa a l'avaluació de l'estat de la malaltia en els pacients afectats, no es disposa de cap instrument de mesura totalment objectiu per valorar la seva gravetat. No obstant això, s'han desenvolupat i validat escales que permeten establir la severitat de la patologia i avaluar la resposta que dona cada pacient al tractament que se li administra. Les escales d'avaluació més comunes són les següents [10]:

- PASI (The Psoriasis Area and Severity Index): indica la superfície corporal afectada i la severitat de les lesions (eritema, induració i escamació) [10].
- DLQI (Dermatology Life Quality Index): determina quin és l'impacte de la patologia en la qualitat de vida del pacient.
- BSA (Body Surface Area): es determina de forma visual i consisteix en l'avaluació de la superfície corporal afectada, considerant que el palmell de la mà del pacient suposa l'1% de la superfície corporal [13].

Les tres escales indicadores de l'estat de la malaltia, citades anteriorment, permeten classificar la psoriasi en lleu, moderada o greu en funció dels seus valors, tal com es pot observar a la Taula 1.

Taula 1. Escales indicadores de la gravetat de la psoriasis.

	Lleu	Moderat	Greu	Rang
PASI	0-5	5-10	>10	0-72
DLQI	0-5	6-10	>10	0-30
BSA	0-3	3-10	>10	0-100

Existeixen diversos tractaments tòpics i sistèmics aprovats pel tractament de la psoriasi. Els fàrmacs tòpics són aquells que s'apliquen sobre la pell o la mucosa [14], mentre que els sistèmics són els que s'administren al torrent sanguini [2]. La decisió terapèutica sobre quin tractament utilitzar està basada en els trets individuals de cada pacient i del curs i moment evolutiu de la malaltia [10].

La psoriasi moderada-greu acostuma a requerir un tractament sistèmic, mentre que la psoriasi lleu se sol tractar amb fàrmacs de via tòpica. Els fàrmacs sistèmics engloben fototeràpia en diferents modalitats, agents sistèmics clàssics i agents biològics. Aquests últims poden administrar-se sols, en combinació amb tractaments tòpics o combinats entre si [10].

El tractament amb agents biològics es troba indicat en pacients amb psoriasi moderada-greu que no responen, presenten alguna contraindicació o intolerància, efectes secundaris o toxicitat als fàrmacs sistèmics clàssics. D'aquesta manera, l'elecció del tractament ha de ser el més específic possible per a casa pacient, tenint en compte les comorbiditats, artritis psoriàsica, edat, estil de vida del pacient, risc de patir efectes adversos, tractaments previs i grau de gravetat de la malaltia [10].

Seguint les recomanacions de les guies nacionals i europees per al tractament de la psoriasi, tal com s'ha mencionat amb anterioritat, el tractament sistèmic s'indica a pacients amb psoriasi moderada-greu i que no presenten un bon control amb tractaments tòpics, i es fa una especial èmfasi en la individualització del tractament [10].

1.3 Ús d'agents biològics en el tractament de la psoriasi

Els tractaments biològics són un tipus de fàrmacs sistèmics sintetitzats mitjançant tècniques de biologia molecular o derivats d'una font biològica [15] que s'assemblen a proteïnes humanes, concretament a les immunoglobulines o anticossos [16]. Els agents usats en aquests tractaments estan dissenyats específicament per combatre un fenomen biològic, gens o proteïnes que estan involucrats en una patologia [17].

Gràcies a la recerca continua en l'estudi de la psoriasi i els avenços en biologia molecular, s'han desenvolupat agents biològics per a tractar la psoriasi. Aquests fàrmacs actuen bloquejant passos concrets de la patogènesi de la psoriasi [11].

Els agents biològics que s'utilitzen en el tractament de la psoriasi són agents sistèmics immunosupressors que redueixen la resposta del sistema immunitari [18]. Són fàrmacs dissenyats per combatre components específics del sistema immunitari i són un gran avenç tecnològic davant dels immunosupressors clàssics. Gràcies a la introducció de les teràpies biològiques, el tractament de la psoriasi ha sofert una millora contundent [12].

Com ja s'ha esmentat, la psoriasi en plaques moderada-greu requereix un tractament sistèmic quan el tractament tòpic no és suficient. Els pacients amb aquesta patologia que no responen almenys a dos tractaments sistèmics convencionals, que presten contraindicacions o que no els toleren, són candidats a rebre teràpies biològiques.

A més, per a poder ser tractats amb agents biològics els pacients han de presentar un PASI i un BSA superior a 10, o lesions de localització facial, palmoplantar, unguial, cuir cabellut o genital amb repercussió en la qualitat de vida del pacient, fets que es corresponen a un DLQI superior a 10 [19].

De tal manera, abans de començar el tractament amb un fàrmac biològic cal examinar les contraindicacions i precaucions d'ús, descartar la presència d'infecció tuberculosa latent i completar les immunitzacions pendents [10]. No es consideren adequats tractaments amb fàrmacs biològics en pacients amb infeccions actives importants [20].

Per tal de poder mesurar els resultats en salut de les intervencions terapèutiques i verificar el compliment dels criteris clínic i les condicions establertes en els acords es requereixen les següents variables clíniques en el començament del tractament farmacològic amb agents biològics [21]:

- Valor PASI.
- Valor BSA.
- Lesions exclusivament de localització facial, cuir cabellut, genital, palmopllantar o unguial.
- Pes.
- Talla.
- Tractament previ.
- Nombre de fàrmacs biològics rebuts prèviament.

Els agents biològics que actualment estan aprovats pel tractament de la psoriasi i que s'utilitzen a l'Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona per a tractar pacients amb psoriasi es mostren a la Taula 2.

Taula 2. Agents biològics pel tractament de la psoriasi [19] [21].

Tipus de fàrmac	Fàrmacs biològics	Contraindicacions
Anti-TNF	<ul style="list-style-type: none"> • Adalimumab • Etanercept • Infliximab 	<ul style="list-style-type: none"> • Antecedents de malalties sistèmiques autoimmunes. • Insuficiència cardíaca moderada-greu • Malalties desmielinitzants.
Inhibidors de citocines	<ul style="list-style-type: none"> • Ustekinumab • Brodalumab • Ixekizumab • Secukinumab • Guselkumab • Risankizumab • Tildrakizumab 	<ul style="list-style-type: none"> • En el cas de fàrmac antivial IL-17 si el pacient pateix una malaltia inflamatori intestinal.

Els fàrmacs biològics han rebut tradicionalment l'aprovació en segona línia de tractament després de les teràpies sistèmiques convencionals, els quals eren l'Etanercept, l'Infliximab i l'Ustekinumab. No obstant això, els fàrmacs biològics autoritzats des del 2015 s'han aprovat com a tractaments sistèmics de primera línia i, a més, l'Adalimumab és la primera línia de tractament des de l'any 2016 [19].

Cal mencionar que en aquest estudi també he tingut en compte l'Apemilast, un fàrmac no biològic nou a Espanya que està aprovat en la mateixa indicació que l'Etanercept, l'Infliximab i l'Ustekinumab. L'Apemilast presenta una eficàcia més modesta en comparació a les teràpies biològiques [19].

Quan un pacient compleix els criteris per iniciar el tractament amb fàrmacs biològics, s'han de considerar els fàrmacs anti-TNF biosimilar com a primera opció de tractament per protocol. La resta d'agents només es troben finançats en pacients amb psoriasi moderada-greu després d'una resposta inadequada, contraindicació o intolerància a tractaments sistèmics convencionals i que hagin utilitzat prèviament un fàrmac biològic anti-TNF [19].

L'objectiu terapèutic de les teràpies biològiques en psoriasi, tenint en compte les escales d'avaluació de la malaltia, és una millora igual o superior a PASI-75 en fase d'inducció i mantenir-lo a llarg termini en fase de manteniment. De tota manera, es considera òptim un PASI-90 [10]. Tot i això, cal tenir en compte que una resposta PASI-75 pot ser excel·lent o insuficient en funció del pacient. PASI-75 consisteix en una millora del 75% en la puntuació del PASI respecte al valor basal i PASI-90 en una millora del 90% [10].

Està demostrat que els agents biològics són més fiables i presenten una seguretat més elevada que els tractaments sistèmics clàssics; els efectes secundaris més freqüents són lleus i poques vegades impliquen la discontinuació del tractament.

1.4 Control de l'efectivitat dels tractaments biològics

Convé destacar que, tal com s'ha dit, la decisió terapèutica sobre quin fàrmac biològic es pauta a cada pacient estarà fonamentada en les característiques individuals i preferències del pacient, limitació funcional, velocitat esperada d'instauració de l'efecte, reaccions adverses, disponibilitat i cost del tractament [10].

De tal manera, cal tenir un bon control de com estan responent els pacients als tractaments biològics que se'ls hi administren i per aquest motiu, es realitzen uns seguiments específics per revisar els valors de les escales d'avaluació de la psoriasi en cada pacient.

Els seguiments consten d'una visita a l'especialista, en aquest cas del dermatòleg, per tal d'avaluar l'estat de la malaltia. Aquestes visites es fan inicialment a la setmana 12, a la 14 i, posteriorment, cada sis mesos o en la discontinuació del tractament. En psoriasis es recullen les següents variables clíniques [21]:

- Valor PASI.
- Valor BSA.
- Valor DLQI.
- Motiu de la discontinuïtat.

A més, els fàrmacs biològics, en el cas de l'ICS (Institut Català de la Salut), són medicaments hospitalaris de dispensació ambulatoria, de manera que només es proporcionen a les farmàcies dels hospitals [21]. A causa del seu elevat cost, l'ICS necessita assegurar-se que aquests són realment efectius en els pacients que se'ls hi administren i, per aquest motiu, es realitzen aquests seguiments per avaluar la resposta clínica del pacient a la teràpia biològica que se li proporciona.

2 Objectius

En el cas de la psoriasi, com ja s'ha dit, es recullen tres dades de cada pacient cada sis mesos, les quals indiquen com la malaltia evoluciona. Aquestes són el PASI, el DLQI i el BSA. A més, en el cas de l'agent biològic Ustekinumab, es van mesurar els nivells en sang de fàrmac dels pacients per veure si aquests es podien correlacionar amb l'efectivitat d'aquest medicament en particular.

El correcte tractament d'aquesta informació ens pot ajudar a fer-nos una idea de com els pacients que tenen pautes amb fàrmacs biològics a l'Hospital Universitari Joan XXIII responen a les teràpies biològiques. Amb això, podem intentar detectar quins són els agents biològics més efectius en la població afectada per psoriasi i quins són els motius del seu efecte positiu, els quals serien els dos principals objectius d'aquest estudi. Els objectius de l'estudi van ser els següents:

- 1) Conèixer quina és la distribució dels tractaments realitzats amb cada fàrmac biològic i saber quins són els que generen més discontinuacions dels tractaments. Això ens permet tenir una idea general de quins són els medicaments més utilitzats i com es distribueix la població de pacients.
- 2) Estudiar quins són els fàrmacs biològics amb els quals s'han dut a terme més tractaments, quins són els que tenen més tractaments actius i inactius, i com totes aquestes teràpies es distribueixen en funció del gènere i l'edat dels pacients. D'aquesta manera podem saber quins són els fàrmacs més freqüents en cada grup de la població i estudiar si la seva efectivitat es troba relacionada amb la freqüència d'ús.
- 3) Determinar quina és la reducció dels valors de les escales indicadores PASI, DLQI i BSA, després d'un any de tractament amb cada agent biològic. També saber com aquesta reducció es distribueix en funció de cada fàrmac i estudiar la relació entre el nombre de tractaments portats a cap amb cada agent i la reducció del PASI, DLQI i BSA. Aquesta informació ens ajudarà a determinar l'efectivitat de cada fàrmac biològic, ja que aquesta es veu reflectida a uns valors baixos de les escales d'avaluació de la severitat de la psoriasi. També podrem estudiar si el fet que la majoria dels tractaments es facin amb uns fàrmacs específics té cap relació amb la seva efectivitat.
- 4) Analitzar si existeixen diferències en la reducció del PASI, DLQI i BSA en funció del gènere i de l'edat dels pacients. D'aquesta forma, podrem saber si hi ha diferències entre l'efectivitat dels fàrmacs biològics en funció del grup de població al qual pertany cada pacient.
- 5) Veure si la relació entre els valors de les escales indicadores a l'inici de la teràpia i al cap d'un any és de reducció o no de forma general.
- 6) Examinar si és possible generar un model predictiu, amb les dades que se'm van proporcionar, que sigui capaç de preveure si un tractament serà discontinuat. Aquest punt és una anàlisi predictiva que complementaria l'anàlisi descriptiva. El seu objectiu principal és intentar reconèixer si un tractament no genera una resposta positiva al pacient per tal de canviar-li la pauta i començar una nova teràpia com més aviat millor.
- 7) Intentar relacionar els nivells en sang dels pacients 6 i 12 setmanes després de l'administració d'Ustekinumab amb l'efectivitat del fàrmac, tenint en compte els valors del PASI, DLQI i BSA per analitzar la possible efectivitat. Amb l'objectiu de reproduir un estudi ja realitzat, vaig intentar relacionar aquests dos paràmetres per tal de poder decidir la quantitat de fàrmac que s'ha d'administrar a cada pacient en funció del valor de les escales d'avaluació de la psoriasi.

3 Processament de les dades

3.1 Estudi general de la Psoriasi

Des del Departament de Farmàcia de l'Hospital Joan XXIII, on vaig realitzar l'assignatura optativa de Pràctiques Curriculars, se'm van proporcionar les dades mèdiques dels pacients amb psoriasi per poder fer un estudi sobre l'efectivitat dels fàrmacs biològics que s'usen per a tractar-la.

A l'hospital, s'emmagatzemen les dades a un programa informàtic anomenat BO. Els professionals que avaluen els pacients amb psoriasi introdueixen els valors de les escales d'avaluació de la psoriasi en aquesta plataforma i, els farmacèutics, poden accedir-hi per a obtenir la informació. Aquestes dades es poden descarregar des del programa en format de full de càlcul i, aquest, és el que a mi se'm va facilitar. Del document original en vaig seleccionar aquelles columnes que em donaven informació rellevant sobre la malaltia.

Tal com es pot veure a la Fig. 1, cada fila del dataframe original correspon a un dels seguiments de cada pacient. Un seguiment equival a una visita de control en la qual s'actualitzen els valors de les escales d'avaluació de la severitat de la psoriasi. D'aquesta forma, cada vegada que se li realitza un nou seguiment a un pacient s'afegeix una nova fila al full de càlcul. L'inconvenient d'aquest sistema és que les úniques dades que varien en les múltiples files que té cada pacient són la data del seguiment i els valors de les escales d'avaluació en aquest, mentre que la resta d'informació es troba repetida tantes vegades com files de cada pacient hi ha. En el cas que un pacient hagi estat tractat amb més d'un fàrmac biològic, el nom del fàrmac i el codi de discontinuïtat també canviaran.

Per tal d'optimitzar la informació que tenia, vaig intentar tenir una sola vegada totes les variables de cada pacient que no varien en cada seguiment, és a dir, evitar la repetició de les dades. L'objectiu era reordenar les dades de manera que cada fila es correspongués a tot el tractament sencer que ha tingut cada pacient amb cada fàrmac. En conseqüència, els pacients només es trobaran repetits en el cas que se'ls hagi tractat amb més d'un fàrmac.

Realitzant aquests canvis, el nombre de files del dataframe va passar de ser de 2.151 a 385, donant lloc a una reducció de 1.766 files. Amb això es pot veure que realment el nombre de pacients amb psoriasi és força reduït i que, a més, en aquestes 385 files s'hi troben repetits aquells pacients que han estat tractats amb més d'un agent biològic. A les Figs. 2-5 s'hi pot observar el dataframe resultant després d'aconseguir tenir tota la informació d'un tractament sencer d'un pacient en cada fila.

També convé destacar que les columnes del nou dataframe estan reordenades. De cada seguiment del tractament sencer, en vaig guardar l'edat que tenia el pacient en aquell moment, la data de realització i els valors del PASI, DLQI i BSA. Vaig haver de tenir en compte que cada pacient té un nombre diferent de seguiments, ja que, en funció del temps que porta el pacient sent tractat amb un fàrmac i de si el tractament ha estat discontinuïtat, el total de seguiments variarà.

Per a poder guardar els valors esmentats de cada seguiment d'un tractament sencer, vaig haver de tenir en compte quin era el màxim de seguiments que tenia un pacient per tractament, que són 17, i vaig haver d'anar guardant els valors de cada seguiment tenint en compte quan s'acaben les dades dels pacients que en tenien menys de 17, havia de guardar la informació en format NaN (Not a Number). El mínim de seguiments que pot tenir un pacient en cada tractament és un.

3.1.1 Característiques generals de les dades

Cal remarcar que, a més de guardar la informació que ja hi havia al dataframe original, vaig afegir altres columnes que m'aportaven informació a l'hora d'estudiar les dades mèdiques. Aquestes van ser el gènere i l'edat dels pacients, la durada de la teràpia i els anys d'inici i d'acabament del tractament.

El gènere el vaig classificar de forma binària, donant als homes el valor 0 i a les dones l'1. De la mateixa manera vaig agrupar els pacients en funció de la seva edat en iniciar el tractament, donant als majors de cinquanta anys el valor 0 i els menors l'1. La Taula 3 mostra les característiques bàsiques de la població sobre la qual he realitzat l'estudi de l'efectivitat dels fàrmacs utilitzats en el tractament de la psoriasi.

Taula 3. Característiques generals de la població representada a les dades

Núm. tractaments	Núm. tractaments en homes	Núm. tractaments en dones	Rang d'edat dels pacients (anys)	Període de temps de les dades
385	226	159	18-95	2010-2023

3.2 Estudi de les escales indicadores d'avaluació de la psoriasi

Per tal de profunditzar en l'estudi de l'efectivitat dels agents biològics en el tractament de la psoriasi, també vaig analitzar els valors de les escales d'avaluació de la severitat de la psoriasi dels pacients. Com a punt de partida vaig utilitzar les mateixes dades que en el punt anterior un cop aquestes van estar reordenades, és a dir, les dades del dataframe que es mostra a les Figs. 2-5.

En aquest cas, vaig eliminar totes aquelles files que corresponien a pacients amb un tractament de durada inferior a un any, amb l'objectiu de poder estudiar la variació i la reducció de les escales d'avaluació al cap d'un any de tractament.

3.2.1 Característiques de les dades

A les dades que ja tenia els hi vaig afegir algunes columnes que em donessin informació rellevant per a realitzar l'estudi. Aquestes van ser el nombre de seguiments que té el pacient al cap d'un any de tractament, el valor de l'escala d'avaluació al cap d'un any de tractament, la seva variació en un any i el seu percentatge de reducció en un any.

Això ho vaig fer per cada escala, les quals serien el PASI, el DLQI i el BSA. A les Taules 4-9 s'hi poden veure les característiques de la població representada a les dades de cada escala indicadora.

Taula 4. Característiques bàsiques de la població representada a les dades del PASI

Núm. tractaments	Núm. tractaments en homes	Núm. tractaments en dones	Rang d'edat dels pacients (anys)	Període de temps de les dades
244	153	91	18-88	2010-2023

Taula 5. Característiques de les dades del PASI per cada agent biològic.

Agent biològic	Núm. tractaments en homes	Núm. tractaments en dones	Núm. tractaments <50 anys	Núm. tractaments >50 anys
Ustekinumab	30	26	25	31
Ixekizumab	16	9	14	11
Adalimumab	35	12	26	21
Apremilast	15	8	5	18
Etanercept	10	4	5	9
Secukinumab	17	12	17	12
Infliximab	2	0	2	0
Guselkumab	8	12	9	11
Tildrakizumab	2	1	0	3
Brodalumab	8	8	6	10
Risankizumab	6	3	4	5

Taula 6. Característiques bàsiques de la població representada a les dades del DLQI.

Núm. tractaments	Núm. tractaments en homes	Núm. tractaments en dones	Rang d'edat dels pacients (anys)	Període de temps de les dades
241	152	89	18-88	2010-2023

Taula 7. Característiques de les dades del DLQI per cada agent biològic.

Agent biològic	Núm. tractaments en homes	Núm. tractaments en dones	Núm. tractaments <50 anys	Núm. tractaments >50 anys
Ustekinumab	30	25	25	30
Ixekizumab	16	9	14	11
Adalimumab	35	12	26	21
Apremilast	15	8	5	18
Etanercept	10	4	5	9
Secukinumab	17	11	17	11
Infliximab	2	0	2	0
Guselkumab	8	11	9	10
Tildrakizumab	2	1	0	3
Brodalumab	8	8	6	10
Risankizumab	6	3	4	5

Taula 8. Característiques bàsiques de la població representada a les dades del BSA.

Núm. tractaments	Núm. tractaments en homes	Núm. tractaments en dones	Rang d'edat dels pacients (anys)	Període de temps de les dades
250	156	94	18-88	2010-2023

Taula 9. Característiques de les dades del BSA per cada agent biològic.

Agent biològic	Núm. tractaments en homes	Núm. tractaments en dones	Núm. tractaments <50 anys	Núm. tractaments >50 anys
Ustekinumab	30	26	29	33
Ixekizumab	16	9	14	11
Adalimumab	35	12	26	21
Apremilast	15	8	5	18
Etanercept	10	4	5	9
Secukinumab	17	12	17	12
Infliximab	2	0	2	0
Guselkumab	8	12	9	11
Tildrakizumab	2	1	0	3
Brodalumab	8	8	6	10
Risankizumab	6	3	4	5

3.3 Estudi dels nivells en sang d'Ustekinumab

Les altres dades que se'm van proporcionar des del Departament de Farmàcia de l'Hospital Universitari Joan XXIII, va ser un full de càlcul amb les mesures dels nivells en sang d'Ustekinumab dels pacients amb psoriasi que es tracten amb aquest agent biològic.

Aquestes mesures de fàrmac en sang es van dur a terme amb l'objectiu de reproduir un estudi que es va realitzar l'any 2018 al Departament de Dermatologia de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol i a la Universitat Autònoma de Barcelona, sota el títol 'Usefulness and Correlation With Clinical Response of Serum Ustekinumab Levels Measured at 6 Weeks Versus 12 Weeks' [22]. Aquest estudi va concloure que els nivells en sang d'Ustekinumab es trobaven relacionats amb una resposta clínica positiva dels pacients amb psoriasi.

L'Ustekinumab s'administra als pacients cada dotze setmanes, i al full de càlcul hi havia les mesures dels nivells en sang d'aquest medicament als pacients a les setmanes sis i dotze després d'una de les administracions. Al full de càlcul també s'hi trobaven el valor del PASI, del DLQI i del BSA del pacient quan va començar el tractament i el valor dels mateixos en el moment en el qual se li van prendre les mesures en sang. Com que aquests les escales d'avaluació es mesuren cada sis mesos, el seu valor serà el mateix tant per la setmana sis com per la dotze després de l'administració del fàrmac.

De les dades originals del full de càlcul, en vaig seleccionar aquelles columnes que em donaven més informació per a poder fer l'estudi. Vaig guardar els valors de l'inici del tractament i els d'aquell moment del PASI, del DLQI i del BSA, el gènere, l'edat i el pes.

3.3.1 Característiques de les dades de l'estudi

Al dataframe amb les dades hi vaig afegir noves columnes, les quals són la classificació dels pacients en funció de si eren majors o menors de cinquanta anys quan se'ls hi van prendre els nivells d'Ustekinumab en sang, el valor de reducció del PASI, del DLQI i del BSA, des de l'inici del tractament fins aquell moment, i la classificació dels pacients en si responen positivament o negativament al tractament. El dataframe resultant es mostra a la Fig. 6.

Per a poder classificar els pacients en funció de si generen una resposta positiva o negativa a l'Ustekinumab vaig considerar que aquells que tenien un valor de PASI menor a 3, un DLQI menor a 10 i un BSA menor a 5, eren els pacients que responien positivament al fàrmac. Aquests límits me'ls van facilitar des del Departament de Farmàcia de l'Hospital Joan XXIII.

És necessari afegir que en aquest dataframe, cada fila correspon a un pacient diferent i que en cap cas aquests es troben repetits. A més, no vaig tenir en compte aquells pacients que en alguna de les tres escales indicadores tenia un valor NaN, segurament pel fet que no se'ls hi va fer l'avaluació en aquell moment. Fent això vaig passar de tenir una població de 42 a 28 pacients, sent una població bastant reduïda per a realitzar un estudi del qual se'n puguin generalitzar les conclusions. A les Taules 10-11 s'hi mostra la informació bàsica sobre la població representada a les dades que se'm van proporcionar.

Taula 10. Característiques de la població representada a les dades

Núm. pacients	Núm. homes	Núm. dones	Rang d'edat	Núm. pacients amb resposta positiva	Núm. pacients amb resposta negativa
28	16	12	26-87	21	7

Taula 11. Característiques de les dades per cada agent biològic.

Agent biològic	Núm. tractaments en homes	Núm. tractaments en dones	Núm. tractaments <50 anys	Núm. tractaments >50 anys
Ustekinumab	30	26	29	33
Ixekizumab	16	9	14	11
Adalimumab	35	12	26	21
Apremilast	15	8	5	18
Etanercept	10	4	5	9
Secukinumab	17	12	17	12
Infliximab	2	0	2	0
Guselkumab	8	12	9	11
Tildrakizumab	2	1	0	3
Brodalumab	8	8	6	10
Risankizumab	6	3	4	5

	CIP 13669	Gènere 13671	ATC 55416	Data de naixement 13695	Data de la visita corresponent als valors de les variables inici 134659	Data del seguiment 55597	Valor PASI (Psoriasis Area and Severity Index) 103861	Psoriasis greu: valor PASI (Psoriasis Area and Severity Index) 104217	Valor DLQI (índex de qualitat de vida dermatològica) 103862
0	GORI1610808008	Dona	Ustekinumab	1961-08-08	NaT	2016-02-19	3.6	2.0	12.0
1	GORI1610808008	Dona	Ustekinumab	1961-08-08	NaT	2016-09-02	3.6	2.0	12.0
2	GORI1610808008	Dona	Ustekinumab	1961-08-08	NaT	2017-06-09	3.6	2.0	12.0
3	PRMA0720327008	Home	Ustekinumab	1972-03-27	2014-09-30	2022-11-16	19.0	7.8	15.0
4	PRMA0720327008	Home	Ustekinumab	1972-03-27	2014-09-30	2019-12-09	19.0	5.0	15.0
5	PRMA0720327008	Home	Ustekinumab	1972-03-27	2014-09-30	2020-12-03	19.0	5.6	15.0
6	PRMA0720327008	Home	Ustekinumab	1972-03-27	2014-09-30	2020-06-06	19.0	5.6	15.0
7	PRMA0720327008	Home	Ustekinumab	1972-03-27	2014-09-30	2016-05-10	19.0	19.0	15.0
8	PRMA0720327008	Home	Ustekinumab	1972-03-27	2014-09-30	2015-10-27	19.0	19.0	15.0
9	PRMA0720327008	Home	Ustekinumab	1972-03-27	2014-09-30	2017-06-06	19.0	5.0	15.0
10	PRMA0720327008	Home	Ustekinumab	1972-03-27	2014-09-30	2016-11-22	19.0	19.0	15.0
11	PRMA0720327008	Home	Ustekinumab	1972-03-27	2014-09-30	2017-12-19	19.0	5.0	15.0
12	PRMA0720327008	Home	Ustekinumab	1972-03-27	2014-09-30	2021-06-01	19.0	5.0	15.0
13	PRMA0720327008	Home	Ustekinumab	1972-03-27	2014-09-30	2014-09-30	19.0	19.0	15.0
14	PRMA0720327008	Home	Ustekinumab	1972-03-27	2014-09-30	2018-06-17	19.0	19.0	15.0

Figura 1. Fileres 0 a 14 amb algunes columnes del dataframe amb les dades rellevants de l'excel original.

Pacient	Tractament	Gènere	Data naixement	Discontinuat	Tractament anterior	Data 0	PASI 0	DLQI 0	BSA 0	Edat 0	Data 1	PASI 1	DLQI 1	BSA 1	Edat 1	Classificació edat	Durada del tractament (mesos)	Data últim seguiment	Últim any de tractament	Primer any de tractament	
68	FEBA1230915004	Ustekinumab	1	1923-09-15	S	0	2019-07-30	16.0	27.0	35.0	95	2019-11-13	16.0	27.0	35.0	96.0	1	3	2019-11-13	2019	2019
69	PEP1600717004	Ustekinumab	1	1960-07-17	S	0	2019-07-10	31.0	15.0	30.0	58	2019-10-02	3.0	0.0	5.0	59.0	1	27	2021-10-19	2021	2019
70	LLBA0670814001	Ustekinumab	0	1967-08-14	S	0	2019-12-18	9.8	9.0	8.0	52	2020-03-03	11.0	10.0	8.0	52.0	1	2	2020-03-03	2020	2019
71	ROPA0861119008	Ixekizumab	0	1986-11-19	N	0	2017-08-09	21.3	28.0	40.5	30	2017-11-01	2.2	5.0	0.2	30.0	0	63	2022-12-08	2022	2017
72	FIFE1730506009	Ixekizumab	1	1973-05-06	N	Ustekinumab	2017-06-13	23.7	28.0	67.0	44	2018-06-13	0.0	0.0	0.0	45.0	0	67	2023-02-07	2023	2017
73	CAAL0530910005	Ixekizumab	0	1953-09-10	S	Ustekinumab	2017-05-25	13.0	25.0	33.0	63	2017-08-17	2.0	3.0	10.0	63.0	1	49	2021-07-10	2021	2017
74	BABU0780113009	Ixekizumab	0	1978-01-13	N	Ustekinumab	2017-10-31	23.0	28.0	42.0	39	2018-01-23	0.0	0.0	0.0	40.0	0	61	2022-12-08	2022	2017

Figura 2. Fileres 0 a 7 del Dataframe reordenat mostrant els dos primers seguiments.

Pacient	Tractament	Gènere	Data naixement	Discontinuat	Tractament anterior	Data 0	PASI 0	DLQI 0	BSA 0	Edat 0	Data 1	PASI 1	DLQI 1	BSA 1	Edat 1	Classificació edat	Durada del tractament (mesos)	Data últim seguiment	Últim any de tractament	Primer any de tractament	
196	DEPO0770419009	Adalimumab	0	1977-04-19	N	0	2022-06-23	12.4	2.0	38.0	45	2022-10-06	0.0	0.0	0.0	45.0	0	5	2022-12-21	2022	2022
197	ARRE1760215002	Adalimumab	1	1976-02-15	N	0	2022-08-25	6.0	25.0	3.0	46	2022-12-09	6.0	25.0	3.0	46.0	0	6	2023-03-03	2023	2022
198	SALO1950820006	Adalimumab	1	1995-08-20	S	0	2022-11-30	5.0	25.0	3.0	27	2023-02-21	7.0	20.0	5.0	27.0	0	2	2023-02-21	2023	2022
199	MAME1350626010	Adalimumab	1	1935-06-26	S	0	2023-01-10	7.0	25.0	3.0	87	2023-02-20	8.0	25.0	3.0	87.0	1	1	2023-02-20	2023	2023
200	MIBR0510328000	Apremilast	0	1951-03-28	S	0	2018-02-06	3.0	28.0	3.0	66	2018-05-01	1.8	7.0	2.0	67.0	1	18	2019-08-07	2019	2018
201	EXSO0621105000	Apremilast	0	1962-11-05	N	0	2017-09-22	16.0	28.0	27.0	54	2018-09-22	0.0	0.0	0.0	55.0	1	61	2022-11-17	2022	2017
202	AMBA0590729006	Apremilast	0	1959-07-29	S	0	2017-10-31	14.0	26.0	55.0	58	2017-11-06	14.0	27.0	52.0	58.0	1	61	2022-12-21	2022	2017
203	LEUR1660302010	Apremilast	1	1966-03-02	S	0	2017-06-20	22.0	28.0	35.0	51	2018-06-20	22.0	28.0	35.0	52.0	1	40	2020-11-16	2020	2017

Figura 3. Fileres 196 a 203 del Dataframe reordenat mostrant els dos primers seguiments.

Pacient	Tractament	Gènere	Data naixement	Discontinuitat	Tractament anterior	Data 0	PASI 0	DLQI 0	BSA 0	Edat 0	Data 1	PASI 1	DLQI 1	BSA 1	Edat 1	Classificació edat	Durada del tractament (mesos)	Data últim seguiment	Últim any de tractament	Primer any de tractament		
281	BRPI1770112004	Secukinumab	1	1977-01-12	N	Adalimumab	2022-07-19	3.0	18.0	4.0	45	2022-10-11	2.0	4.0	2.0	45.0	0	5	2022-12-21	2022	2022	
282	RORU1810415002	Secukinumab	1	1981-04-15	N		0	2022-07-12	2.4	18.0	4.0	41	2022-10-05	2.0	15.0	4.0	41.0	0	5	2022-12-21	2022	2022
283	POGA0640515000	Infliximab	0	1964-05-15	S		0	2014-02-12	19.0	26.0	41.0	49	2014-05-07	1.8	2.0	1.8	49.0	0	52	2018-07-06	2018	2014
284	MOLE0750927009	Infliximab	0	1975-09-27	S	Ustekinumab	2016-11-04	42.0	30.0	56.0	41	2017-01-27	42.0	30.0	56.0	41.0	0	18	2018-05-25	2018	2016	
285	MEGO0800623003	Guselkumab	0	1980-06-23	N	Secukinumab	2019-07-23	11.0	18.0	12.0	39	2019-07-23	1.4	2.0	2.0	39.0	0	41	2023-01-17	2023	2019	
286	COGO1830909012	Guselkumab	1	1983-09-09	N	Secukinumab	2019-04-09	20.0	27.0	25.0	35	2019-07-02	4.0	10.0	9.0	35.0	0	41	2022-09-14	2022	2019	
287	MOLE0750927009	Guselkumab	0	1975-09-27	N	Infliximab	2019-08-09	2.0	5.0	7.0	43	2019-11-01	2.0	5.0	7.0	44.0	0	38	2022-10-18	2022	2019	

Figura 4. Fileres 281 a 287 del Dataframe reordenat mostrant els dos primers seguiments.

Pacient	Tractament	Gènere	Data naixement	Discontinuitat	Tractament anterior	Data 0	PASI 0	DLQI 0	BSA 0	Edat 0	Data 1	PASI 1	DLQI 1	BSA 1	Edat 1	Classificació edat	Durada del tractament (mesos)	Data últim seguiment	Últim any de tractament	Primer any de tractament		
320	LOLO0541019008	Guselkumab	0	1954-10-19	N		0	2022-10-20	4.0	27.0	3.0	68	2023-01-12	4.0	7.0	3.0	68.0	1	2	2023-01-12	2023	2022
321	ALRO0450215009	Tildrakizumab	0	1945-02-15	N	Ustekinumab	2020-03-17	18.0	25.0	32.0	75	2020-06-09	2.0	5.0	2.0	75.0	1	34	2023-02-14	2023	2020	
322	MAGO0490404001	Tildrakizumab	0	1949-04-04	N	Ustekinumab	2020-10-13	8.0	18.0	14.0	71	2021-01-05	0.0	0.0	0.0	71.0	1	23	2022-09-14	2022	2020	
323	MAMA1560424000	Tildrakizumab	1	1956-04-24	S	Ustekinumab	2021-07-06	6.0	18.0	5.0	65	2021-09-28	2.0	8.0	3.0	65.0	1	13	2022-08-22	2022	2021	
324	FECA0540927000	Tildrakizumab	0	1954-09-27	N	Adalimumab	2022-04-26	7.0	18.0	9.0	67	2022-07-19	2.0	3.0	1.0	67.0	1	5	2022-10-11	2022	2022	
325	BERO0590608009	Tildrakizumab	0	1959-06-08	N	Adalimumab	2022-10-18	16.0	24.0	22.0	63	2023-01-10	3.5	2.0	3.0	63.0	1	2	2023-01-10	2023	2022	
326	SAGA1580904004	Brodalumab	1	1958-09-04	N	Ustekinumab	2020-07-23	9.0	20.0	19.0	61	2020-10-15	1.0	2.0	1.0	62.0	1	28	2022-12-21	2022	2020	

Figura 5. Fileres 320 a 326 del Dataframe reordenat mostrant els dos primers seguiments.

NHC	Edat	Peso (kg)	PASI-inicial	PASI-ant	BSA-inicial	BSA-ant	DLQI-inicial	DLQI-ant	Nivells 12	Nivell 6	Gènere	Classificació edat	Resposta	Reducció PASI	Reducció BSA	Reducció DLQI	Dif. nivell	
0	10429403.0	75.0	75.0	30.0	1.0	57.0	2.0	27.0	2.0	0.862	5.319	Dona	Major	Si	29.0	55.0	25.0	4.457
1	10192161.0	60.0	110.0	18.0	0.3	23.0	1.0	27.0	3.0	0.231	1.100	Dona	Major	Si	17.7	22.0	24.0	0.869
2	18291413.0	53.0	70.0	13.0	1.0	18.0	1.0	23.0	1.0	2.055	4.570	Dona	Major	Si	12.0	17.0	22.0	2.515
3	10375480.0	42.0	63.0	11.0	0.0	13.0	0.0	22.0	0.0	0.566	1.089	Dona	Menor	Si	11.0	13.0	22.0	0.523
4	10393965.0	42.0	60.0	18.0	0.0	33.0	0.0	27.0	0.0	0.484	1.013	Home	Menor	Si	18.0	33.0	27.0	0.529
5	19236735.0	26.0	73.0	16.3	0.0	35.0	0.0	17.0	0.0	0.190	1.906	Dona	Menor	Si	16.3	35.0	17.0	1.716
6	10281179.0	39.0	66.0	4.5	1.0	10.0	1.0	20.0	0.0	2.023	2.585	Home	Menor	Si	3.5	9.0	20.0	0.562
7	15776164.0	41.0	73.0	10.0	0.0	9.0	0.0	27.0	0.0	0.267	1.126	Dona	Menor	Si	10.0	9.0	27.0	0.859
8	10395959.0	59.0	46.4	3.6	3.0	0.6	3.2	20.0	11.0	2.550	3.190	Home	Major	No	0.6	-2.6	9.0	0.640
9	10401803.0	75.0	68.0	17.7	0.0	28.0	0.0	28.0	0.0	0.237	1.320	Home	Major	Si	17.7	28.0	28.0	1.083
10	10205552.0	47.0	89.0	20.0	3.0	40.0	3.0	28.0	5.0	1.130	1.700	Dona	Menor	No	17.0	37.0	23.0	0.570
11	14560866.0	44.0	96.0	18.0	0.3	35.0	0.3	28.0	0.0	0.650	1.346	Dona	Menor	Si	17.7	34.7	28.0	0.696
12	10399663.0	68.0	113.5	22.4	0.0	35.0	0.0	5.0	0.0	0.199	1.870	Dona	Major	Si	22.4	35.0	5.0	1.671
13	13389083.0	56.0	99.6	4.0	5.0	5.0	5.0	24.0	24.0	0.357	1.300	Dona	Major	No	-1.0	0.0	0.0	0.943
14	11127671.0	63.0	77.0	7.3	0.2	5.5	0.5	20.0	1.0	0.801	1.756	Home	Major	Si	7.1	5.0	19.0	0.955

Figura 6. Fileres 0 a 14 del Dataframe reordenat amb els valors dels nivells en sang d'Ustekinumab.

4 Resultats

4.1 Estudi general de la Psoriasi

Per començar a estudiar l'efectivitat dels fàrmacs biològics que s'usen per tractar la psoriasi vaig voler tenir una idea general de quins són els fàrmacs més freqüents, quants tractaments es realitzen amb cada agent biològic i com aquests es distribueixen en funció del gènere i de l'edat dels pacients.

4.1.1 Inici dels tractaments i discontinuïtats

Primerament, vaig estudiar quins són els agents biològics amb els quals se solen començar els tractaments de la psoriasi. Vaig mirar com es distribueixen els fàrmacs en funció de l'any en el qual es comença el tractament. A la Fig. 7 s'hi poden veure representats el percentatge d'inici de tractament amb cada agent biològic en funció de l'any i el nombre de tractaments que es comencen cada any.

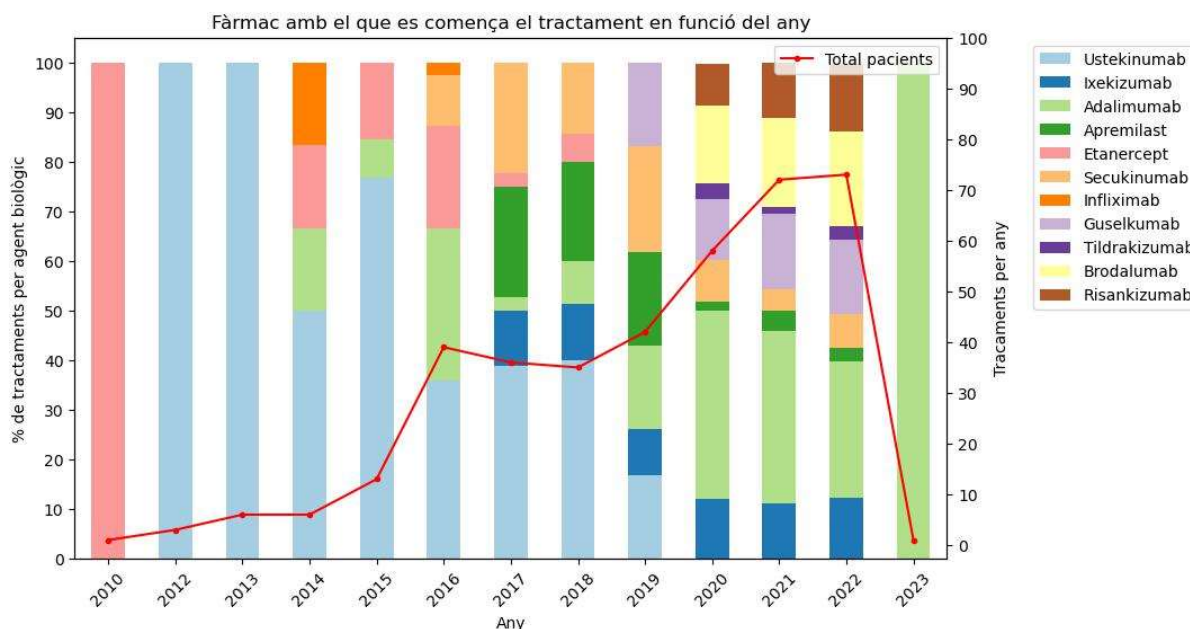


Figura 7. Fàrmac amb el qual es comença el tractament en funció de l'any. A l'eix x de la figura s'hi troben representats tots els anys dels quals es tenen dades sobre tractaments biològics, mentre que a l'eix y hi ha el percentatge de tractaments que hi ha per cada fàrmac. Pel que fa a l'eix y alternatiu, s'hi mostren el nombre de tractaments que hi ha per any. A la dreta de la figura hi ha la llegenda, la qual mostra el color que s'ha utilitzat per representar el percentatge de cada agent biològic a la gràfica.

De la Fig. 7 se'n pot extreure que abans del 2019 el fàrmac amb el qual es començaven la majoria de tractaments de psoriasi era l'Ustekinumab, mentre que des del 2019 en endavant l'agent biològic que predomina en l'inici dels tractaments és l'Adalimumab. L'únic cas en què no és així és el 2010, en el qual el fàrmac més usat és l'Etanercept, però és important destacar que el nombre de nous tractaments en aquest any és molt petit.

Aquesta distribució és deguda al protocol de tractament de pacients amb psoriasi. Des del 2016 les teràpies amb agents biològics per combatre la psoriasi s'han d'iniciar amb Adalimumab, mentre que abans del 2016 el fàrmac inicial solia ser l'Ustekinumab. Tot i això, fins al 2019 l'Adalimumab no és el medicament predominant en l'inici dels tractaments.

Tanmateix, cal destacar que entre els anys 2017 i 2019 iniciar els tractaments amb Apremilast i Secukinumab era força comú, mentre que en els anys següents els fàrmacs que han ocupat aquesta posició han sigut el Guselkumab i el Brodalumab, seguits pel Risankizumab, el qual va ser bastant freqüent l'any 2022.

El protocol de tractament de pacients amb psoriasi no se segueix en el cas que el pacient tingui contraindicacions a l'hora de ser tractat amb Adalimumab (abans Ustekinumab). En aquests casos els tractaments es comencen amb un agent biològic que s'adeqüi a les necessitats i característiques del pacient, sent aquest el motiu de tenir altres fàrmacs com a inici del tractament.

També és interessant observar com a mesura que van passant els anys, s'usen molts més agents biològics per tractar la psoriasi que en un principi i que el nombre de pacients augmenta significativament. Gràcies a la recerca i investigació, s'han anat desenvolupant nous fàrmacs biològics per al tractament de la psoriasi. Per altra banda, l'augment del nombre de pacients amb psoriasi segurament és degut al fet que en els últims anys s'ha treballat molt per tal de poder recollir tantes dades com sigui possible dels pacients en el seguiment de la malaltia.

4.1.1.1 Distribució de les discontinuïtats per agent biològic

Atès al fet que el protocol dicta que tots els tractaments per combatre la psoriasi s'han de començar amb el mateix agent biològic, vaig voler estudiar si els fàrmacs amb els quals s'ha d'iniciar el tractament d'un pacient amb psoriasi són aquelles teràpies biològiques que tenen un percentatge de discontinuïtat del tractament més elevat.

A la Fig. 8 es pot observar com els agents biològics que generen un nombre més gran de discontinuïtats en els tractaments són l'Adalimumab i l'Ustekinumab, amb un percentatge del 33.5% i del 31.4% respectivament. A la resta de fàrmacs el percentatge és força més baix, ja que no arriba ni al 10%.

Discontinuitats dels tractaments

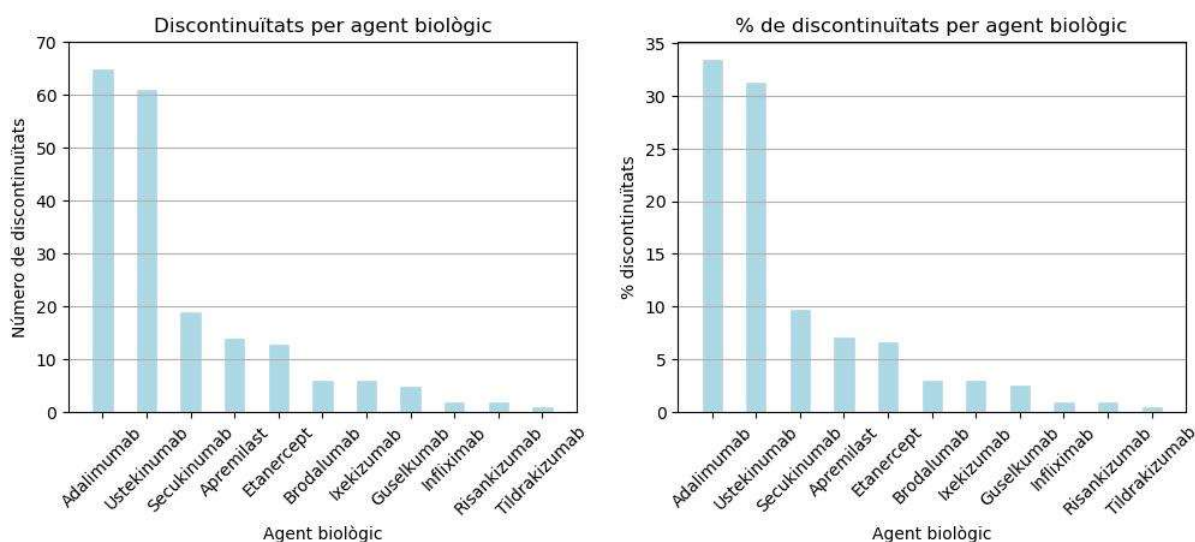


Figura 8. Discontinuitats dels tractaments. A l'eix x de la figura s'hi troben representats tots els agents biològics, mentre que a l'eix y hi ha el percentatge de discontinuïtats que es donen per cada fàrmac.

Amb això, es pot confirmar la hipòtesi que els agents biològics que provoquen més discontinuïtats dels tractaments sí que són aquells amb els que, per protocol, s'han de començar a tractar els pacients que pateixen psoriasi. És a dir, l'Adalimumab i l'Ustekinumab són els fàrmacs amb un percentatge de discontinuïtat dels tractaments més elevat.

Quan l'agent biològic amb el qual s'ha iniciat el tractament no dona una resposta positiva, aquest es discontinua i se'n comença un de nou amb un altre fàrmac que s'adeqüi al pacient. Els fàrmacs biològics de segona línia acostumen a ser la resta de medicaments i, per això, tenen un percentatge de discontinuïtat molt més petit. Normalment, aquests altres fàrmacs donen un tractament més individualitzat i generen una millor resposta als pacients.

4.1.2 Distribució dels tractaments per agent biològic

La Taula 12 mostra el nombre total de tractaments que s'han realitzat a pacients amb psoriasi a l'Hospital Universitari Joan XXIII, els quals són 385. Del total de tractaments podem veure que el percentatge de dones tractades és inferior al d'homes, i que la majoria dels pacients són majors de 50 anys.

	Total tractaments	% homes	% dones	% <50 anys	% >50 anys
0	385.0	58.7	41.3	45.2	54.8

Taula 12. Número de tractaments realitzats total i la seva distribució en funció del gènere i l'edat dels pacients.

Classificant el total de tractaments que s'han administrat a pacients amb psoriasi en funció del fàrmac biològic, vaig obtenir les gràfiques que es mostren a la Fig. 9. En aquestes s'hi pot observar quin és percentatge de tractaments realitzats amb cada agent biològic dels 385 tractaments totals i quin percentatge de tractaments tenia en cada medicament en funció del gènere i de l'edat. L'objectiu era estudiar si hi ha diferències entre els grups de pacients en l'administració dels fàrmacs.

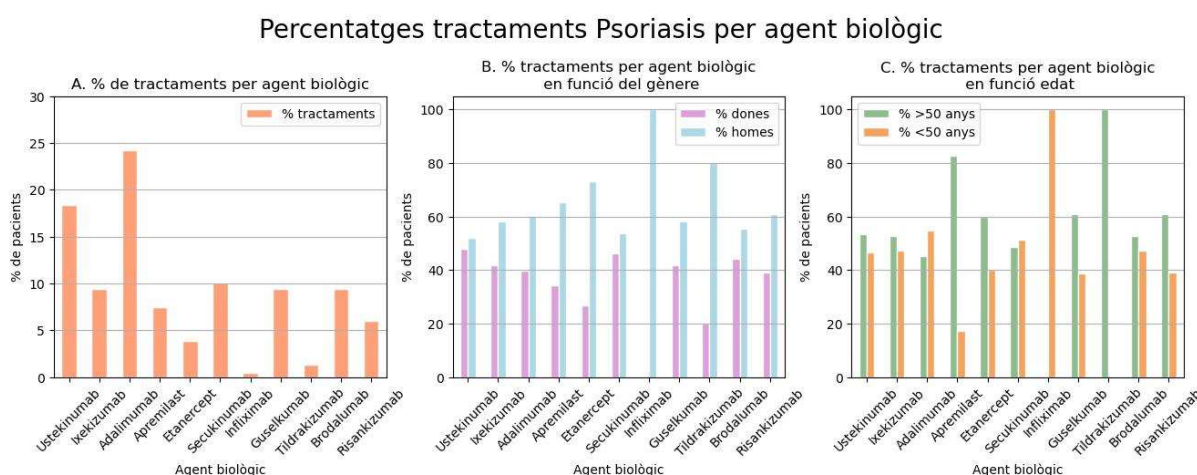


Figura 9. Percentatges tractaments Psoriasis per agent biològic. A l'eix x de la figura s'hi troben representats tots els agents biològics, mentre que a l'eix y hi ha el percentatge de tractaments que es donen per cada fàrmac. A. Percentatge de tractaments realitzats per agent biològic. B. Percentatge de tractaments per agent biològic en funció del gènere, mostrant el percentatge de dones en lila i el d'homes en blau. C. Percentatge de tractaments per agent biològic en funció de l'edat dels pacients quan van començar el tractament, mostrant els menors de 50 anys de color taronja i els majors en verd.

L'agent biològic amb el qual s'han realitzat més tractaments és l'Adalimumab, seguit per l'Ustekinumab, mentre que el fàrmac menys freqüent és l'Infliximab. A més, la Fig. 9 també permet determinar si la distribució en funció del gènere i l'edat que s'observa en el total de tractaments també es compleix per a cada medicament en concret.

Pel que fa al gènere, un 60% dels pacients són homes i un 40% són dones, aproximadament. Aquesta distribució de pacients es manté en els fàrmacs Ixekizumab, Adalimumab, Guselkumab i Risankizumab, mentre que a l'Apemilast es troba al 35% en dones i el 65% en homes. En el cas de l'Ustekinumab, del Secukinumab i del Brodalumab, hi ha al voltant del 50% dels pacients per gènere. En l'Etanercept i el Tildrakizumab trobem un 80% d'homes tractats i un 20% de dones, aproximadament, i en el cas de l'Infliximab, el 100% dels pacients són del gènere masculí.

Amb relació a l'edat dels pacients, només es manté la distribució general del 45% de menors de 50 anys i del 55% de majors de 50 anys, aproximadament, en els agents biològics Ustekinumab, Ixekizumab, Etanercept i Brodalumab. És interessant observar que en el cas de l'Adalimumab i el Secukinumab els papers es capgiren, i els menors de 50 anys són els que s'apropen més el 55% i els majors al 45%. Cal destacar que els casos de l'Infliximab, en el que trobem un 100% de menors de 50 anys, i del Tildrakizumab, on el 100% es troba als majors de 50 anys, segurament són deguts al fet que menys de l'1,5% dels pacients es tracten amb aquests fàrmacs. La població tractada amb Guselkumab i Risankizumab es distribueix gairebé igual, amb un 40% de menors de 50 anys i un 60% de majors, aproximadament, mentre que en l'Apemilast el percentatge de pacients majors de 50 anys és molt més elevat que el de menors de 50 anys.

En general, podem dir que la majoria d'agents biològics generen una distribució, en el gènere i en l'edat, semblant a la general. Les diferències més destacables es troben en aquells fàrmacs amb els quals s'han realitzat un nombre reduït de tractaments.

4.1.3 Distribució dels tractaments actius i inactius per agent biològic

L'objectiu de diferenciar els tractaments en actius i no actius va ser analitzar si hi ha alguna diferència en el percentatge de tractaments realitzats amb cada agent biològic entre aquestes dues categories. És a dir, estudiar quins són els fàrmacs més efectius i que, per tant, seran aquells amb més tractaments actius.

Vaig considerar tractaments actius aquells que s'estaven administrant als pacients en el moment que a mi se'm van facilitar les dades, és a dir, el març del 2023. D'aquesta manera, els tractaments inactius van ser aquells que el març del 2023 s'havien discontinuat, és a dir, aquells tractaments en els quals s'havia deixat d'administrar l'agent biològic amb el qual es tractava als pacients. Els dos grups de tractaments també els vaig classificar en funció del gènere i l'edat dels pacients.

Total tractaments actius	% homes	% dones	% <50 anys	% >50 anys	
0	191.0	59.2	40.8	44.5	55.5

Taula 13. Número de tractaments actius i la seva distribució en funció del gènere i l'edat dels pacients.

Total tractaments inactius	% homes	% dones	% <50 anys	% >50 anys	
0	194.0	58.2	41.8	45.9	54.1

Taula 14. Total de tractaments inactius i la seva distribució en funció del gènere i l'edat dels pacients.

Podem veure que només la meitat del total de tractaments que s'han realitzat a pacients en psoriasi a l'Hospital Universitari Joan XXIII es trobaven actius el març del 2023. A més, el percentatge de dones en tractaments actius és inferior al d'homes i la majoria dels pacients són majors de 50 anys.

Pel que fa als tractaments inactius, aquests suposen gairebé la meitat dels tractaments que s'han dut a terme a pacients que pateixen psoriasi. Les raons de discontinuació dels tractaments poden ser força diverses, anant des d'una decisió presa pel mateix metge fins a una pèrdua de seguiment del pacient. Es pot observar que en aquest cas, el percentatge de tractaments inactius torna a ser superior en homes i en majors de 50 anys.

El fet que en ambdós casos hi hagi més tractaments tant en homes com en majors de 50 anys segurament és degut al fet que el nombre de pacients del gènere masculí i de més grans de 50 anys és major al de dones i al de pacients menors de 50 anys.

4.1.3.1 Distribució dels tractaments actius per agent biològic

El fàrmac més freqüent en els tractaments actius és el Guselkumab, el qual va seguir pel Brodalumab i l'Adalimumab (Fig.10A). És interessant destacar que l'agent biològic més usat en el total de tractaments i el més utilitzat en els tractaments que es troben actius no és el mateix. El més comú en el total de tractaments, és el tercer més freqüent en els tractaments actius. Pel que fa al fàrmac amb menys tractaments actius és l'Infliximab, el qual no en té cap. Aquest últim sí que coincideix amb el menys usat en el total de tractaments, de manera que es pot concloure que els pocs tractaments que es realitzaven amb aquest medicament ja no es duen a terme.

Percentatges tractaments actius Psoriasis per agent biològic

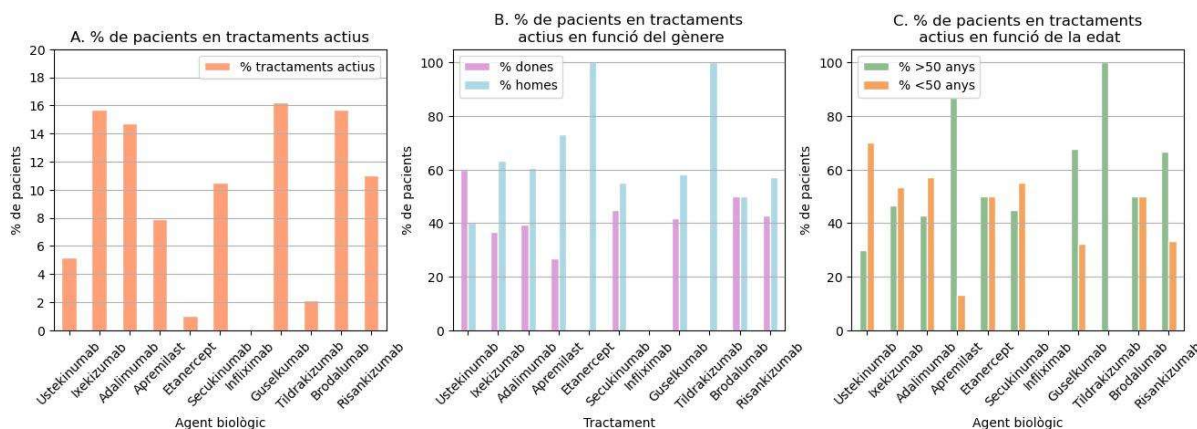


Figura 10. Percentatges tractaments actius Psoriasis per agent biològic. A l'eix x de la figura s'hi troben representats tots els agents biològics, mentre que a l'eix y hi ha el percentatge de tractaments actius que es donen per cada fàrmac. A. Percentatge de tractaments actius per agent biològic. B. Percentatge de tractaments actius per agent biològic en funció del gènere, mostrant el percentatge de dones en lila i el d'homes en blau. C. Percentatge de tractaments actius per agent biològic en funció de l'edat dels pacients quan van començar el tractament, mostrant els menors de 50 anys de color taronja i els majors en verd.

Amb referència al gènere dels pacients que tenen tractaments biològics actius, un 60% dels pacients són homes i un 40% són dones, aproximadament (Fig.10B). Aquesta distribució es manté al voltant del 60% d'homes i del 40% de les dones en els fàrmacs Ixekizumab, Adalimumab, Guselkumab i Risankizumab. En el cas del Secukinumab i del Brodalumab les distribucions es troben al voltant del 50% per a cada gènere, mentre que en el Tildrakizumab i l'Etanercept el 100% dels pacients tractats són homes. Pel que fa a l'Ustekinumab la distribució s'inverteix tenint un 40% d'homes respecte a un 60% de dones. En l'Apemilast trobem que el percentatge d'homes tractats és més elevat que el de dones.

Quant a l'edat dels pacients que tenen un tractament actiu amb un agent biològic, un 44% són menors de 50 anys, mentre que un 55% tenen més de 50 anys, aproximadament (Fig.10C). Els fàrmacs en els quals trobem una distribució semblant són l'Adalimumab, l'Ixekizumab i el Secukinumab. En el cas l'Etanercept i el Brodalumab trobem el 50% dels pacients en cada grup d'edat. Pel que fa al Guselkumab i al Risankizumab, la distribució és més o menys del 30% en pacients menors de 50 anys i del 70% en majors, mentre que per l'Ustekinumab és a l'inrevés, els pacients menors de 50 anys representen un 70% i els majors un 30%. En l'Apemilast trobem que el percentatge de majors de 50 anys tractats és més elevat que el de menors. Finalment, el 100% dels pacients que estan pautats amb Tildrakizumab tenen més de 50 anys.

En resum, podem dir que la majoria d'agents biològics no generen una distribució en el gènere i en l'edat semblant a la que es genera en els tractaments actius. En els dos casos només tres o quatre dels onze fàrmacs compleixen una distribució semblant a la general.

4.1.3.2 Distribució dels tractaments inactius per agent biològic

Es pot concloure que el fàrmac amb més tractaments inactius és l'Adalimumab, seguit de l'Ustekinumab (Fig. 11A). Aquests dos també són els que tenen un percentatge de discontinuïtats més elevat en comparació a la resta. És interessant destacar que, com era d'esperar, els fàrmacs amb un percentatge més elevat de tractaments inactius són els mateixos que els que tenen un percentatge més gran de discontinuïtats.

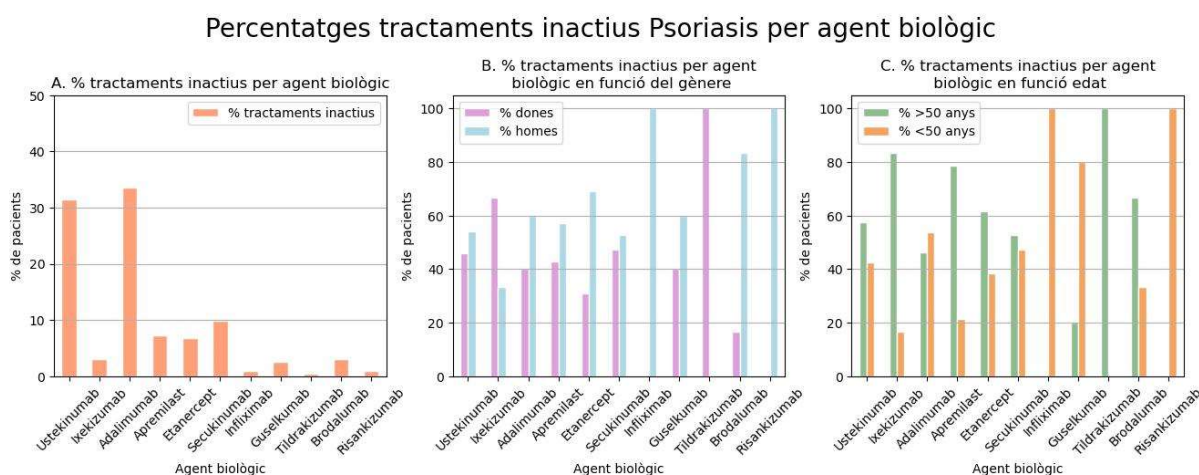


Figura 11. Percentatges tractaments inactius Psoriasis per agent biològic. A l'eix x de la figura s'hi troben representats tots els agents biològics, mentre que a l'eix y hi ha el percentatge de tractaments inactius que es donen per cada fàrmac. A. Percentatge de tractaments inactius per agent biològic. B. Percentatge de tractaments inactius per agent biològic en funció del gènere, mostrant el percentatge de dones en lila i el d'homes en blau. C. Percentatge de tractaments inactius per agent biològic en funció de l'edat en la qual van començar el tractament, mostrant els menors de 50 anys de color taronja i els majors en verd.

Pel que fa al gènere dels pacients que tenen tractaments inactius, al voltant d'un 40% són dones i aproximadament el 60% són homes (Fig. 11B). Aquesta distribució se sosté en els fàrmacs Adalimumab i Guselkumab. Es pot veure que en el cas de l'Ustekinumab, el Secukinumab i l'Apremilast, els pacients es troben repartits al voltant del 50% dels tractaments inactius per gènere. D'altra banda, el 100% dels pacients amb tractaments inactius tractats amb Tildrakizumab són dones, mentre que tots els pacients que van ser tractats amb Risankizumab i Infliximab són homes. La majoria de pacients que han tingut discontinuïtats amb Etanercept i Brodalumab són homes i, en canvi, amb Ixekizumab són dones.

Amb relació a l'edat, un 46% dels pacients amb tractaments inactius són menors de 50 anys, mentre que el 54% són majors (Fig. 11C). Els pacients que van ser tractats amb Ustekinumab i Secukinumab es troben repartits de manera molt semblant a la general, mentre que els tractats amb Adalimumab es troben distribuïts de forma inversa a les anteriors. Pel que fa a l'Apremilast i a l'Ixekizumab, un 20% dels pacients amb tractaments inactius tenen menys de 50 anys i 80% són majors. En els casos de l'Etanercept i del Brodalumab, ambdós tenen al voltant d'un 30% de pacients menors de 50 anys i al voltant del 70% dels pacients majors. Per un costat, tant en el Risankizumab i l'Infliximab tots els pacients són menors de 50 anys, i per l'altre el 100% dels pacients tractats amb Tildrakizumab són majors de 50 anys. En el cas del Guselkumab un 80% tenen menys de 50 anys i un 20% més.

En conjunt, podem dir que la majoria dels fàrmacs biològics no generen una distribució en el gènere i en l'edat semblant a la que es genera en els tractaments inactius de forma general. En els dos grups només dos dels onze fàrmacs compleixen una distribució semblant a la general.

4.1.3.3 Comparació de les distribucions en tractaments actius i inactius

En relació amb les distribucions generals dels tractaments actius i inactius en funció del gènere i l'edat, podem afirmar que són molt semblants. Pel que fa al gènere, en ambdós casos trobem que un 40% dels tractaments es realitzen en dones, mentre que el 60% en homes. Tenint en compte l'edat dels pacients en l'inici del tractament podem observar que al voltant del 45% dels tractaments es duen a terme en menors de 50 anys i el 55% en majors, tant en tractaments actius com en inactius.

Convé destacar la diferència en nombre de tractaments que trobem en alguns fàrmacs en funció de si aquests es troben actius o inactius. Els agents biològics que tenen més tractaments actius, el Guselkumab i l'Ixekizumab, només representen un 5.7% dels tractaments inactius. Aquests dos fàrmacs són relativament nous, fa poc que s'administren als pacients i no solen ser de primera línia, fets que explicarien el seu baix percentatge de tractaments inactius.

Tot i això, cal destacar que l'Adalimumab és el tercer fàrmac amb més tractaments actius i el que té un nombre de discontinuïtats més elevat. Amb això, podem veure que és un fàrmac freqüent a causa del fet que avui en dia és amb el que s'han de començar tots els tractaments per protocol, però que molts d'aquests es discontinuen. Pel que fa a l'Ustekinumab, podem veure que és el segon fàrmac amb més tractaments inactius i que només representa un 5% dels tractaments actius. Aquest fet és segurament degut al fet que fa uns anys era el fàrmac amb el que s'iniciaven els tractaments per protocol.

Pel que fa a com es distribueixen els pacients en cada fàrmac en funció del gènere, podem observar que en pocs agents biològics trobem la mateixa distribució en tractaments actius i inactius, els quals són l'Adalimumab, el Guselkumab i el Secukinumab. En l'Ustekinumab podem veure que les dones són les que tenen més tractaments actius i també són les que tenen un percentatge més elevat de tractaments inactius. Per altra banda, en l'IXekizumab els homes són aquells que tenen més tractaments actius i les dones els que en tenen més d'inactius. En l'Aprmilast els homes són els que tenen un percentatge més elevat en els dos casos, encara que la diferència entre homes i dones en els tractaments actius és la més gran. En l'Etanercept passa el mateix que en el cas anterior, amb la diferència que només els homes tenen més tractaments actius, donant a entendre que totes les dones que s'han tractat amb aquest fàrmac han discontinuat el tractament. Pel que fa a l'Infliximab, només homes s'han tractat amb ell i tots els tractaments han sigut discontinuats. El cas del Tildrakizumab és força interessant, ja que tots els tractaments actius són en homes i tots els inactius en dones. Els tractaments actius en Brodalumab es troben repartits en parts iguals entre els dos gèneres, mentre que el percentatge d'homes amb tractaments inactius és molt més elevat al de dones. En el Risankizumab podem observar que en el cas dels tractaments actius la distribució és semblant a la general, però totes les discontinuïtats s'han donat en homes.

Respecte a l'edat dels pacients a l'inici del tractament, podem veure que la distribució general només es manté en l'Adalimumab i el Tildrakizumab. En l'Ustekinumab, l'IXekizumab i el Secukinumab, la majoria de tractaments actius es realitzen en pacients menors de 50 anys, mentre que la majoria de discontinuïtats s'han realitzat en pacients majors de 50 anys. Tot i això, la diferència de tractaments inactius entre els dos grups d'edat és molt més gran en el cas de l'IXekizumab. En el cas de l'Adalimumab, el percentatge de majors de 50 anys és major tant en els tractaments actius com els inactius. En relació a l'Aprmilast, tant en tractaments actius com inactius el percentatge de menors de 50 anys és més elevat. En l'Etanercept hi ha el mateix percentatge de menors i majors de 50 anys en tractaments actius, mentre que el nombre de majors de 50 anys és més elevat en els tractaments inactius. Pel que fa a l'Infliximab, tots els tractaments es troben inactius i s'han realitzat a menors de 50 anys. En el Guselkumab, la majoria de tractaments actius es realitzen en majors de 50 anys, altrament els menors de 50 són els que tenen més tractaments inactius. Cal destacar el cas del Tildrakizumab el qual és l'únic en el qual trobem la mateixa distribució en funció de l'edat, tenint tots els tractaments actius i inactius en pacients majors de 50 anys. Pel que fa al Brodalumab trobem més majors de 50 amb tractaments inactius, mentre que el percentatge de cada grup d'edat és el mateix en el cas dels actius. En el Risankizumab trobem més majors de 50 anys amb tractaments actius i tots els tractaments discontinuats s'han donat en menors de 50.

4.2 Estudi de les escales d'avaluació de la psoriasi

Per continuar amb l'estudi de l'efectivitat dels fàrmacs biològics en el tractament de la psoriasi, vaig analitzar l'evolució de les tres escales d'avaluació de la seva severitat des de l'inici del tractament fins al cap d'un any.

4.2.1 Psoriasis Area and Severity Index (PASI)

La primera escala d'avaluació que vaig estudiar va ser el PASI, el qual, com ja s'ha esmentat, proporciona informació sobre la superfície corporal afectada i la gravetat de les lesions. En aquest cas, quan vaig eliminar tots aquells tractaments que tenien una durada de tractament inferior a un any i un PASI del primer seguiment amb un valor 0 o NaN, vaig passar de tenir 385 a 244 tractaments.

4.2.1.1 Percentatge de reducció del PASI en un any de tractament

Selecció dels valors del PASI del primer seguiment i del seguiment corresponent després d'un any de tractament, vaig calcular el percentatge de reducció del PASI dels 244 tractaments. Un cop fet això, vaig calcular la mitjana de reducció del PASI per a cada fàrmac i també vaig classificar-ho en funció de l'edat i el gènere dels pacients. La representació gràfica d'aquestes dades es mostra a la Fig. 12.

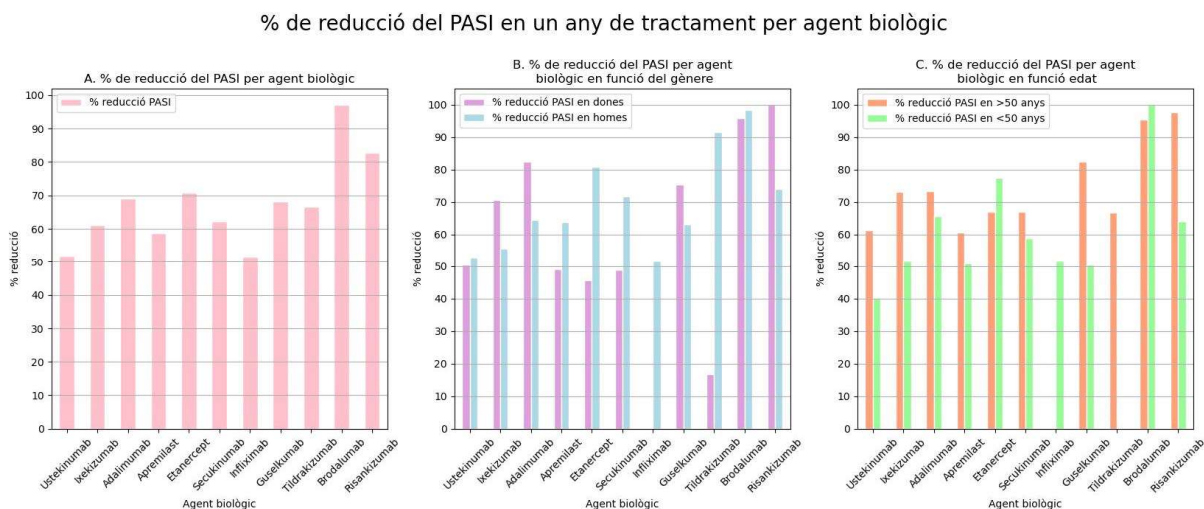


Figura 12. Percentatge de reducció del PASI en un any de tractament per agent biològic. A l'eix x de la figura s'hi troben representats tots els agents biològics, mentre que a l'eix y hi ha el percentatge de reducció del PASI per cada fàrmac. A. Percentatge de reducció del PASI per agent biològic. B. Percentatge de reducció del PASI per agent biològic en funció del gènere, mostrant el percentatge de dones en lila i el d'homes en blau. C. Percentatge de reducció del PASI per agent biològic en funció de l'edat en la qual van començar el tractament, mostrant els menors de 50 anys de color taronja i els majors en verd.

Podem determinar que els fàrmacs biològics que proporcionen un percentatge de reducció del PASI més elevat són el Brodalumab i el Risankizumab, amb un 97.1% i un 82.7% respectivament, mentre que l'Ustekinumab i l'Infliximab són els que tenen una reducció més baixa, del 51.8% i del 51.6% (Fig. 12A).

Cal recordar que l'Ustekinumab és el fàrmac amb el qual, abans dels 2019, s'iniciaven la majoria dels tractaments, de manera que en molts casos els pacients es començaven a tractar amb aquest fàrmac i al cap de poc temps es discontinuaven els tractaments.

Aquest seria un motiu que explicaria per què la reducció del PASI en el cas de l'Ustekinumab és baixa, ja que en molts casos per molt que aquest no fos el tractament més adient per al pacient, se li administrava tant sí com no donant lloc a reduccions del PASI molt baixes o nul·les. A més, l'Ustekinumab és el fàrmac que té un número més elevat de tractaments realitzats a pacients, de manera que la reducció del PASI té una variància més gran. En el cas de l'altre fàrmac amb una reducció baixa, l'Infliximab, aquesta segurament és deguda al fet que només dos pacients han estat pautats amb aquest fàrmac i que, a més, aquests tractaments es troben inactius.

Pel que fa als fàrmacs biològics amb una reducció del PASI elevada, és interessant mencionar que tant el Brodalumab com el Risankizumab són agents biològics de segona línia, és a dir, acostumen a administrar-se quan el fàrmac amb el qual s'ha de començar el tractament per protocol no dona una resposta positiva. Això fa que siguin tractaments més individualitzats pels pacients, de manera que s'espera que siguin més efectius i que la reducció del PASI sigui elevada. També cal destacar que el nombre de pacients tractats amb aquests fàrmacs és baix.

4.2.1.2 Distribució de la reducció del PASI en un any de tractament

La Fig. 13 ajuda a fer-se una idea de com es distribueix la reducció del PASI després d'un any de tractament en cada agent biològic. Es pot observar que la majoria dels fàrmacs tenen una mitjana de reducció d'entre el 70 i el 100%, tot i que en el cas de l'Infliximab aquesta es troba al voltant 50%.

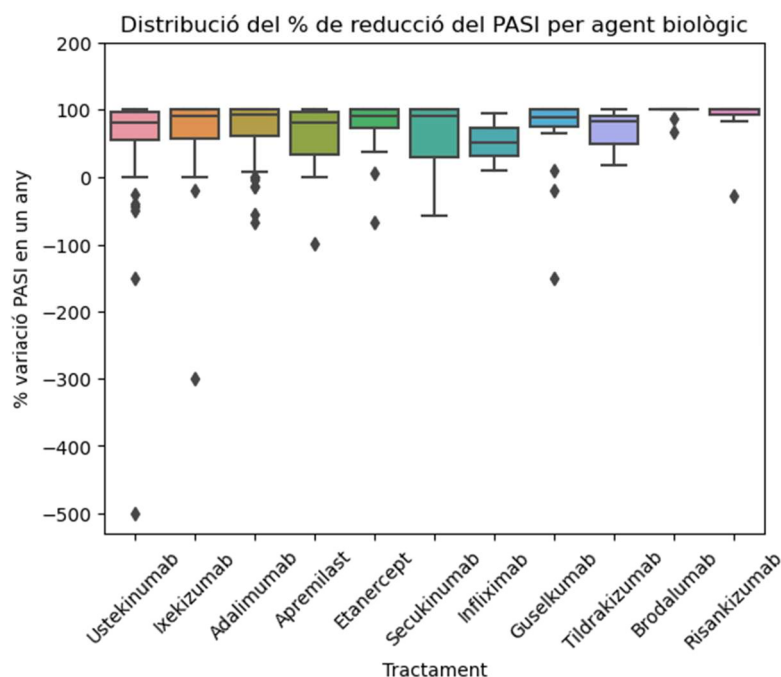


Figura 13. Distribució del percentatge de reducció del PASI per agent biològic. A l'eix x s'hi representen tot els fàrmacs, mentre que al y la reducció del PASI en un any de tractament.

També és interessant destacar que els agents biològics amb els quals s'han realitzat més tractaments, l'Ustekinumab i l'Adalimumab, són aquells que tenen més tractaments amb una reducció de valor atípic. En aquests casos, els valors atípics són aquells tractaments que han donat una resposta negativa al fàrmac, és a dir, no han generat cap reducció del PASI. Els agents biològics amb una variància més àmplia del percentatge de reducció són l'Apremilast i el Secukinumab.

4.2.1.3 Correlació entre el número de tractaments i la reducció del PASI en un any de tractament

En aquest punt vaig voler estudiar si el nombre de tractaments realitzat amb cada fàrmac biològic estava correlacionat amb la mitjana del percentatge de reducció del PASI. Aquesta correlació es troba representada a la gràfica de dispersió que es mostra a la Fig. 14.

Podem veure com els fàrmacs que tenen una mitjana del percentatge de reducció més elevada són aquells que tenen un nombre més baix de pacients. Aquests serien, ordenats d'una reducció més elevada a menys, el Brodalumab, el Risankizumab i l'Etanercept. Això no es compleix en el cas de l'Infliximab, el qual té pocs pacients i una mitjana de reducció del voltant del 50%. També es pot determinar que el fàrmac que té un nombre de tractaments més elevat amb una reducció més alta és l'Adalimumab, mentre que l'Ustekinumab és el que té més tractaments i la reducció més baixa.

Els resultats anteriors es poden explicar, tal com ja s'ha fet anteriorment, amb el fet que l'Ustekinumab i l'Adalimumab són els fàrmacs de primera línia i, per tant, és molt probable que quasi cada pacient hagi tingut un tractament amb algun dels dos fàrmacs. Cal destacar que dels dos, l'Adalimumab és el que dona més bons resultats en la reducció del PASI, ja que l'Ustekinumab és el fàrmac amb una reducció més baixa d'aquesta escala d'avaluació.

L'elevada reducció del PASI i el baix nombre de pacients mostrats pel Brodalumab i el Risankizumab és deguda al fet que solen ser fàrmacs de segona línia i que, per tant, resulten ser tractaments més individualitzats per als pacients. Aquest fet fa que siguin més efectius i que s'administrin a un nombre reduït de pacients.

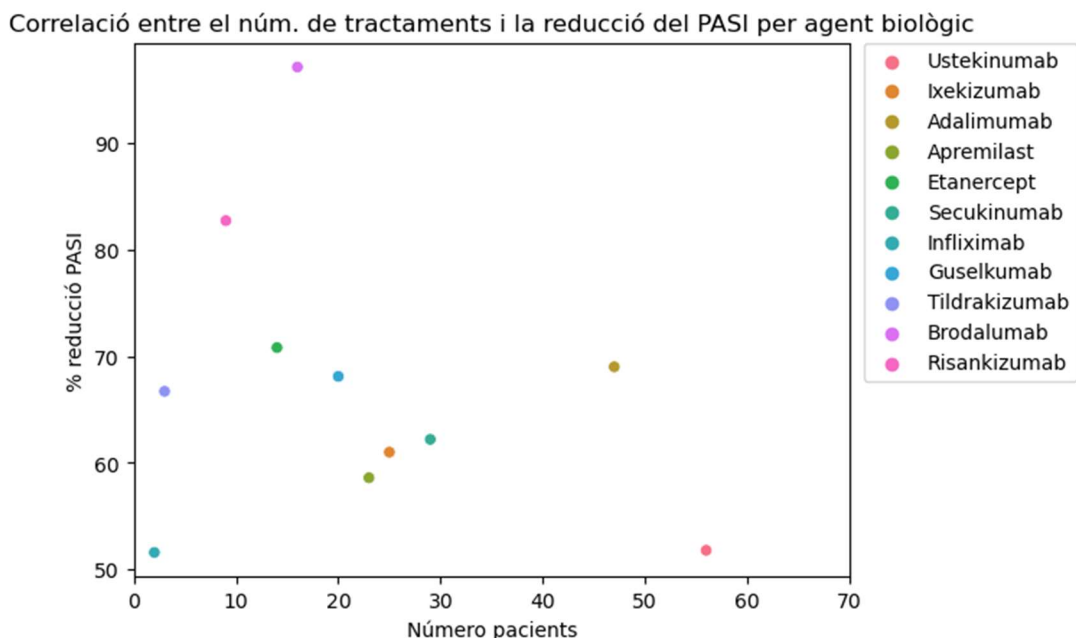


Figura 14. Correlació entre el nombre de tractaments i la reducció del PASI per agent biològic. L'eix x s'hi representen el nombre de tractaments, mentre que al y la mitjana de reducció del PASI en un any de tractament. A la dreta de la figura hi ha la llegenda, la qual mostra el color que s'ha utilitzat per representar el percentatge de reducció del PASI per agent biològic.

4.2.1.4 Comparació del percentatge de reducció del PASI en funció del gènere i l'edat

Per tal d'analitzar si hi ha diferències en la reducció del PASI entre els diferents grups, vaig realitzar el test de Mann-Withney-Wilcoxon. Vaig comparar les mitjanes de reducció entre els dos gèneres i els dos grups d'edat per cada agent biològic.

Amb les gràfiques mostrades a la Figs. 12B-12C, es pot determinar que cap dels grups anteriors segueixen una distribució normal. Per aquest motiu vaig utilitzar el test no paramètric de Mann-Withney-Wilcoxon, també conegut com u-test, per a fer la comparació dels percentatges de reducció, en lloc d'utilitzar el t-test. La hipòtesi nul·la del test és que no hi ha diferència entre les mitjanes de reducció de les dues poblacions de cada grup, mentre que l'alternativa és que sí que hi ha diferències.

En cap de les dues comparacions de mitjanes vaig tenir en compte l'agent biològic Infliximab, ja que només ha tingut tractaments fets en homes i aquests eren tots menors de 50 anys. Pel que fa a la comparació entre majors i menors de 50 anys, també he obviat el Tildrakizumab, perquè només tots els tractaments s'han dut a terme en pacients majors de 50 anys.

La Taula 15 mostra els resultats del test de Mann-Withney-Wilcoxon de la comparació del percentatge de reducció entre els dos gèneres, mentre que la Taula 16 mostra la comparació entre els dos grups d'edat.

Taula 15. Resultats del u-test per comparar les mitjanes de reducció entre homes i dones.

Agent biològic	p-value del u-test
Ustekinumab	0.288
Ixekizumab	0.752
Adalimumab	0.148
Apremilast	0.794
Etanercept	0.128
Secukinumab	0.254
Guselkumab	0.780
Tildrakizumab	0.666
Brodalumab	0.015
Risankizumab	0.119

Taula 16. Resultats del u-test per comparar les mitjanes de reducció entre majors i menors de 50 anys a l'inici del tractament.

Agent biològic	p-value del u-test
Ustekinumab	0.401
Ixekizumab	0.803
Adalimumab	0.691
Apremilast	0.387
Etanercept	1
Secukinumab	0.438
Guselkumab	0.504
Brodalumab	0.299
Risankizumab	0.502

Només un dels casos de les dues comparacions té un p-value inferior a 0.05, el qual és el Brodalumab en la comparació del percentatge de reducció entre els dos gèneres. En aquest cas podem descartar la hipòtesi nul·la i afirmar que la hipòtesi alternativa, la qual diu que hi ha diferències entre els percentatges de reducció de les dues poblacions. En la resta de casos no podem descartar la hipòtesi nul·la, la qual afirma que no hi ha diferència entre les mitjanes dels percentatges de reducció de les dues poblacions a comparar.

4.2.2 Dermatology Life Quality Index (DLQI)

El DLQI va ser la següent escala d'avaluació de severitat de la psoriasi que vaig analitzar. Aquesta determina quin és l'impacte de la patologia en la qualitat de vida del pacient. Per a poder estudiar l'evolució del DLQI vaig ometre els tractaments amb una durada inferior a un any i un valor de DLQI inicial 0 o NaN. Per culpa d'això, vaig passar de tenir 385 a 241 tractaments.

4.2.2.1 Percentatge de reducció del DLQI en un any de tractament

El percentatge de reducció del DLQI després d'un any de l'inici del tractament el vaig calcular amb els valors del DLQI inicial i del DLQI del seguiment corresponent després d'un any de tractament. Seguidament, vaig calcular la mitjana de reducció del DLQI per a cada agent biològic i vaig agrupar els resultats en funció del gènere i l'edat dels pacients. Aquestes dades es troben representades en forma d'histograma a la Fig. 15.

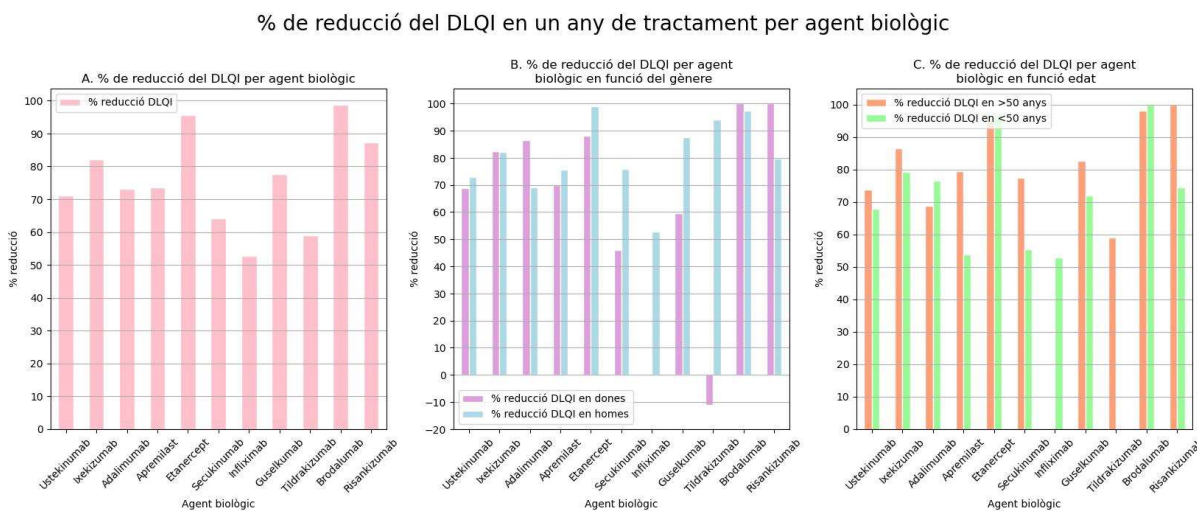


Figura 15. Percentatge de reducció del DLQI en un any de tractament per agent biològic. A l'eix x de la figura s'hi troben representats tots els agents biològics, mentre que a l'eix y hi ha el percentatge de reducció del DLQI per cada fàrmac A. Percentatge de reducció del DLQI per agent biològic. B. Percentatge de reducció del DLQI per agent biològic en funció del gènere, mostrant el percentatge de dones en lila i el d'homes en blau. C. Percentatge de reducció del DLQI per agent biològic en funció de l'edat en la qual van començar el tractament, mostrant els menors de 50 anys de color taronja i els majors en verd.

Podem determinar que els fàrmacs que donen lloc a un elevat percentatge de reducció del DLQI són el Brodalumab i l'Etanercept, amb una reducció del 98.8% i del 95.7% respectivament. Per altra banda, els agents biològics que proporcionen una baixa reducció del DLQI són l'Infliximab i el Tildrakizumab, sent del 52.8% i del 59% (Fig 15A).

Convé ressaltar que el fàrmac més efectiu en la reducció tant del DLQI com del PASI és el Brodalumab. Cal tornar a dir que això segurament es deu al fet que és un fàrmac que sol ser de segona línia i que resulta ser un tractament més enfocat a les necessitats individuals dels pacients a qui se'ls administra.

Encara que el segon fàrmac més efectiu no sigui el mateix en ambdós casos, el Risankizumab es troba a la tercera posició en termes d'efectivitat en la reducció del DLQI. Pel que fa a l'Etanercept, aquest seria el tercer més efectiu en la reducció del PASI i el segon en la del DLQI, fet que permet dir que els dos agents biològics generen respostes positives als pacients als quals se'ls administren.

Per damunt del 80% de reducció del DLQI hi trobem l'Íxekizumab, mentre que l'Ustekinumab, l'Adalimumab, l'Aprmilast i el Guselkumab, generen una reducció mitjana d'entre el 70 i 80%. És interessant destacar que l'Ustekinumab és un dels fàrmacs que generen una pitjor resposta en la reducció del PASI, mentre que en la reducció del DLQI dona lloc a una reducció prou elevada.

Els agents biològics que generen una pitjor reducció del valor DLQI són el Secukinumab, amb un 64.1%, i l'Infliximab i el Tildrakizumab, els quals no arriben al 60%. La causa més probable que aquests dos últims no produeixin una disminució del DLQI satisfactòria és que són fàrmacs que es proporcionen a un nombre molt reduït de pacients. Els dos únics tractaments que s'han realitzat amb Infliximab es troben inactius, mentre que dels tres fets amb Tildrakizumab, un està inactiu i els altres van començar fa només dos anys.

4.2.2.2 Distribució de la reducció del DLQI en un any de tractament

La distribució de la reducció del DLQI en tots els fàrmacs biològics després d'un any des de l'inici del tractament es pot veure representada a la gràfica de caixes de la Fig. 16. En aquest cas, les variàncies són bastant més àmplies que en el cas del PASI en gairebé tots els agents biològics. També es pot veure com en la majoria dels casos, el 50% dels valors es troben en una reducció del DLQI de menys del 90%.

Els agents biològics que tenen una variància més petita són el Brodalumab i el Risankizumab, però cal tenir en compte que aquests dos fàrmacs tenen un nombre baix de tractaments realitzats. El Secukinumab i el Tildrakizumab són els agents biològics que presenten una variància més àmplia i, a més, són els que generen una reducció més petita del DLQI. Cal ressaltar que l'Etanercept té una variància bastant petita, sent el segon fàrmac que produeix una reducció més elevada del DLQI.

Pel que fa a l'Íxekizumab, l'Adalimumab, l'Aprmilast i l'Ustekinumab, tenen una variància d'entre el 70 i el 100% de reducció del DLQI. Els fàrmacs amb més valors atípics són l'Ustekinumab i l'Adalimumab, segurament pel fet que són els agents biològics amb els quals s'han fet més tractaments. També és interessant destacar la poca variància del Guselkumab i la quantitat de valors atípics que presenta davant dels pocs pacients que es tracten amb aquest fàrmac.

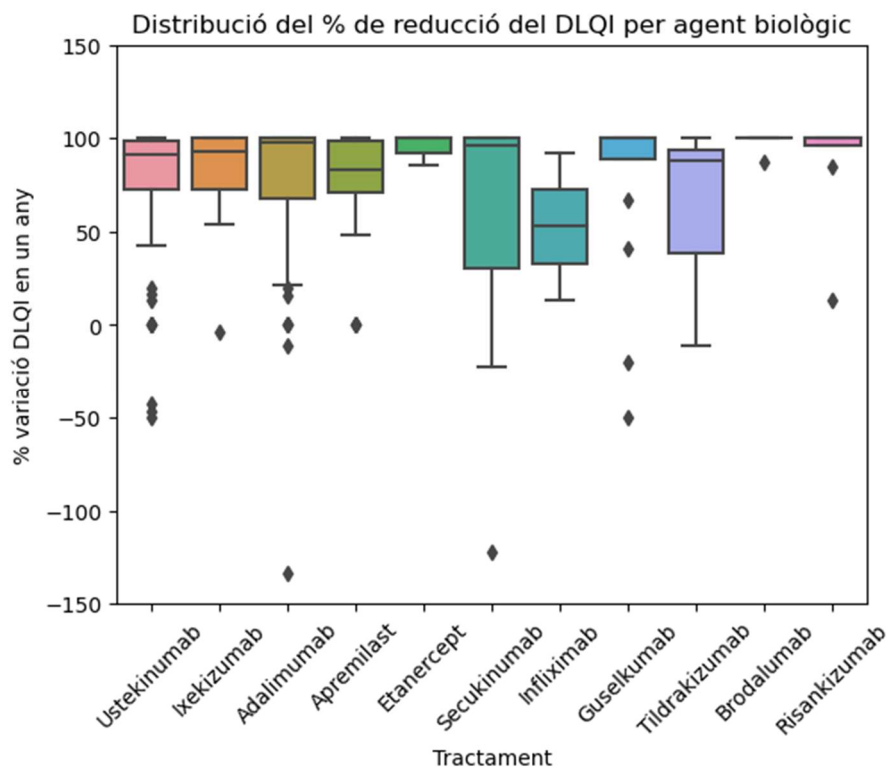


Figura 16. Distribució del percentatge de reducció del DLQI per agent biològic. A l'eix x s'hi representen tot els fàrmacs, mentre que al y la reducció del DLQI en un any de tractament.

4.2.2.3 Correlació entre el número de tractaments i la reducció del DLQI en un any de tractament

Amb la informació aportada per la Fig. 17 es pot analitzar la correlació entre el nombre de tractaments realitzats amb cada agent biològic i el seu percentatge de reducció del DLQI.

Es pot observar que els fàrmacs que tenen una mitjana del percentatge de reducció més elevada són aquells que tenen un nombre més baix de pacients, els quals són el Brodalumab, l'Etanercept i el Risankizumab, els quals coincideixen amb els del PASI. Aquest fet no es compleix ni en l'Infliximab ni el Tildrakizumab, els quals tenen un nombre reduït de pacients i una mitjana de reducció propera al 60%. Dels agents biològics que tenen un nombre més elevat de tractaments, podem veure com l'Adalimumab és més efectiu que l'Ustekinumab, encara que la diferència entre ells és poca.

Aquests resultats tronen a ser deguts al fet que els fàrmacs amb un nombre reduït de tractaments acostumen a ser fàrmacs de segona línia i, per tant, suposen ser un tractament més individualitzat i efectiu per a cada pacient. Per altra banda, els agents biològics amb els quals se solen començar els tractaments per protocol són aquells que presenten un número més elevat de pacients i una reducció del DLQI més baixa.

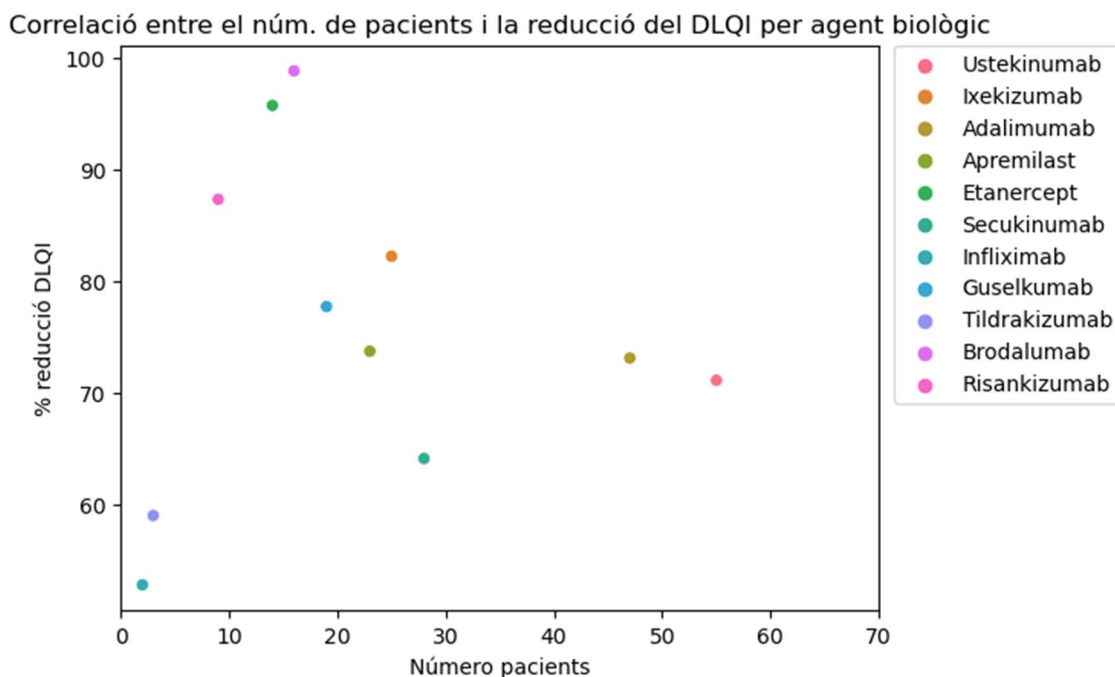


Figura 17. Correlació entre el número de tractaments i la reducció del DLQI per agent biològic. L'eix x s'hi representen el número de tractaments, mentre que al y la mitjana de reducció del DLQI en un any de tractament. A la dreta de la figura hi ha la llegenda, la qual mostra el color que s'ha utilitzat per representar el percentatge de reducció del DLQI per agent biològic.

4.2.2.4 Comparació del percentatge de reducció del DLQI en funció del gènere i l'edat

Amb l'objectiu d'estudiar si hi ha diferències en la reducció del DLQI entre els diversos grups, vaig dur a terme el test de Mann-Whitney-Wilcoxon. Vaig comparar les mitjanes de reducció entre els dos gèneres i els dos grups d'edat per cada agent biològic.

Observant les gràfiques de la Figs. 15B-15C, podem afirmar que en cap cas les dades segueixen una distribució normal. A causa d'això, vaig usar utilitzar el test no paramètric de Mann-Whitney-Wilcoxon, també anomenat u-test, per a fer la comparació dels percentatges de reducció, en comptes d'utilitzar el t-test. La hipòtesi nul·la del test és que no hi ha diferència entre les mitjanes del percentatge de reducció de les dues poblacions de cada grup, mentre que l'alternativa és que sí que hi ha diferències.

En cap de les dues comparacions de mitjanes vaig tenir en compte l'agent biològic Infliximab i en la comparació de l'edat vaig eliminar el Tildrakizumab per les mateixes raons que s'han vist en el cas del PASI.

La Taula 17 mostra els resultats del test de Mann-Whitney-Wilcoxon de la comparació del percentatge de reducció entre els dos gèneres, mentre que la Taula 18 mostra la comparació entre els dos grups d'edat.

Taula 17. Resultats del u-test per comparar les mitjanes de reducció entre homes i dones.

Agent biològic	p-value del u-test
Ustekinumab	0.857
Ixekizumab	0.529
Adalimumab	0.219
Apremilast	0.284
Etanercept	0.010
Secukinumab	0.109
Guselkumab	0.263
Tildrakizumab	0.666
Brodalumab	0.361
Risankizumab	0.329

Taula 18. Resultats del u-test per comparar les mitjanes de reducció entre majors i menors de 50 anys a l'inici del tractament.

Agent biològic	p-value del u-test
Ustekinumab	0.891
Ixekizumab	0.904
Adalimumab	0.686
Apremilast	0.451
Etanercept	0.797
Secukinumab	0.264
Guselkumab	0.284
Brodalumab	0.570
Risankizumab	0.185

En el cas del DLQI, només l'Etanercept genera amb un p-value inferior a 0.05 en la comparació de les mitjanes de reducció entre gèneres. Per tant, es pot descartar la hipòtesi nul·la i podem afirmar que hi ha diferència en la reducció del DLQI entre homes i dones en aquest fàrmac. En la resta de casos no podem descartar la hipòtesi nul·la, la qual dicta que no hi ha diferència entre les mitjanes dels percentatges de reducció de les dues poblacions a comparar.

4.2.3 Body Surface Area (BSA)

L'última escala d'avaluació de la severitat de la psoriasi que vaig estudiar va ser el BSA. El BSA es determina de forma visual i consisteix en l'avaluació de la superfície corporal afectada, considerant que el palmell de la mà del pacient suposa l'1% de la superfície corporal. Amb l'objectiu d'analitzar l'evolució del BSA en un any de tractament vaig ometre aquells tractaments amb una durada inferior a un any i un valor de BSA inicial 0 o NaN. Eliminant les files que complien aquesta condició vaig passar de tenir 385 tractaments a 250.

4.2.3.1 Percentatge de reducció del BSA en un any de tractament

Tenint en compte el valor del BSA a l'inici del tractament i el del seguiment corresponent després d'un any de tractament, vaig calcular el percentatge de reducció del BSA per cada fàrmac. Un cop realitzat això, vaig determinar la mitjana de reducció del BSA per cada agent biològic i vaig classificar les reduccions en funció de l'edat i el gènere dels pacients. Els resultats es mostren representats en forma d'histograma a la Fig. 18.

% de reducció del BSA en un any de tractament

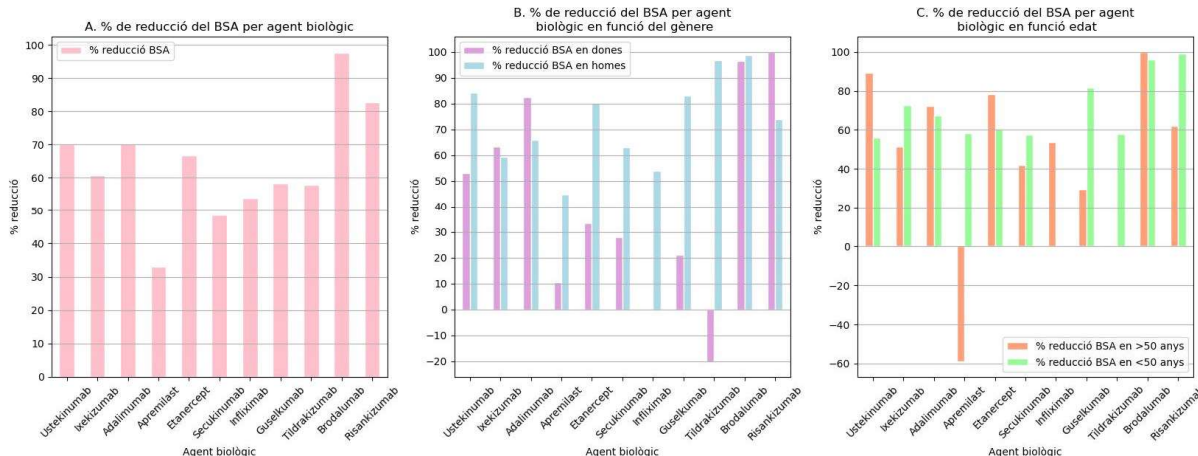


Figura 18. Percentatge de reducció del BSA en un any de tractament per agent biològic. A l'eix x de la figura s'hi troben representats tots els agents biològics, mentre que a l'eix y hi ha el percentatge de reducció del BSA per cada fàrmac. A. Percentatge de reducció del BSA per agent biològic. B. Percentatge de reducció del BSA per agent biològic en funció del gènere, mostrant el percentatge de dones en lila i el d'homes en blau. C. Percentatge de reducció del BSA per agent biològic en funció de l'edat en la qual van començar el tractament, mostrant els menors de 50 anys de color taronja i els majors en verd.

Es pot afirmar que els fàrmacs que generen una reducció més elevada del BSA són el Brodalumab i el Risankizumab, amb una reducció del 97.6% i del 82.7% (Fig. 18A). Cal ressaltar que el fàrmac més efectiu coincideix amb el que també genera més efectivitat en la reducció del PASI i del DLQI. Tal com s'ha mencionat, aquests dos agents biològics acostumen a ser de segona línia, de manera que proporcionen un tractament més individualitzat i és d'esperar obtenir una reducció de les escales d'avaluació més elevada.

Per altra banda, els agents biològics que generen una reducció més baixa del BSA són l'Apremilast i el Secukinumab, donant lloc a una reducció del 32.9% i del 48.5% respectivament (Fig. 18A). En aquest cas, els agents biològics no coincideixen amb cap de les escales d'avaluació anteriors, en les quals l'Apremilast i el Secukinuamb generaven una resposta més positiva en el percentatge de reducció.

Amb un percentatge de reducció del BSA proper al 70% hi trobem l'Ustekinumab, l'Adalimumab i l'Etanercept, mentre que l'Ixekizumab, el Guselkumab i el Tildrakizumab donen lloc a una reducció d'aproximadament el 60%. Pel que fa a l'Infliximab, aquesta ja es troba al voltant del 50% (Fig. 18A). Com s'ha esmentat anteriorment, les reduccions de l'Infliximab i el Tildrakizumab tornen a ser baixes a causa del seu petit nombre de tractaments i que la majoria d'aquests es troben inactius.

4.2.3.2 Distribució de la reducció del BSA en un any de tractament

La distribució de la reducció del BSA en tots els fàrmacs un any després del començament del tractament es mostra a la Fig. 19. Les variàncies són bastant àmplies que en les altres escales d'avaluació, i en la majoria dels fàrmacs biològics el nombre de valors atípics és més gran que en el PASI i el DLQI.

Els fàrmacs biològics que tenen una variància més baixa són el Brodalumab i el Risankizumab, els quals generen una reducció elevada del BSA i tenen un nombre baix de tractaments realitzats. El Secukinumab i l'Etanercept són els que generen una variància més àmplia, sent el Secukinumab un dels fàrmacs que genera una reducció més baixa.

Cal ressaltar la baixa reducció del BSA que generen el Secukinumab i l'Aprmilast és segurament deguda a l'elevat nombre de valors atípics que presenten els dos agents biològics. Per altra banda, l'Ustekinumab presenta una variància més reduïda en comparació a la que generava en les altres escales d'avaluació, fet rellevant si es tenen en compte l'elevat nombre de tractaments que s'han dut a terme amb aquest medicament biològic.

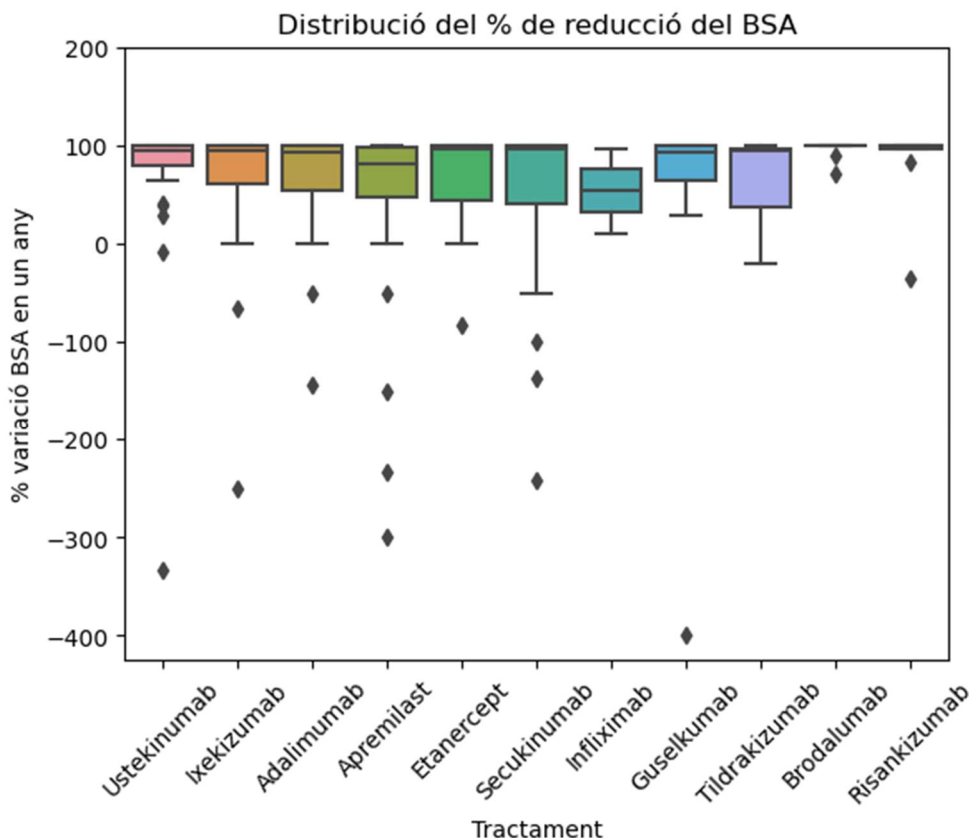


Figura 19. Distribució del percentatge de reducció del BSA per agent biològic. A l'eix x s'hi representen tot els fàrmacs, mentre que al y la reducció del BSA en un any de tractament.

4.2.3.3 Correlació entre el número de tractaments i la reducció del BSA en un any de tractament

En aquest punt vaig voler estudiar si el nombre de tractaments realitzat amb cada gent biològic es trobava correlacionat amb la mitjana del percentatge de reducció del BSA. Aquesta correlació es troba representada a la gràfica de dispersió que es mostra a la Fig. 20.

Es pot observar com els fàrmacs que tenen una mitjana del percentatge de reducció més elevada tornen a ser aquells que tenen un nombre més baix de pacients, els quals són el Brodalumab i el Risankizumab. A diferència dels casos anteriors, podem veure com en la reducció del BSA els fàrmacs amb un nombre més elevat de pacients, l'Ustekinumab i l'Adalimumab, no són els que generen una reducció més baixa. En aquest cas la reducció es troba al voltant del 70% i ho podem entendre com una resposta positiva al fàrmac.

Correlació entre el núm. de pacients i la reducció del BSA per agent biològic

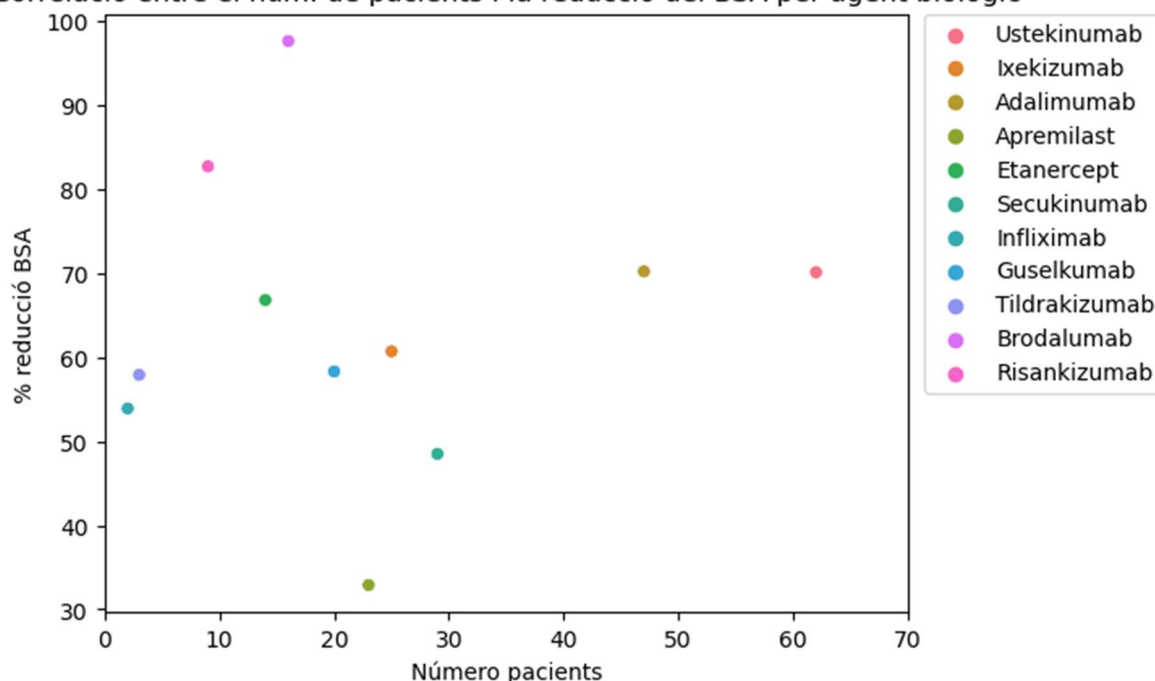


Figura 20. Correlació entre el número de tractaments i la reducció del BSA per agent biològic. L'eix x s'hi representen el nombre de tractaments, mentre que al y la mitjana de reducció del BSA en un any de tractament. A la dreta de la figura hi ha la llegenda, la qual mostra el color que s'ha utilitzat per representar el percentatge de reducció del BSA per agent biològic.

4.2.3.4 Comparació del percentatge de reducció del BSA en funció del gènere i l'edat

Per tal d'analitzar si hi ha diferències entre les dues poblacions dels dos grups de pacients en funció del gènere i l'edat, vaig realitzar el test de Mann-Whitney-Wilcoxon. Vaig comparar les mitjanes de reducció del BSA entre els dos gèneres i els dos grups d'edat per cada agent biològic.

Tenint en compte les gràfiques de les Figs. 18A-18B, es pot dir que les dades dels diferents grups no segueixen una distribució normal. Per tant, per fer la comparació de les mitjanes del percentatge de reducció vaig utilitzar el test no paramètric de Mann-Whitney-Wilcoxon, també anomenat u-test en lloc del t-test. La hipòtesi nul·la del test és que no hi ha diferència entre les mitjanes del percentatge de reducció de les dues poblacions de cada grup, mentre que l'alternativa és que sí que hi ha diferències.

En cap de les dues comparacions de mitjanes vaig tenir en compte l'agent biològic Infliximab i en la comparació de l'edat vaig eliminar el Tildrakizumab per les mateixes raons que s'han vist en els casos del PASI i del DLQI.

La Taula 19 mostra els resultats del test de Mann-Whitney-Wilcoxon de la comparació del percentatge de reducció entre els dos gèneres, mentre que la Taula 20 mostra la comparació entre els dos grups d'edat.

Taula 19. Resultats del u-test per comparar les mitjanes de reducció entre homes i dones.

Agent biològic	p-value del u-test
Ustekinumab	0.793
Ixekizumab	0.709
Adalimumab	0.152
Apremilast	0.744
Etanercept	0.096
Secukinumab	0.254
Guselkumab	0.904
Tildrakizumab	0.666
Brodalumab	0.015
Risankizumab	0.219

Taula 20. Resultats del u-test per comparar les mitjanes de reducció entre majors i menors de 50 anys a l'inici del tractament.

Agent biològic	p-value del u-test
Ustekinumab	0.248
Ixekizumab	0.933
Adalimumab	0.774
Apremilast	0.259
Etanercept	1
Secukinumab	0.466
Guselkumab	0.609
Brodalumab	0.299
Risankizumab	0.308

En el cas del BSA, només el Brodalumab en la comparació de mitjanes entre els dos gèneres mostra un p-value inferior a 0.05,. Per tant, es pot descartar la hipòtesi nul·la i podem afirmar que hi ha diferència en la reducció del BSA entre homes i dones amb aquest agent biològic. Cal ressaltar que és el mateix fàrmac que dona una diferència de mitjanes entre homes i dones en el cas del PASI. En la resta d'agents biològics no podem descartar la hipòtesi nul·la, la qual determina que no hi ha diferència entre les mitjanes dels percentatges de reducció de les dues poblacions a comparar.

4.2.4 Correlació del PASI, DLQI i BSA a l'inici del tractament i un any després

Un altre dels objectius de l'estudi va ser validar la hipòtesi que, un any després de l'inici del tractament per combatre la psoriasi, el valor de les escales d'avaluació de la seva severitat s'haurien d'haver reduït. Una reducció del PASI, el DLQI i el BSA indica que el fàrmac que se li administra al pacient és efectiu i que aquest genera una resposta positiva. Les correlacions entre el PASI, el DLQI i el BSA al començament del tractament i al cap d'un any es troben representades a les Figs. 21-23.

En aquestes podem observar la correlació per a tots els tractaments que s'han realitzat en cada fàrmac menys en l'Infliximab, el qual vaig obviar perquè tenia un nombre molt petit de pacients. Es pot veure com en tots els agents biològics la majoria dels punts es troben per sota de la línia vermella, la qual representa una reducció nul·la de les escales. Pocs dels valors es troben per damunt de la línia o al seu mateix nivell. Això ens permet determinar que tots els fàrmacs generen una resposta positiva en el tractament de la psoriasi en la majoria dels pacients.

Correlació entre el PASI inicial i al cap de un any de tractament

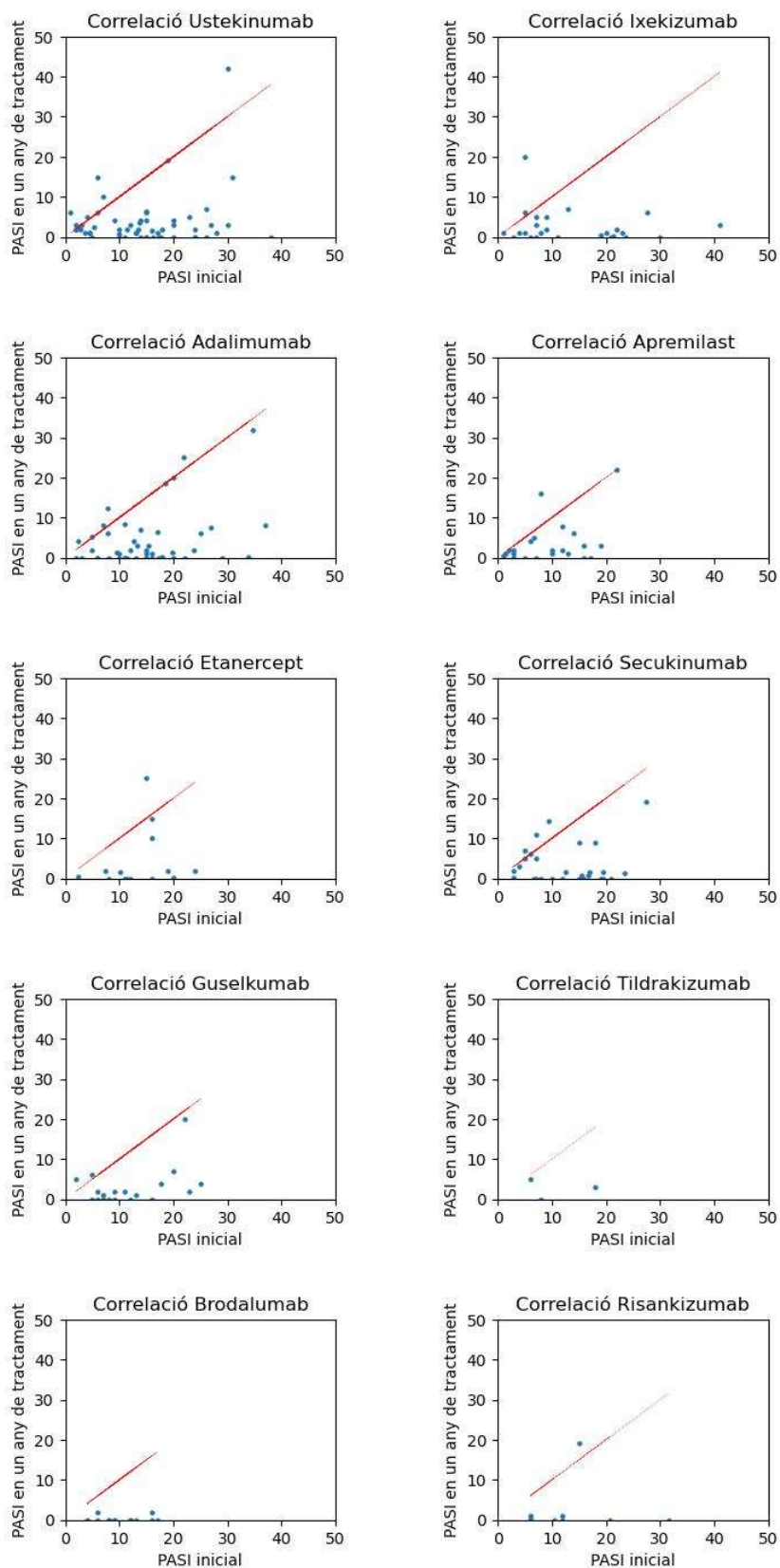


Figura 21. Correlació entre el PASI inicial i al cap d'un any de tractament. A l'eix x s'hi representa el PASI inicial i al y el PASI després d'un any.

Correlació entre el DLQI inicial i al cap de un any de tractament

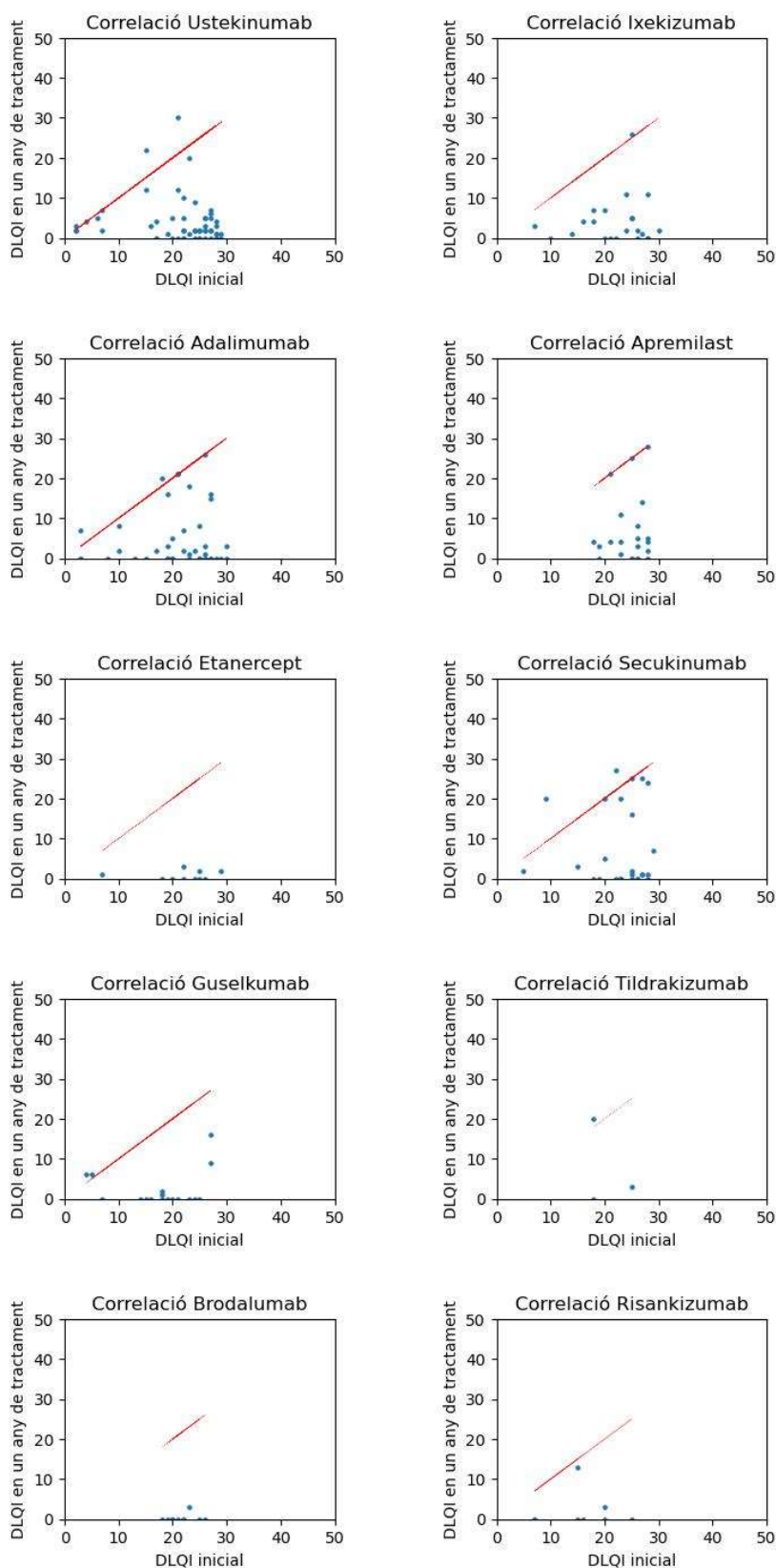


Figura 22. Correlació entre el DLQI inicial i al cap d'un any de tractament. A l'eix x s'hi representa el DLQI inicial i a l'y el DLQI després d'un any.

Correlació entre el BSA inicial i al cap de un any de tractament

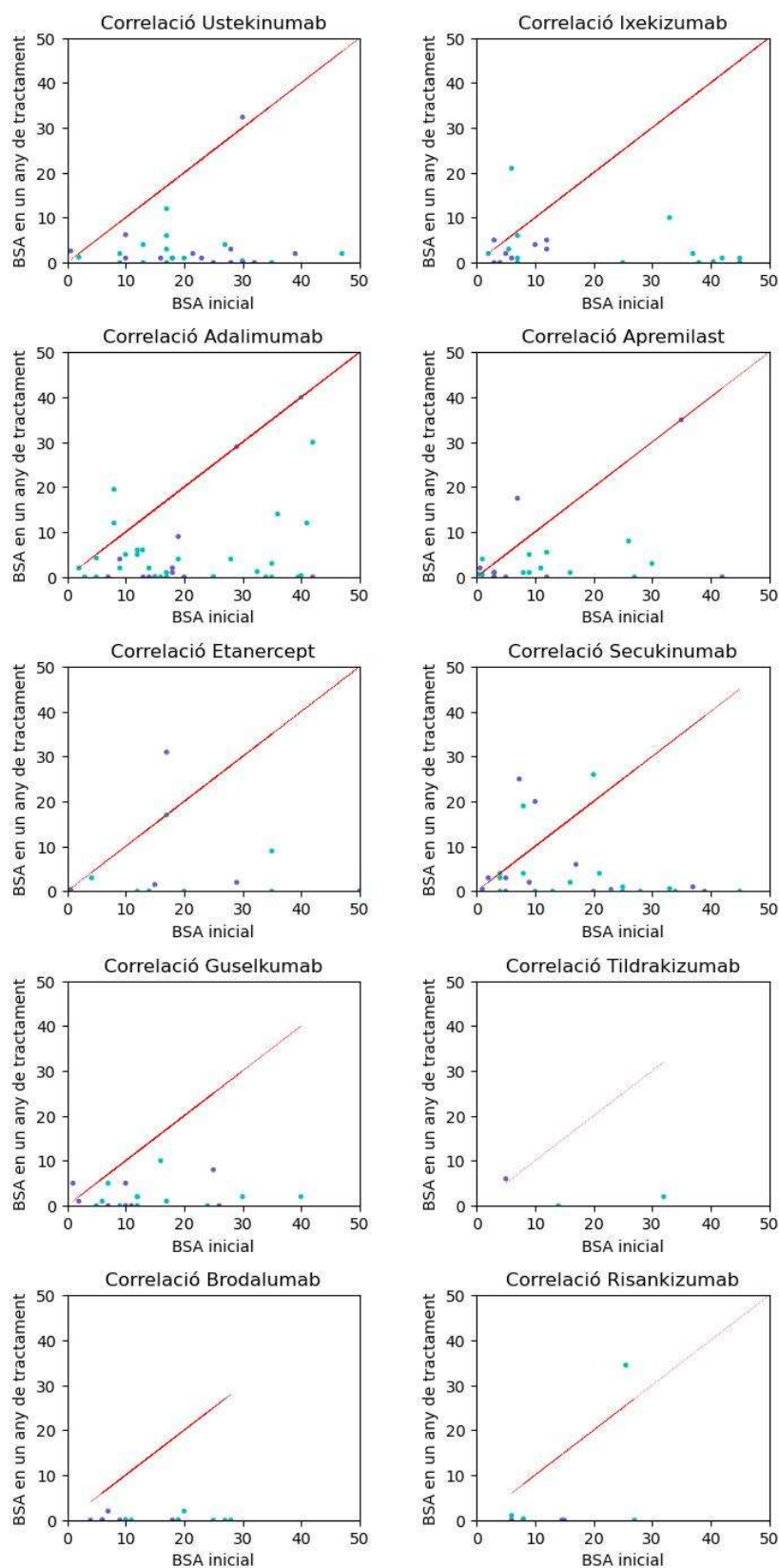


Figura 23. Correlació entre el BSA inicial i al cap d'un any de tractament. A l'eix x s'hi representa el BSA inicial i a l'y el BSA després d'un any.

4.3 Predicció de les discontinuïtats dels tractaments

Una altra de les finalitats de l'estudi, va ser realitzar prediccions de l'anàlisi de dades quantitativa que vaig dur a terme per tal de complementar l'anàlisi descriptiva. Un cop vist que els fàrmacs de primera línia són els que generen un nombre més elevat de discontinuïtats dels tractaments i que els de segona línia són aquells que generen unes reduccions del PASI, DLQI i BSA més elevades, vaig voler analitzar si amb les dades que se'm van proporcionar es podia predir si un tractament seria discontinuat.

Aquesta predicció era interessant dur-la a terme amb les dades del principi del tractament, per poder predir si el tractament seria efectiu al pacient o no i realitzar el canvi de teràpia biològica el com més aviat millor. Per a dur a terme aquestes prediccions vaig utilitzar el Random Forest i vaig tenir en compte les característiques dels pacients i els valors de les escales d'avaluació de la severitat de la psoriasi.

El Random Forest és un algorisme de Machine Learning que es pot usar en problemes de regressió i de classificació. Per tal de generar prediccions i classificacions, construeix múltiples arbres de decisió a partir de variables categòriques. Les sortides d'aquests arbres es combinen entre si per fer prediccions. És un algorisme molt popular i molt emprat en les tasques de predicció amb Machine Learning perquè permet manejar conjunts de dades complexes i mitigar el sobre ajustament [23].

Del dataframe amb totes les dades dels tractaments dels pacients amb psoriasi, vaig filtrar les columnes que em donaven informació sobre el gènere del pacient, la seva data de naixement, si el tractament era discontinuat i si el pacient havia tingut un tractament previ amb un altre fàrmac. Pel que fa als valors de les escales d'avaluació, l'edat del pacient i la data en cada seguiment, vaig agafar valors de diferents seguiments.

Vaig generar dues prediccions diferents, la primera tenint en compte els tres primers seguiments i la següent utilitzant els dos primers. En els dos casos vaig fer servir la columna 'Discontinuitat' del dataframe com a la variable categòrica de resposta i la resta de columnes com a les característiques.

El cross-validation és mètode estadístic que s'utilitza per estimar la precisió dels models de Machine Learning [24]. Calcula la precisió dels models separant les dades en dues poblacions diferents, el training set i el testing set [25]. El training set es fa servir per a entrenar el model, mentre que el testing set avalua el rendiment del model [26]. Existeixen diferents tipus de cross-validation i, d'aquests, jo vaig usar el leave-one-out.

El leave-one-out cross-validation funciona de manera que del conjunt de dades total, s'agafa una sola fila. Aquesta fila serà la que s'utilitzarà per entrenar el model, és a dir, serà el training set, mentre que la resta de files seran el conjunt de dades les que s'avaluarà el model. Aquest mateix procés es repetirà tantes vegades com files hi hagi i, al final es genera una mitjana del resultat de totes les iteracions. És un tipus de validació molt útil en conjunts de dades petits i, com que permet totes les combinacions possibles dels punts de dades és un mètode molt exhaustiu [24].

Dues de les mesures que ajuden a concloure si el model predictiu és fiable, són l'accuracy score i la confusion matrix (Taula 21). L'accuracy score mostra el percentatge d'encerts, mentre que la confusion matrix mostra quins han sigut els true negative, els false positive, els false negative i els true positive.

No obstant això, hi ha moltes distribucions d'encerts que tenen la mateixa accuracy. Aquest fet és especialment rellevant en mostres en les que el nombre de positius és molt més petit que el de negatius i es poden aconseguir valors d'accuracy molt elevats sense encertar cap positiu. En aquests casos és millor analitzar la confusion matrix, ja que proporciona una informació més completa sobre la capacitat predictiva del model.

Taula 21. Estructura de la confusion matrix.

		Predicted	
		Negative (N)	Positive (P)
Actual	Negative (N)	True Negatives (TN)	False Positives (FP)
	Positive (P)	False Negatives (FN)	True Positives (TP)

En la meua tasca de predicció es consideren negatius aquells tractaments que no han estat discontinuats i positius els que sí.

L'altre paràmetre que dona informació sobre el resultat del model predictiu és la feature importance. Aquest és un concepte clau en Machine Learning el qual es refereix a la importància relativa de cada característica de les dades d'entrenament, en altres paraules, indica quines característiques són més predictives de la variable objectiu. Per a saber quines són les característiques més importants, els mètodes es basen en el càlcul d'algun tipus de puntuació que mesura la freqüència amb la qual s'usa una característica en el model i com contribueix a les prediccions generals. Gràcies a la feature importance, es pot comprendre quines característiques són les més rellevants per al nostre model i quines es poden ignorar sense suposar cap problema [27].

4.3.1 Predicció de discontinuïtats amb els tres primers seguiments

El primer experiment que vaig realitzar va ser utilitzant els valors de les escales d'avaluació dels tres primers seguiments dels tractaments i les característiques personals dels pacients. Per a fer-ho, vaig eliminar tots aquells tractaments que tenien un nombre de seguiments inferior a tres, de manera que vaig passar de tenir 385 tractaments a 286.

4.3.1.1 Predicció amb els valors del PASI, DLQI i BSA

Per començar, vaig realitzar la predicció de discontinuïtats agafant com a característiques les columnes amb els valors de les escales d'avaluació dels tres primers seguiments. El resultat de la predicció es pot avaluar amb de les Fig. 24-25.

L'accuracy score d'aquesta primera predicció dona un 64% d'encerts i, per tant, un 36% d'errors del model predictiu, el qual es veu reproduït a les distribucions de positius i negatius de la confusion matrix (Fig. 24). Pel que fa a la feature importance, es pot observar a la Fig. 25 com les característiques que són més importants a l'hora de generar les prediccions serien els valors de les escales d'avaluació en el primer seguiment del tractament, més específicament el valor del DLQI en el primer seguiment.

Tenint en compte tant l'accuracy score com el resultat de la confusion matrix d'aquest primer model es pot determinar que en aquest cas els valors de les escales d'avaluació de l'estat de la psoriasi en els tres primers seguiments d'un tractament biològic no donen prou informació per a poder predir si el tractament serà discontinuat, ja que l'exactitud del model és baixa.

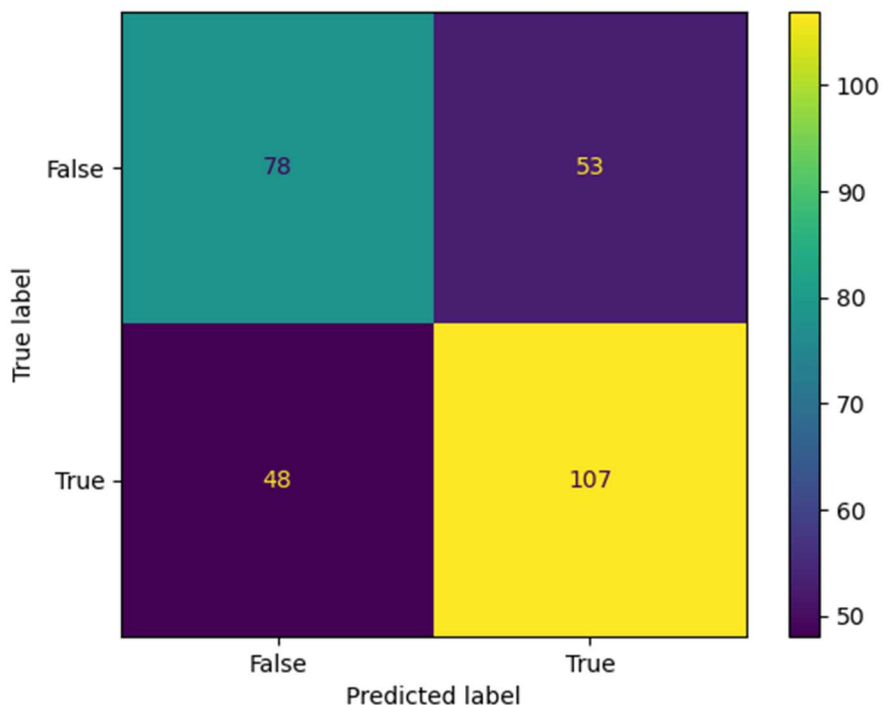


Figura 24. Confusion matrix de la predicció de discontinuïtats amb els valors del PASI, DLQI i BSA dels tres primers seguiments del tractament. Es van obtenir 78 negatius vertaders, 48 falsos negatius, 53 falsos positius i 107 positius vertaders. A l'eix x de la figura s'hi representen les prediccions, mentre que a l'eix y hi ha els valors reals.

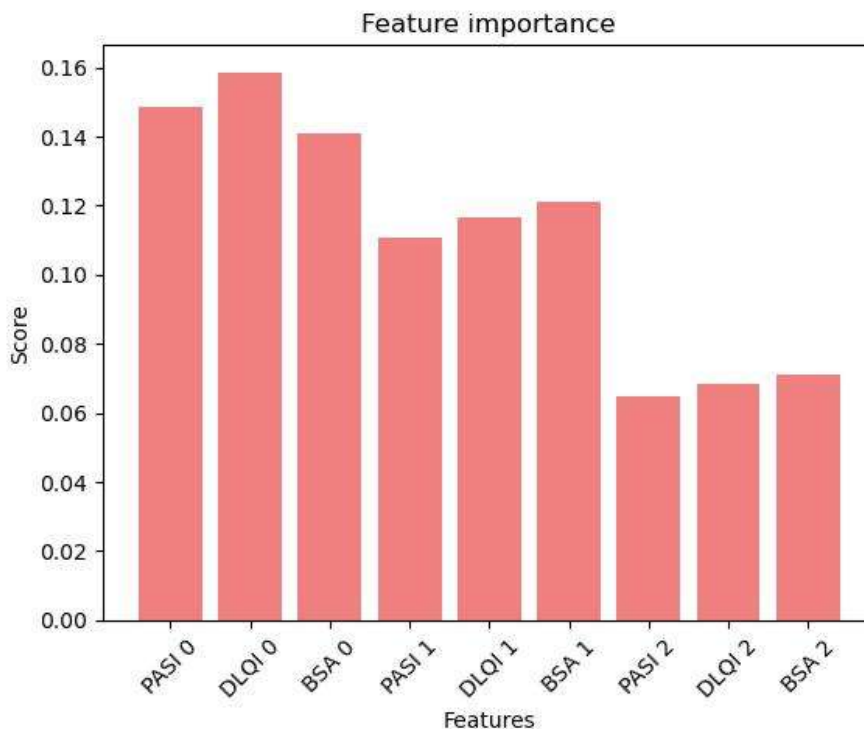


Figura 25. Feature importance del model predictiu. A l'eix x de la figura s'hi troben representades les característiques usades en el model, mentre que a l'eix y hi ha la importància de cada característica.

4.3.1.2 Predicció amb els valors del PASI, DLQI i BSA, l'edat i el gènere

A la següent predicció vaig tenir en compte altre cop els valors de les escales d'avaluació de l'estat de la psoriasi en els tres primers seguiments del tractament i, a més, hi vaig afegir l'edat dels pacients en aquests tres seguiments i el gènere. El resultat del model predictiu es mostra a les Fig. 26-27.

L'accuracy score d'aquesta predicció és d'un 67% d'encerts davant d'un 33% d'errors del model predictiu. Pel que fa a la confusion matrix, l'error en les dues categories és del voltant del 30%, com era d'esperar (Fig. 26).

En relació a la feature importance, es pot veure com les característiques més importants per realitzar les prediccions tenint en compte el gènere, l'edat i els valors de les escales d'avaluació de la severitat de la psoriasi en els tres primers seguiments serien els valors del DLQI en els dos primers seguiments del tractament (Fig. 27). Aquest fet coincideix amb el model anterior, en el qual les característiques més rellevants eren les mateixes.

Així doncs, tant els valors de la confusion matrix com el de l'accuracy score són més elevats que els de la primera predicció i, per aquest fet, es pot concloure que aquest segon model predictiu té més precisió que l'anterior. Tot i això, el nombre d'errors són elevats, de manera que no podem afirmar que aquest sigui un bon model per predir si els tractaments de pacients amb psoriasi seran discontinuats o no.

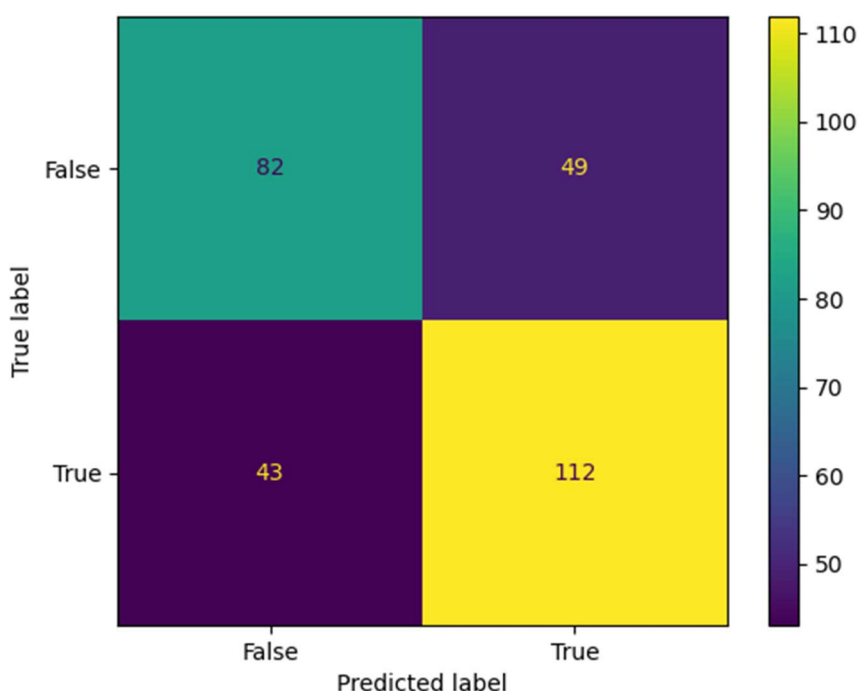


Figura 26. Confusion matrix de la predicció de discontinuïtats amb els valors del PASI, DLQI i BSA dels tres primers seguiments del tractament, l'edat en cada seguiment i el gènere dels pacients. Es van obtenir 82 negatius vertaders, 43 falsos negatius, 49 falsos positius i 111 positius vertaders. A l'eix x de la figura s'hi representen les prediccions, mentre que a l'eix y hi ha els valors reals.

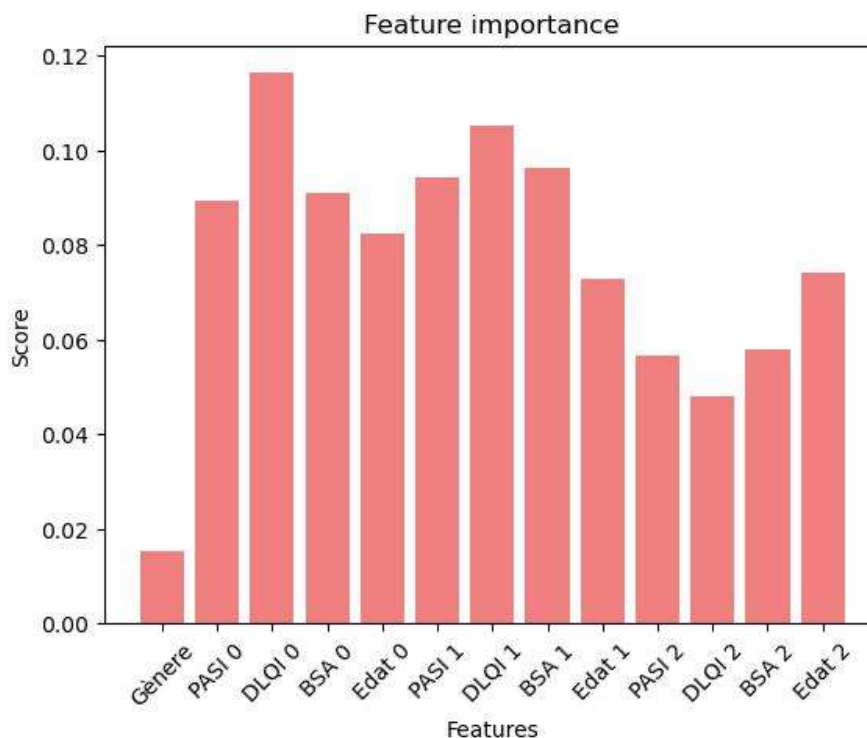


Figura 27. Feature importance del segon model predictiu. A l'eix x de la figura s'hi troben representades les característiques usades en el model, mentre que a l'eix y hi ha la importància de cada característica.

4.3.1.3 Predicció amb l'edat i el gènere dels pacients

L'últim model predictiu que vaig fer amb els tres primers seguiments dels tractaments de pacients amb psoriasi només hi vaig tenir en compte l'edat dels pacients en cada un d'aquests seguiments i el seu gènere. Els resultats del model es mostren a les Fig. 28-29.

L'accuracy score d'aquest model predictiu és d'un 47% d'encerts davant d'un 53% d'errors. Pel que fa a la confusion matrix, es pot veure que tant els nombres de positius com negatius vertaders són més elevats respecte als models anteriors i que en aquest cas els positius vertaders estan més ben calculats que els negatius, tenint uns percentatges d'error del 48% i del 57%, respectivament (Fig. 28).

Pel que fa a la feature importance (Fig. 29), les característiques que tenen un pes més important a l'hora de dur a terme el model predictiu les prediccions serien els valors de l'edat del pacient en els tres seguiments, concretament, l'edat dels pacients en l'inici del tractament.

Amb totes aquestes dades podem veure que aquest últim model predictiu és el que dona uns valors més baixos de precisió en comparació als altres, fet que permet concloure que els valors de les escales d'avaluació de la psoriasi tenen un paper més rellevant que el gènere i l'edat a l'hora de predir si els tractaments seran discontinuats o no.

Això es correspon amb el fet que en els dos primers models la característica més important per realitzar les prediccions sigui el valor del DLQI inicial. Tot i això, cap de les tres prediccions té uns valors d'exactitud prou significants per concloure que siguin uns bons models predictius.

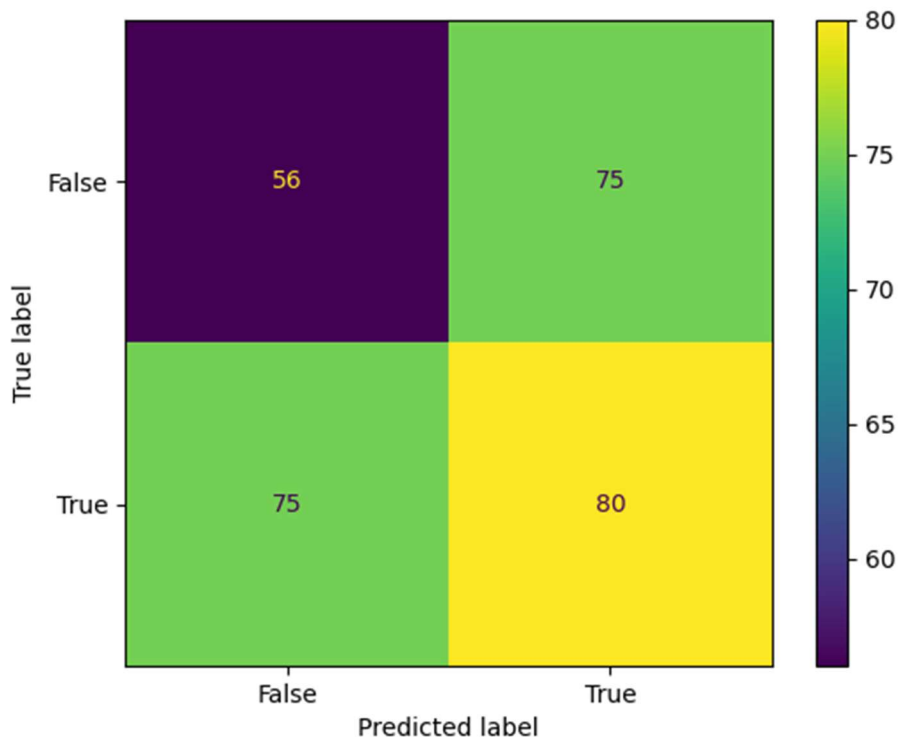


Figura 28. Confusion matrix de la predicció de discontinuïtats amb els valors de l'edat en cada seguiment i el gènere dels pacients. Es van obtenir 56 negatius vertaders, 75 falsos negatius, 75 falsos positius i 80 positius vertaders. A l'eix x de la figura s'hi representen les prediccions, mentre que a l'eix y hi ha els valors reals.

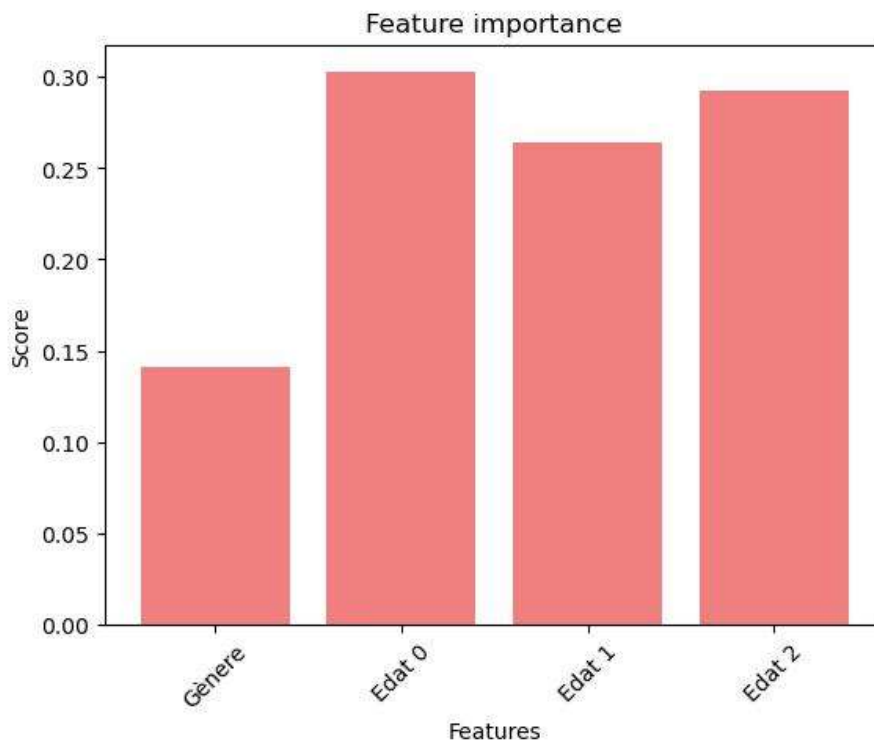


Figura 29. Feature importance del model predictiu. A l'eix x de la figura s'hi troben representades les característiques usades en el model, mentre que a l'eix y hi ha la importància de cada característica.

4.3.2 Predicció de discontinuïtats amb els dos primers seguiments

L'objectiu del següent model predictiu que vaig dur a terme va ser predir si els tractaments serien discontinuats tenint en compte els valors de les escales d'avaluació i l'edat dels dos primers seguiments dels tractaments, i el gènere dels pacients. En conseqüència, vaig eliminar tots aquells tractaments amb un nombre de seguiments inferior a dos, passant de tenir 385 tractaments a 330.

4.3.2.1 Predicció amb els valors del PASI, DLQI i BSA

Per a la primera predicció, vaig seleccionar com a característiques les columnes amb els valors de les escales d'avaluació de la psoriasi dels dos primers seguiments. El resultat del model predictiu es mostra amb la confusion matrix, l'accuracy score i la feature importance, mostrades a les Figs. 30-31.

L'accuracy score d'aquest model predictiu és d'un 63% d'encerts davant d'un 37% d'errors. Amb relació a la confusion matrix, es pot veure com en ambdós casos, tant per positius com per negatius, es compleix l'accuracy score. En referència a la feature importance, el valor de l'escala d'avaluació que aporta més informació al model predictiu a l'hora de generar les prediccions seria el DLQI en el segon seguiment del pacient. Tot i això, el valor d'importància és bastant semblant en totes les escales.

Tenint en compte els resultats anteriors, podem concloure que els valors de les escales d'avaluació de l'estat de la psoriasi en els dos primers seguiments d'un tractament biològic no donen bona una precisió a l'hora de predir si el tractament serà discontinuat o no. Tanmateix, sembla que el valor del DLQI en el segon seguiment té un paper important.

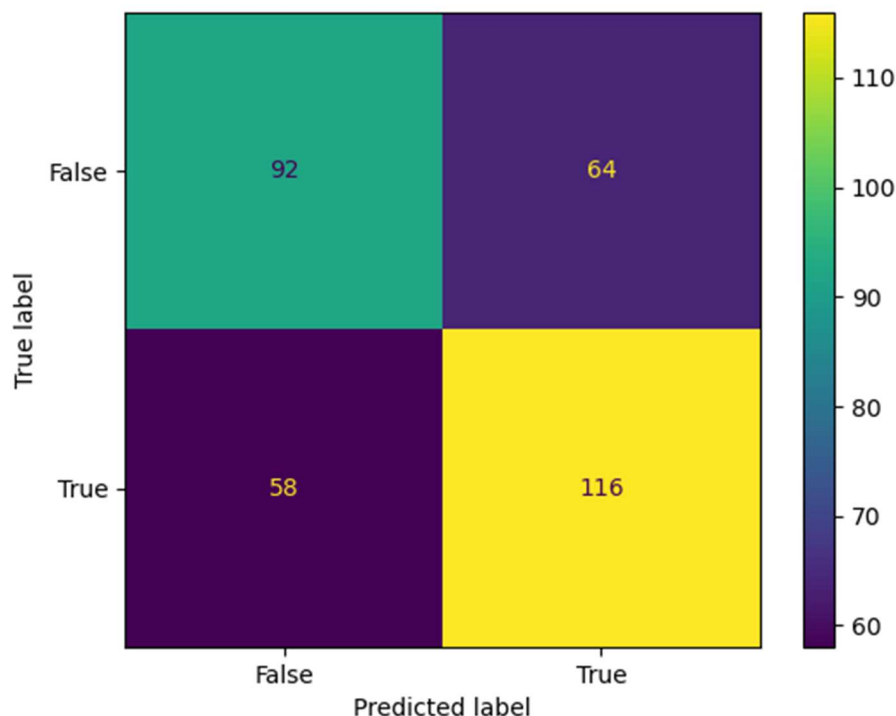


Figura 30. Confusion matrix de la predicció de discontinuïtats amb els valors de les escales d'avaluació en els dos primers seguiments. Es van obtenir 92 negatius vertaders, 58 falsos negatius, 64 falsos positius i 116 positius vertaders. A l'eix x de la figura s'hi representen les prediccions, mentre que a l'eix y hi ha els valors reals.

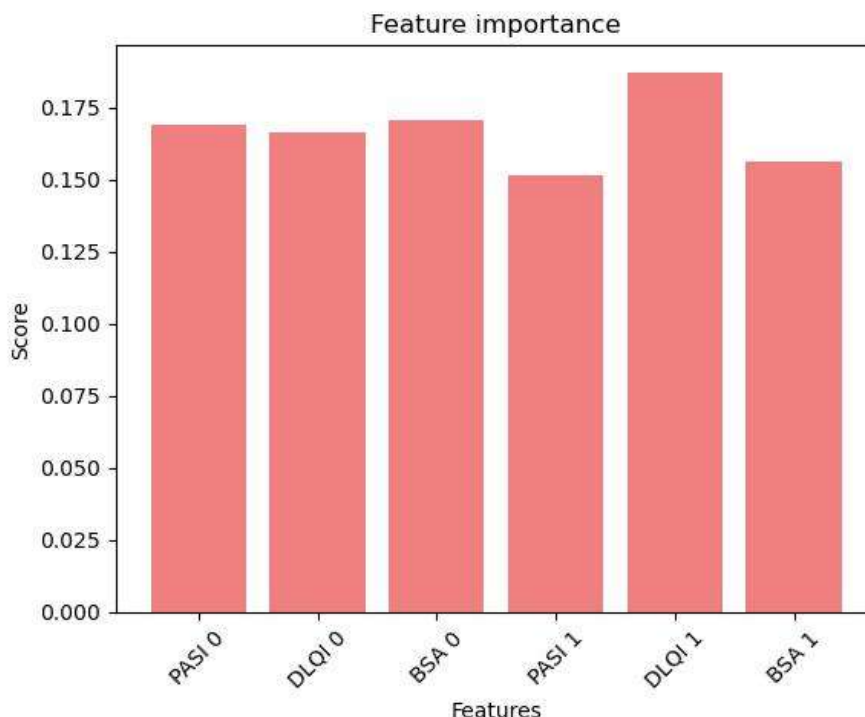


Figura 31. Feature importance del model predictiu. A l'eix x de la figura s'hi troben representades les característiques usades en el model, mentre que a l'eix y hi ha la importància de cada característica.

4.3.2.2 Predicció amb els valors del PASI, DLQI i BSA, del gènere i de l'edat

En aquest cas, vaig realitzar un model predictiu per a predir discontinuïtats on les característiques eren el gènere, els valors de les escales d'avaluació i l'edat dels pacients en els dos primers seguiments del tractament. Els resultats de la predicció es poden observar a les Figs. 32-33.

L'accuracy score d'aquest model predictiu és d'un 63% d'encerts davant d'un 37% d'errors. Els resultats de la confusion matrix d'aquest model són gairebé iguals a l'anterior encara que se li hagin afegit més característiques. Tant per positius com per negatius es compleix el percentatge d'error de l'accuracy score.

La feature importance d'aquest model es troba representada a la Fig. 33. En aquest cas, la característica més important a l'hora de classificar els pacients en funció de la seva resposta clínica al tractament per combatre la psoriasi, continua sent el DLQI del segon seguiment, igual que en la predicció anterior.

Amb els resultats anteriors, podem veure com el fet d'afegir l'edat i el gènere a les característiques per generar les prediccions, no produeix canvis significants en l'exactitud del model predictiu. Tant l'accuracy score com la feature importance es mantenen igual, la primera al 63% i la segona indicant del DLQI del segon seguiment com a la variable de més importància.

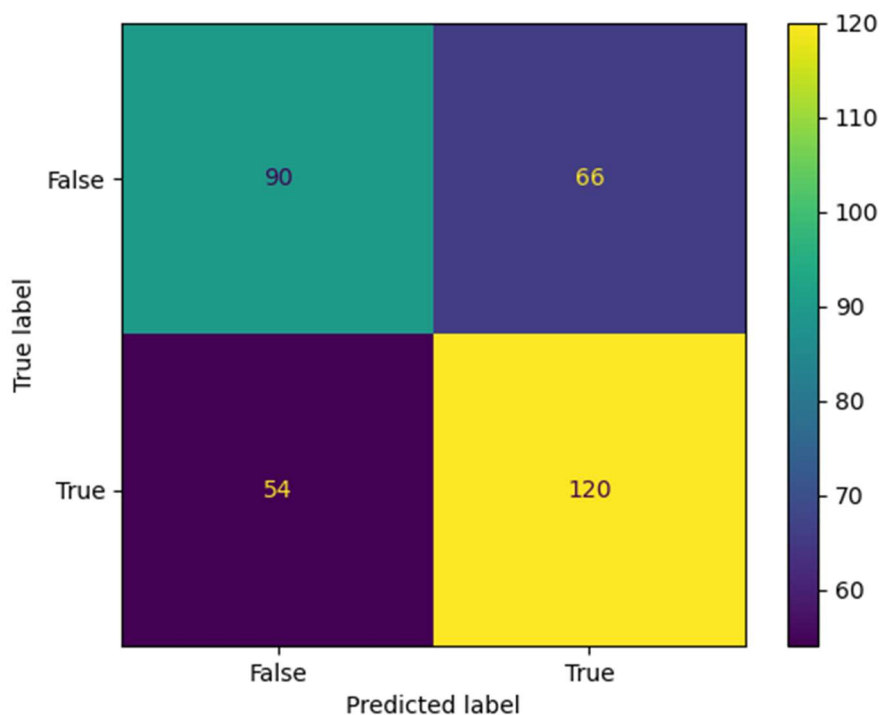


Figura 32. Confusion matrix de la predicció de discontinuïtats amb els valors de les escales d'avaluació en els dos primers seguiments. Es van obtenir 90 negatius vertaders, 54 falsos negatius, 66 falsos positius i 120 positius vertaders. A l'eix x de la figura s'hi representen les prediccions, mentre que a l'eix y hi ha els valors reals.

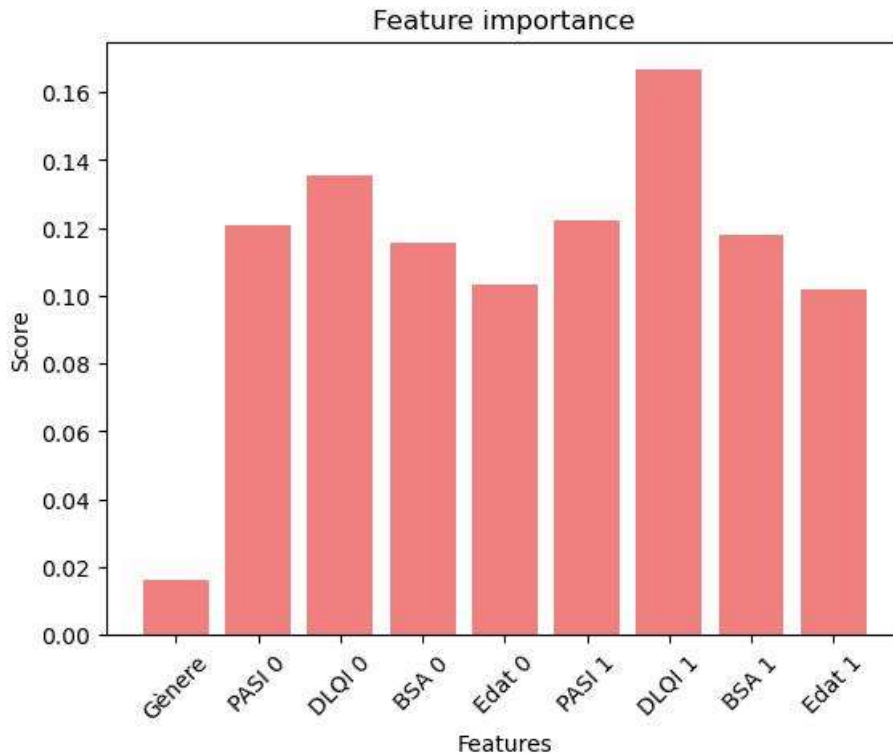


Figura 33. Feature importance del model predictiu. A l'eix x de la figura s'hi troben representades les característiques usades en el model, mentre que a l'eix y hi ha la importància de cada característica.

4.3.2.3 Predicció amb l'edat i el gènere dels pacients

Per acabar els models predictius amb els dos primers seguiments dels tractaments de pacients amb psoriasi, vaig realitzar una última predicció tenint en compte només el gènere i l'edat dels pacients en aquests dos seguiments. El resultat del model predictiu es mostra amb la confusion matrix, l'accuracy score i la feature importance, mostrades a les Figs. 34-35.

L'accuracy score d'aquest model predictiu és d'un 52% d'encerts davant d'un 58% d'errors. Pel que fa a la confusion matrix, es pot veure que en aquest cas els negatius vertaders estan més ben calculats que els positius vertaders, tenint uns percentatges d'error del 50% i del 45%, respectivament. La meitat dels negatius es calculen com a falsos negatius, mentre que hi ha més positius vertaders que falsos positius.

En relació amb la feature importance, es pot veure com les característiques més importants per realitzar aquest model predictiu serien els valors de l'edat del pacient en els dos primers seguiments del tractament, deixant el gènere com una característica de poc pes a l'hora de predir si un pacient tindrà discontinuïtats en els seus tractaments per la psoriasi.

De formal general, els resultats dels experiments anteriors mostren que aquest no és un bon model predictiu o que la discontinuïtat dels tractaments no és una variable previsible, ja que el percentatge d'exactitud és baix i les característiques no resulten ser rellevants per predir si a un pacient se li discontinuarà el tractament.

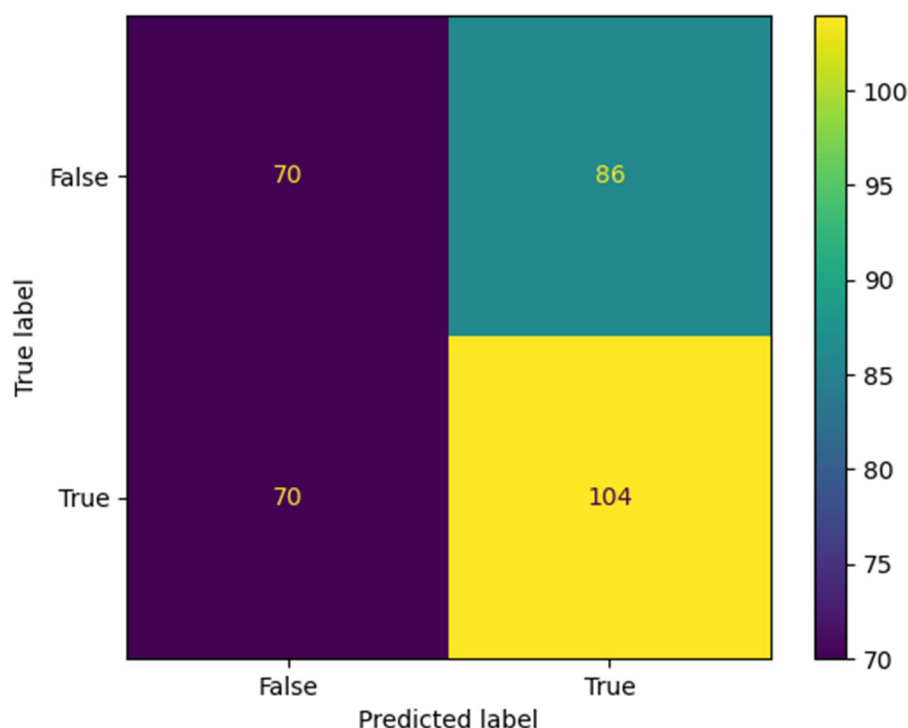


Figura 34. Confusion matrix de la predicció de discontinuïtats amb els valors del PASI, DLQI i BSA dels dos primers seguiments del tractament, l'edat en cada seguiment i el gènere dels pacients. Es van obtenir 70 negatius vertaders, 70 falsos negatius, 86 falsos positius i 104 positius vertaders. A l'eix x de la figura s'hi representen les prediccions, mentre que a l'eix y hi ha els valors reals.

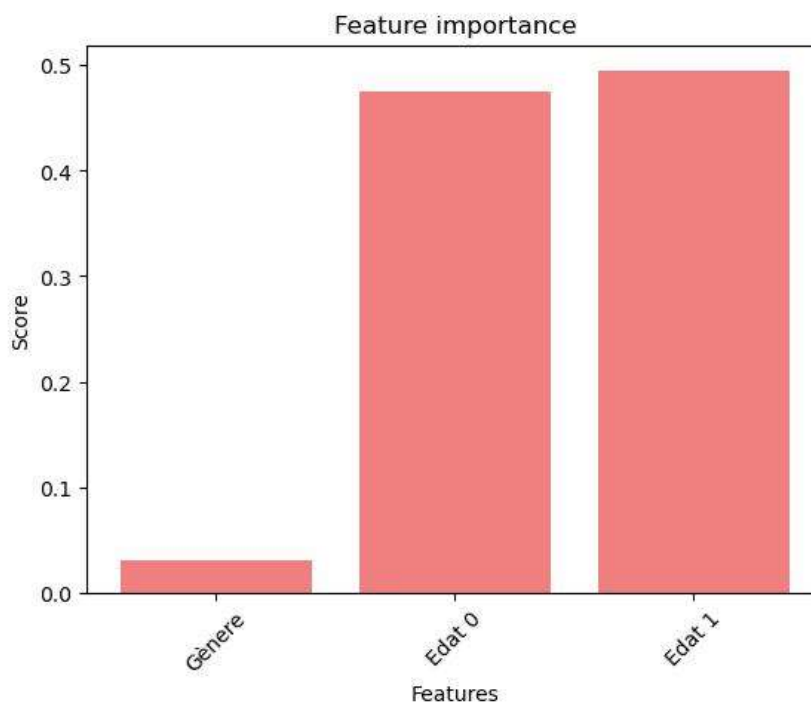


Figura 35. Feature importance del model predictiu. A l'eix x de la figura s'hi troben representades les característiques usades en el model, mentre que a l'eix y hi ha la importància de cada característica.

4.4 Estudi dels nivells en sang d'Ustekinumab

En aquest punt vaig intentar reproduir l'estudi que es va dur a terme l'any 2018 a l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol i a la Universitat Autònoma de Barcelona amb el títol 'Usefulness and Correlation With Clinical Response of Serum Ustekinumab Levels Measured at 6 Weeks Versus 12 Weeks' [22], el qual va relacionar la resposta clínica positiva dels pacients tractats amb Ustekinumab, a través del valor del PASI, amb els nivells en sang dels pacients d'aquest fàrmac.

L'Ustekinumab és un fàrmac biològic que pertany al grup terapèutic dels immunosupressors, més concretament dels inhibidors de la interleucina [28]. Aquest agent biològic és un anticòs monoclonal IgG1k que s'uneix amb una afinitat molt elevada i específica a les citocines humanes. L'Ustekinumab inhibeix l'activitat de les citocines IL-12 i IL-23 en impedir la seva unió amb la seva proteïna receptora, la qual s'expressa a la superfície de les cèl·lules immunitàries. D'aquesta manera, es creu que l'Ustekinumab interromp les cascades de senyalització i de citocines relacionades amb la psoriasi [29].

4.4.1 Regressió i correlació lineal entre els nivells d'Ustekinumab en sang i el valor de les escales d'avaluació

Per tal d'estudiar la possible relació entre el valor del nivell en sang d'Ustekinumab dels pacients amb els valors de les seves escales d'avaluació vaig utilitzar dos mètodes estadístics que estudien la relació lineal existent entre dues variables, els quals són la regressió lineal i la correlació lineal. La relació lineal entre dues variables és una tendència de les dades que es pot modelar mitjançant una recta, la qual pot ser positiva o negativa.

Per començar, vaig realitzar dues regressions lineals, la primera relacionant els nivells en sang a la setmana sis després de l'administració d'Ustekinumab amb els valors del PASI, DLQI i BSA, i la segona associant la diferència de nivell d'Ustekinumab en sang entre la setmana sis i la dotze després de l'administració amb els valors de les escales d'avaluació.

La regressió lineal es basa a desenvolupar un model de regressió (equació de la recta) que permeti explicar la relació entre dues variables amb una variable dependent i una altra d'independent [30]. En les dues regressions vaig fer servir com a variables independents els nivells en sang d'Ustekinumab dels pacients a la setmana sis i la diferència entre la sis i la dotze, i com a variables independents els valors del PASI, BSA i DLQI del seguiment més proper a l'extracció de sang dels pacients. A més, a les gràfiques vaig classificar els pacients en funció de si la seva resposta al tractament era positiva o negativa.

Si observem els resultats de la regressió lineal que es mostren a les Figs. 36-37, podem afirmar que en cap dels dos casos hi ha una relació lineal entre les dues variables. En les sis gràfiques es pot veure com els punts no segueixen una línia recta i no mostren una dispersió considerable al voltant de la línia de regressió, fets que confirmen que no existeix una relació lineal entre els valors dels nivells en sang la setmana 6 després de l'administració d'Ustekinumab als pacients i els valors de les escales d'avaluació, ni entre el valor de la diferència del nivell en sang entre les setmanes 6 i 12 després de l'administració d'Ustekinumab als pacients i els valors del PASI, DLQI i BSA.

Regressions lineals entre els indicadors i els nivells en sang setmana 6 en pacients en funció de la resposta al tractament

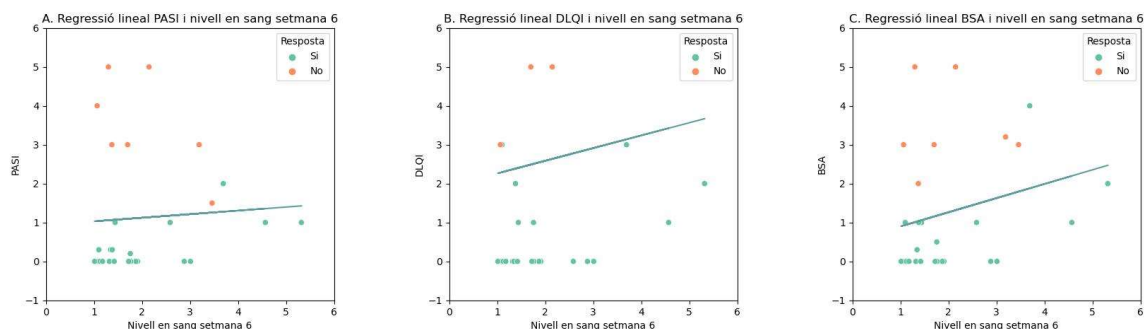


Figura 36. Regressions lineals entre les escales d'avaluació i els nivells en sang de la setmana 6 dels pacients en funció de la resposta al tractament. A l'eix x de la figura s'hi troba representat el nivell en sang de la setmana 6 després de l'administració d'Ustekinumab, mentre que a l'eix y hi ha el valor de l'escala d'avaluació. A. Regressió lineal entre el PASI i el nivell en sang de la setmana 6 després de l'administració. B. Regressió lineal entre el DLQI i el nivell en sang de la setmana 6 després de l'administració. C. Regressió lineal entre el BSA i el nivell en sang de la setmana 6 després de l'administració.

Regressions lineals entre els indicadors i la diferència dels nivells en sang en pacients en funció de la resposta al tractament

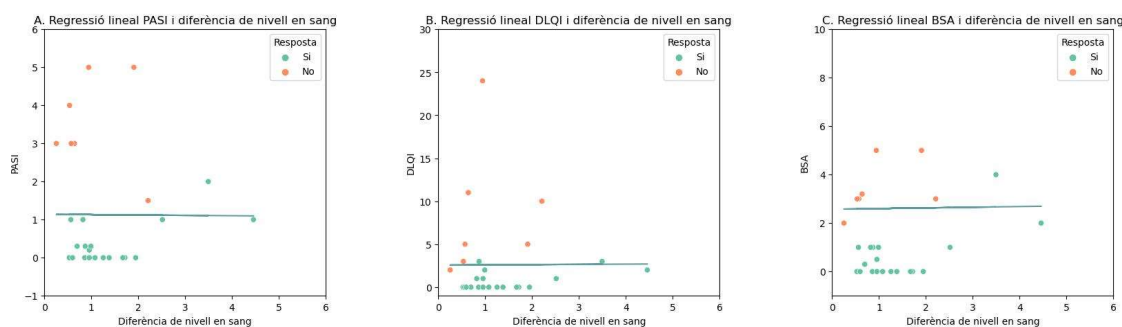


Figura 37. Regressions lineals entre les escales d'avaluació i la diferència dels nivells en sang entre les setmanes 6 i 12 dels pacients en funció de la resposta al tractament. A l'eix x de la figura s'hi troba representat la diferència dels nivells en sang entre les setmanes 6 i 12 després de l'administració d'Ustekinumab, mentre que a l'eix y hi ha el valor de l'escala d'avaluació. A. Regressió lineal entre el PASI i la diferència del nivell en sang entre les setmanes 6 i 12 després de l'administració. B. Regressió lineal entre el DLQI i la diferència del nivell en sang entre les setmanes 6 i 12 després de l'administració. C. Regressió lineal entre el BSA i la diferència del nivell en sang entre les setmanes 6 i 12 després de l'administració.

El següent pas va ser calcular tres coeficients de correlació per ajudar a justificar que entre els nivells en sang d'Ustekinumab i els valors de les escales d'avaluació no existeix cap mena de relació lineal. La covariància indica el grau de variació de conjunts de dues variables aleatòries i depèn de les escales en les quals es mesuren les variables a estudiar, de manera que no és comparable entre diferents parells de variables. Per fer comparacions és necessari estandarditzar la variància, fet que genera els següents coeficients de correlació [30]:

- Correlació de Pearson: s'usa per analitzar la relació lineal entre variables quantitatives que tenen una distribució normal [30].
- Correlació de Spearman: mètode no paramètric que s'utilitza per estudiar la relació lineal entre variables ordinals, d'interval o que no compleixen la condició de normalitat per a variables contínues [30].
- Correlació de Kendall: mètode no paramètric que s'usa per a estudiar la relació lineal entre dues variables quan hi ha un número molt reduït de dades i aquestes no segueixen una distribució normal [30].

Per analitzar si les dades que tenia seguien una distribució normal, vaig representar-les en forma d'histograma tal com es mostra a la Fig. 38. Es pot observar que ni les tres dades dels nivells d'Ustekinumab en sang ni els valors del PASI, DLQI i BSA, segueixen una distribució normal. Per tant, per realitzar les correlacions lineals entre aquestes dades vaig utilitzar els coeficients de Spearman i de Kendall, ja que el de Pearson s'usa en dades que compleixen la condició de normalitat. En els dos tests vaig determinar com a hipòtesi nul·la que els nivells en sang d'Ustekinumab i el valor de les escales d'avaluació són variables independents, mentre que la hipòtesi alternativa era que existia una relació lineal entre elles.

Distribucions de les variables

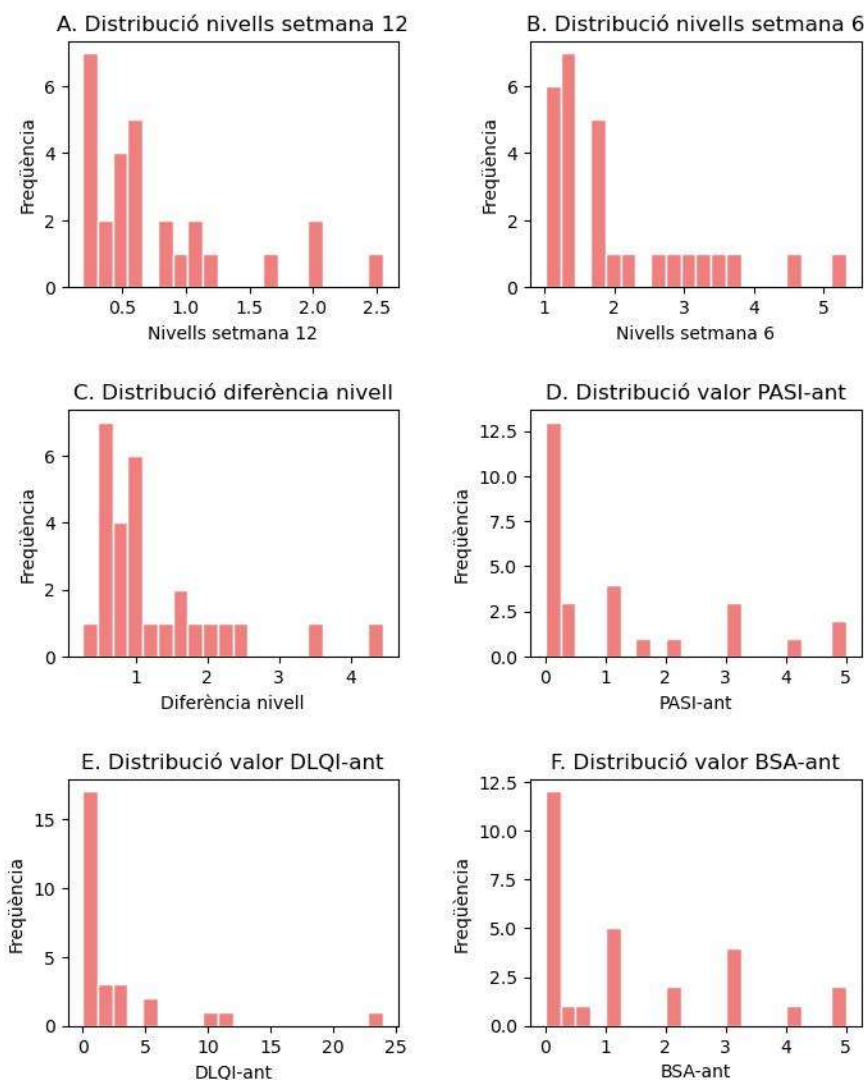


Figura 38. Distribucions de les variables. A l'eix x de la figura s'hi troba representada la variable de la qual se'n vol conèixer la seva distribució, mentre que a l'eix y hi ha la freqüència de la variable en les dades. A. Distribució nivells setmana 12. B. Distribució nivells setmana 6. C. Distribució diferència nivell. D. Distribució valor PASI-ant. E. Distribució valor DLQI-ant. F. Distribució valor BSA-ant.

A la Fig. 39 s'hi mostren els resultats dels coeficients de correlació de Spearman i Kendall, els quals mostren uns coeficients de valor proper a 0. Aquest fet justifica que la relació lineal entre les variables no és evident. A més, els p-values dels tests són molt elevats i no es pot descartar la hipòtesi nul·la que les variables són independents.

		n	r	CI95%	p-val	power
PASI nivell 6	spearman	28	0.194101	[-0.19, 0.53]	0.322314	0.169105
	kendall	28	0.127905	[-0.26, 0.48]	0.373264	0.099538
DLQI nivell 6	spearman	28	0.183764	[-0.2, 0.52]	0.349243	0.156075
	kendall	28	0.120525	[-0.26, 0.47]	0.407436	0.093760
BSA nivell 6	spearman	28	0.260408	[-0.12, 0.58]	0.180782	0.272100
	kendall	28	0.182056	[-0.2, 0.52]	0.206037	0.154002
PASI nivell 12	spearman	28	0.239443	[-0.15, 0.56]	0.219749	0.235946
	kendall	28	0.184665	[-0.2, 0.52]	0.199137	0.157179
DLQI nivell 12	spearman	28	0.117983	[-0.27, 0.47]	0.549882	0.091857
	kendall	28	0.111402	[-0.27, 0.47]	0.444381	0.087138
BSA nivell 12	spearman	28	0.178160	[-0.21, 0.52]	0.364385	0.149354
	kendall	28	0.167355	[-0.22, 0.51]	0.245608	0.137065
PASI diferència	spearman	28	-0.078326	[-0.44, 0.3]	0.691974	0.067825
	kendall	28	-0.080312	[-0.44, 0.3]	0.576112	0.068783
DLQI diferència	spearman	28	0.059789	[-0.32, 0.42]	0.762484	0.060094
	kendall	28	0.046356	[-0.33, 0.41]	0.750014	0.055827
BSA diferència	spearman	28	0.030906	[-0.35, 0.4]	0.875940	0.052278
	kendall	28	0.002985	[-0.37, 0.38]	0.983461	0.049479

Figura 39. Resultats dels coeficients de correlació de Spearman i de Kendall.

4.4.2 Predicció de la resposta del pacient al tractament

Per tal de continuar analitzant la possible relació entre el valor de les escales d'avaluació de la severitat de la psoriasi amb els nivells en sang del fàrmac Ustekinumab, vaig dur a terme prediccions amb l'objectiu de complementar l'anàlisi descriptiva ja realitzada.

L'efectivitat de l'Ustekinumab es tradueix amb uns valors del PASI, DLQI i BSA per sota dels llindars que s'han esmentat anteriorment. Vaig considerar que els pacients que tenen les escales d'avaluació per sota d'aquests llindars responen positivament al tractament, mentre que la resta responen negativament. Amb els pacients classificats en funció de la seva resposta clínica, vaig voler analitzar si era possible predir quina resposta donaria cada pacient al tractament coneixent els nivells d'Ustekinumab en sang de cadascun.

Les prediccions les vaig dur a terme amb el Random Forest Classifier i la leave-one-out cross-validation, i les vaig avaluar amb les mesures accuracy score i confusion matrix per analitzar la seva fiabilitat. Un cop fet el model predictiu, també vaig estudiar la importància de les diferents característiques amb el feature score.

Vaig generar tres prediccions diferents, la primera tenint en compte els nivells d'Ustekinumab en sang, la segona afegint-hi l'edat, el gènere i el pes dels pacients, i l'última només amb les tres característiques que vaig afegir a la segona. En tots els casos vaig fer servir la columna 'Resposta' del dataframe com a la variable categòrica de resposta i la resta de columnes com a les característiques.

4.4.2.1 Predicció de la resposta al tractament en funció dels nivells d'Ustekinumab en sang

El primer model predictiu que vaig realitzar va ser predir la resposta dels pacients al tractament agafant com a característiques les columnes que contenen els nivells d'Ustekinumab en sang. Aquestes eren el nivell d'Ustekinumab les setmanes 6 i 12 després de l'administració del fàrmac, i la diferència del nivell en sang entre aquestes dues. El resultat de la predicció es pot avaluar amb de les Figs. 40-41.

L'accuracy score d'aquesta primera predicció va donar un 64% d'encerts i, per tant, un 36% d'errors del model predictiu, el qual es veu reproduït a les distribucions de positius i negatius de la confusion matrix. Amb relació a la feature importance, es pot observar com la característica més important a l'hora de generar la predicció és el valor de la diferència del nivell d'Ustekinumab en sang entre les setmanes 6 i 12 després de l'administració de l'agent biològic als pacients.

Tenint en compte tant l'accuracy score com el resultat de la confusion matrix es pot determinar que el valor dels nivells en sang d'Ustekinumab no donen prou informació per poder predir si el pacient respondrà positivament o negativament als tractaments. Els resultats anteriors mostren que aquest no seria un bon model o que la resposta al tractament no és una variable previsible.

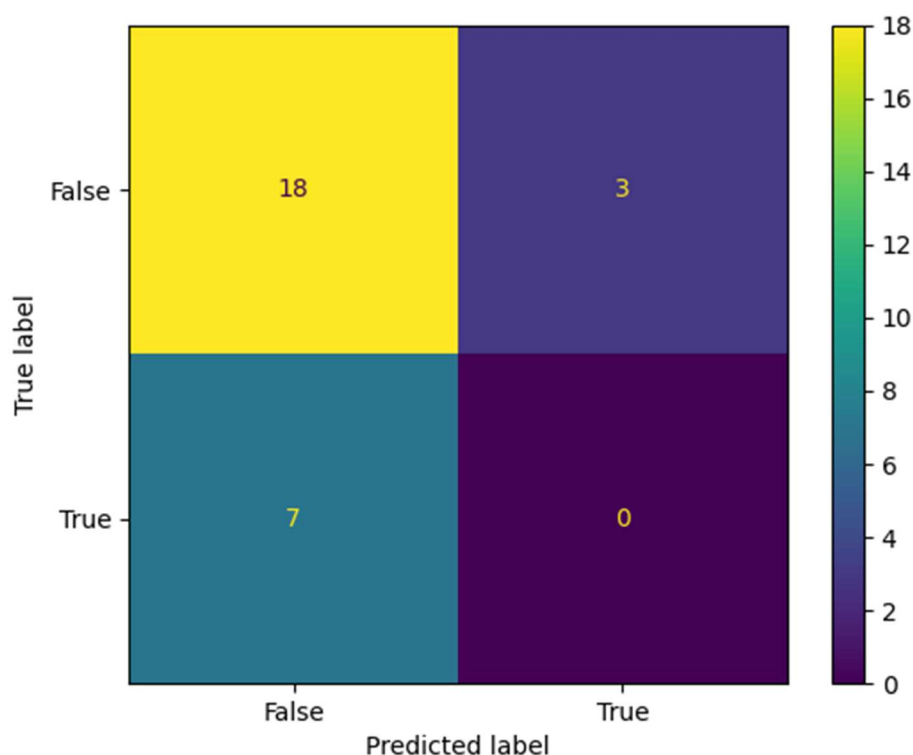


Figura 40. Confusion matrix de la predicció de la resposta del pacient al tractament amb els valors d'Ustekinumab 6 i 12 setmanes després de la seva administració i la diferència de nivell entre elles. Es van obtenir 18 negatius vertaders, 7 falsos negatius, 3 falsos positius i 0 positius vertaders. A l'eix x de la figura s'hi representen les prediccions, mentre que a l'eix y hi ha els valors reals.

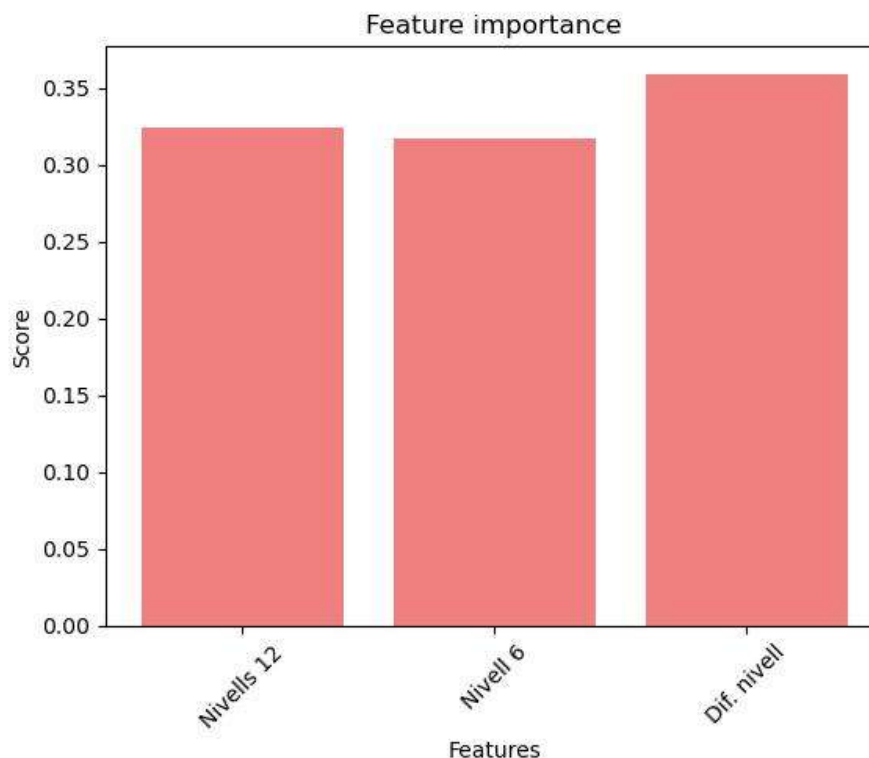


Figura 41. Feature importance del model predictiu. A l'eix x de la figura s'hi troben representades les característiques usades en el model, mentre que a l'eix y hi ha la importància de cada característica.

4.4.2.2 Predicció de la resposta al tractament en funció dels nivells d'Ustekinumab en sang i de les característiques dels pacients

L'objectiu del següent model predictiu que vaig dur a terme va ser predir la resposta dels pacients al fàrmac biològic tenint en compte els nivells d'Ustekinumab en sang i algunes característiques dels pacients. És a dir, vaig usar les mateixes característiques que en el model anterior, però hi vaig afegir el gènere, l'edat i el pes dels pacients. El resultat del model predictiu es mostra amb la confusion matrix, l'accuracy score i la feature importance, de les Figs. 42-43.

L'accuracy score d'aquest model predictiu és d'un 60% d'encerts davant d'un 40% d'errors. Els resultats de la confusion matrix d'aquest model són pitjors als del model anterior, ja que es va obtenir un fals negatiu més. Observant la feature importance, podem concloure que en aquest cas la característica més important a l'hora de classificar els pacients en funció de la seva resposta al tractament és el pes. Aquest és un fet rellevant, perquè permet afirmar que els nivells en sang d'Ustekinumab no són la característica més rellevant per al model predictiu.

Amb els resultats anteriors, podem veure com el fet d'afegir l'edat, el gènere i el pes a les característiques per generar les prediccions, produeixen una precisió encara més baixa del model predictiu. D'aquesta manera, i com en la primera predicció, podem afirmar que aquest no és un bon model predictiu per a la predicció de la resposta clínica dels pacients al seu tractament amb Ustekinumab.

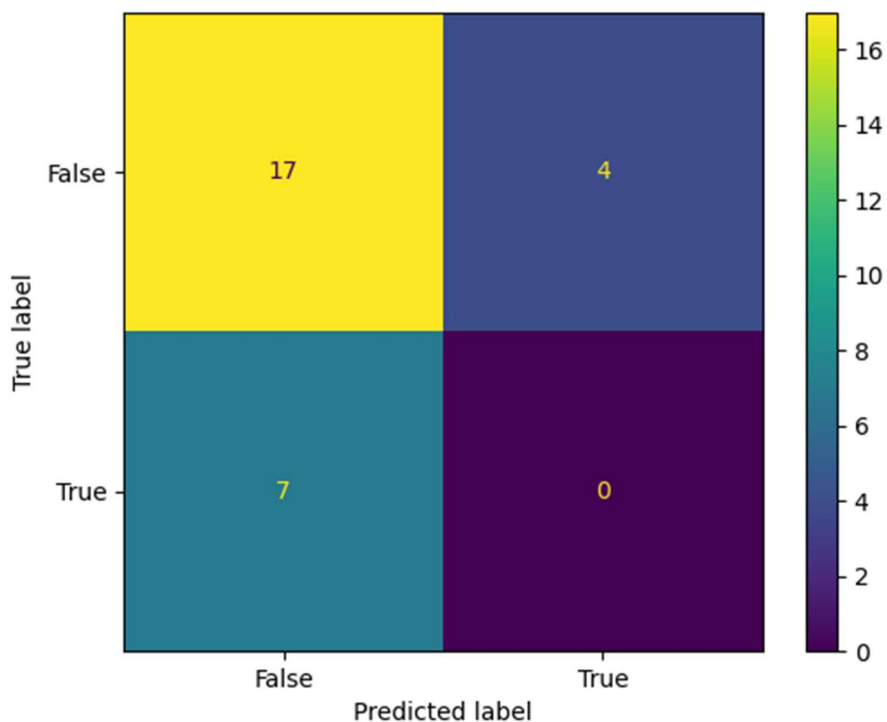


Figura 42. Confusion matrix de la predicció de la resposta del pacient al tractament amb els valors d'Ustekinumab 6 i 12 setmanes després de la seva administració i la diferència de nivell entre elles, el gènere, l'edat i el pes dels pacients. Es van obtenir 17 negatius vertaders, 7 falsos negatius, 4 falsos positius i 0 positius vertaders. A l'eix x de la figura s'hi representen les prediccions, mentre que a l'eix y hi ha els valors reals.

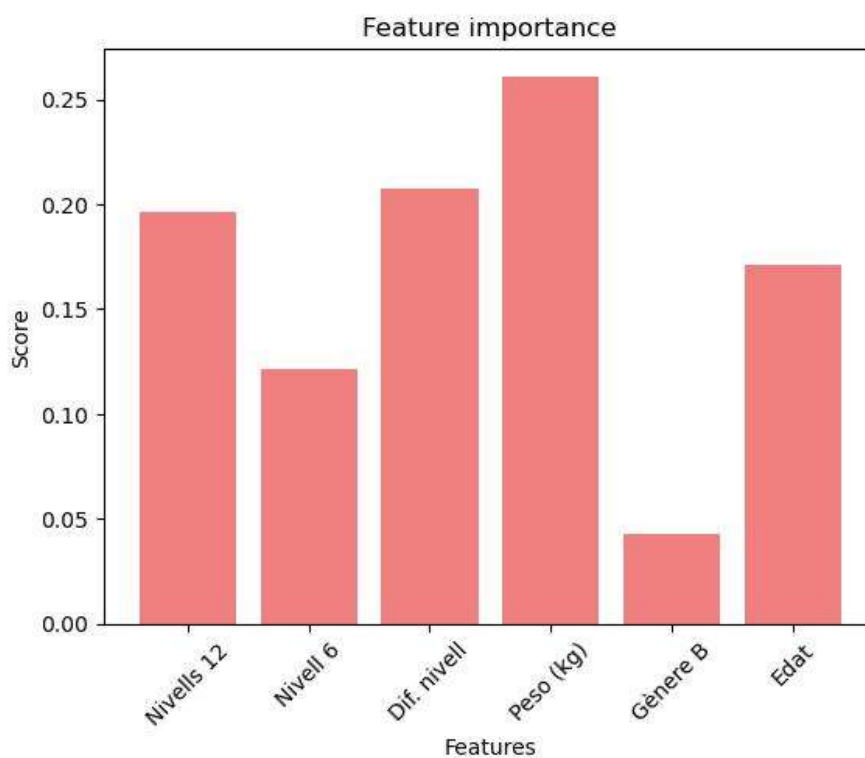


Figura 43. Feature importance del model predictiu. A l'eix x de la figura s'hi troben representades les característiques usades en el model, mentre que a l'eix y hi ha la importància de cada característica.

4.4.2.3 Predicció de la resposta al tractament en funció de l'edat, el pes i el gènere

Veient que en les prediccions anteriors els nivells en sang d'Ustekinumab aportaven molt poca informació a l'hora de classificar la resposta clínica dels pacients al tractament, vaig analitzar quina informació donaven l'edat, el pes i el gènere dels pacients a l'hora de generar el model predictiu. Per tant, vaig generar una predicció tenint en compte només aquestes tres variables. Els resultats d'aquesta es mostren a les Figs. 44-45.

L'accuracy score d'aquest model predictiu és d'un 71% d'encerts davant d'un 29% d'errors. És interessant destacar que en comparació als altres dos models predictius generats, aquest va ser l'únic que capaç d'obtenir positius vertaders. En referència a la feature importance, la característica de més pes a l'hora de generar les prediccions és l'edat dels pacients, encara que el pes també té certa importància. L'aportació del gènere per a realitzar les classificacions és molt baixa.

Amb totes aquestes dades podem concloure que aquest últim model predictiu és el que dona uns valors més alts de precisió en comparació als altres, fet que permet concloure que l'edat i el pes dels pacients són les característiques més importants a l'hora de predir la resposta clínica dels pacients en ser tractats amb Utsekinumab. D'aquesta manera, podem reafirmar que els valors dels nivells d'Ustekinuamb en sang no es troben relacionats amb l'efectivitat del fàrmac, ja que no aporten informació rellevant en la predicció de la resposta dels pacients.

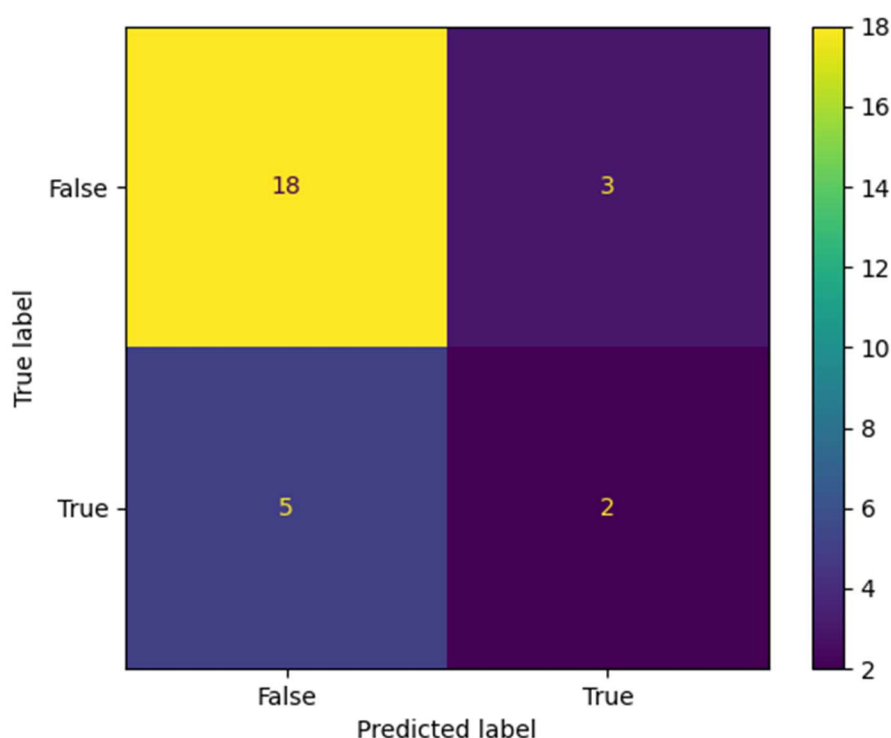


Figura 44. Confusion matrix de la predicció de la resposta del pacient al tractament amb els valors d'Ustekinumab 6 i 12 setmanes després de la seva administració i la diferència de nivell entre elles, el gènere, l'edat i el pes dels pacients. Es van obtenir 18 negatius vertaders, 5 falsos negatius, 3 falsos positius i 2 positius vertaders. A l'eix x de la figura s'hi representen les prediccions, mentre que a l'eix y hi ha els valors reals.

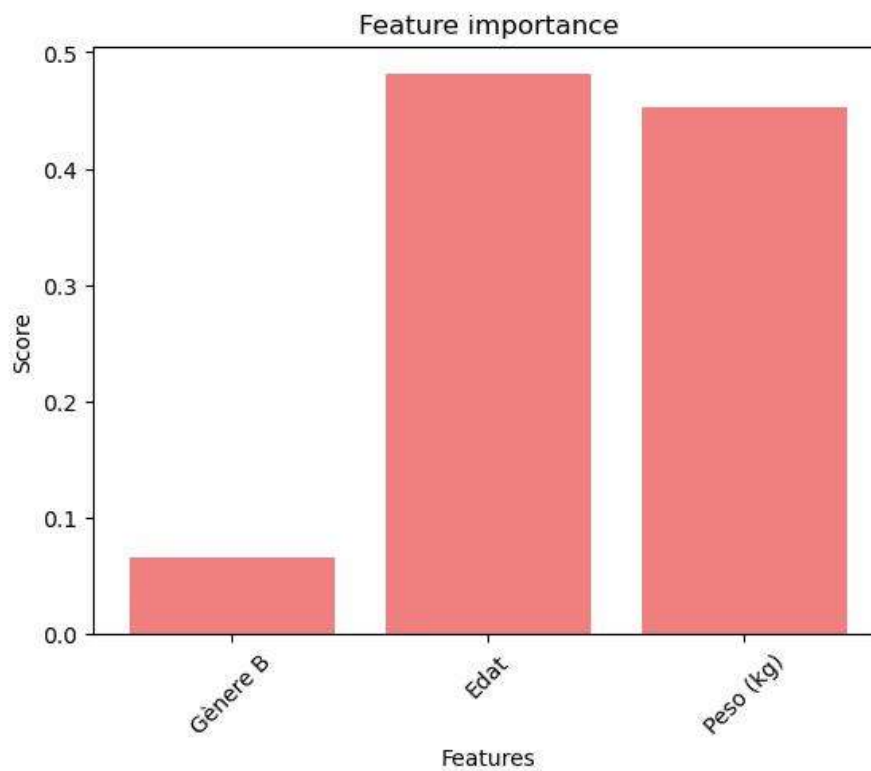


Figura 45. Feature importance del model predictiu. A l'eix x de la figura s'hi troben representades les característiques usades en el model, mentre que a l'eix y hi ha la importància de cada característica.

5 Conclusions

Amb tot el que he exposat i analitzat en aquest estudi sobre l'efectivitat dels fàrmacs biològics en el tractament de la psoriasi, es poden extreure diverses conclusions de tots els objectius que em vaig plantejar abans de realitzar-lo.

En primer lloc, s'ha pogut veure com els fàrmacs biològics més freqüents en el tractament de la psoriasi són l'Adalimumab i l'Ustekinumab. Com ja s'ha dit, això és degut al fet que per protocol s'havien de començar totes les teràpies biològiques amb Ustekinumab i des de fa uns anys aquestes s'han d'iniciar amb Adalimumab. Tot i això, cal destacar que el fàrmac que actualment té més tractaments en actiu és el Guselkumab, seguit de l'Ixekizumab, els quals són agents biològics de segona línia. A més, l'Adalimumab i l'Ustekinumab resulten ser els medicaments que més discontinuïtats generen i, per tant, els que tenen un percentatge de tractaments inactius més elevat. També s'ha pogut veure com els pacients es distribueixen de forma similar en funció del gènere i l'edat tant si mirem tots els tractaments com si els classifiquem en funció de cada fàrmac biològic.

Amb relació a quin és el percentatge de reducció de cadascuna de les escales d'avaluació (PASI, DLQI, BSA) en cada agent biològic s'ha vist com en la majoria casos es genera una reducció bastant elevada dels tres valors, a excepció d'alguns fàrmacs en els quals el nombre de pacients és molt baix. S'ha determinat que, en termes generals, el fàrmac que genera una reducció del PASI, DLQI i BSA més elevada, i que, per tant, és el més efectiu, és el Brodalumab. Tal com s'ha esmentat, aquesta efectivitat és segurament deguda al fet que és un agent biològic de segona línia i que, com a resultat, proporciona un tractament més individualitzat als pacients. Si observem els fàrmacs que generen una reducció més baixa del valor de les escales d'avaluació es pot determinar que en els casos del PASI i del DLQI aquest és l'Infliximab, mentre que pel BSA seria l'Apremilast.

Pel que fa a l'estudi de la possible diferència del percentatge de reducció del PASI, DLQI i BSA, entre les dues poblacions dels grups generats en funció del gènere i de l'edat dels pacients, hi ha hagut diferents resultats depenent de l'escala d'avaluació. En els casos del percentatge de reducció del PASI i del BSA s'han trobat diferències entre homes i dones en el Brodalumab, mentre que en el DLQI l'Etanercept és el que mostra aquesta diferència. És interessant destacar que entre l'Adalimumab i l'Ustekinumab, els fàrmacs amb els quals més tractaments s'han realitzat, l'Adalimumab és la que genera una efectivitat més elevada, donant lloc a una reducció del PASI, DLQI i BSA positiva.

Fent referència als models predictius que vaig realitzar amb l'objectiu de predir la possible discontinuïtat d'un tractament, cap d'aquests dona uns resultats prou precisos ni fiables per afirmar que siguin uns bons models per a predir aquesta variable. Els mals resultats també poden ser deguts al fet que la discontinuïtat del tractament no sigui una variable previsible.

L'últim objectiu de l'estudi va ser intentar trobar una possible relació entre els nivells en sang d'Ustekinumab dels pacients a les setmanes 6 i 12 després de l'administració del fàrmac amb la seva efectivitat. S'ha pogut observar com en cap dels casos, ni en la regressió lineal, ni en la correlació lineal, ni en la possible predicció de la resposta clínica dels pacients coneixent els seus nivells en sang d'Ustekinumab, s'han obtingut uns resultats favorables a aquesta possible relació. D'aquesta manera, es pot concloure que aquests dos paràmetres no es troben relacionats en la població que se'm va proporcionar. També cal esmentar que la població d'aquest estudi era molt petita i és difícil generalitzar els seus resultats.

6 Referències

- [1] S. Dash, S.K. Shakyawar, M. Sharma, S. Kaushik. "Big data in healthcare: management, analysis and future prospects". Jun 2019.
- [2] D. Maste, N. Patil, M. Meena. "Review of Healthcare Database", in 2020 International Conference on Convergence to Digital World - Quo Vadis (ICCDW). Jan 2021.
- [3] G.M. Weber, K.D. Mandl, I.S. Kohane. "Finding the missing link for big biomedical data". Jun, 2014.
- [4] P. Guzik, B. Wieckowska. "Data Distribution analysis – a preliminary approach to quantitative data in biomedical research". Jun 2023.
- [5] S. Maudsley, V. Devanarayan, B. Martin, H. Geets, Brain Health Modeling Initiative (BMHI). "Intelligent and effective informatic deconvolution of Big Data and its future impact on the quantitative nature of neurodegenerative disease". Mar 2018.
- [6] M.D. Ritchie. "Large-Scale Analysis of genetic and clinical patient data". 2018.
- [7] J. Vivian, A.A. Rao, F.A. Nothhaft, C. Ketchum, J. Armstrong, A. Novak, J. Pfeil, J. Narkaizian, A.D. Deran, A. Musselman-Brown, H. Schmidt, P. Amstutz, B. Craft, M. Goldman, K. Rosenbloom, M. Cline, B. O'Connor, M. Hanna, C. Birger, W.J. Kent, D.A. Patterson, A.D. Joseph, J. Zhu, S. Zaranek, G. Getz, D. Haussler, B. Paten. "Toil enables reproducible, open source, big biomedical analyses". Aug 2017.
- [8] Y. Wang, L. Wang, H. Liu, C. Lei. "Large-scale clinical data management and analysis System based on cloud computing". Dec 2014.
- [9] A. Rendon, K. Schäkel. "Psoriasis pathogenesis and treatment", in Int J Mol Sci. Mar 2019.
- [10] N. Padullés, J. Notario Rosa. Servei Català de la Salut. "Butlletí d'informació terapèutica, tractament de la psoriasi amb agents biològics". 2014.
- [11] W. Sterry, J. Barker, W.-H Boehncke, J.D. Bos, S. Chimenti, E. Christophers, M. De la Brassinne, C. Ferrandiz, C. Griffiths, A. Katsambas, K. Kragbale, C. Lynde, A. Menter, J.-P Ortonne, K. Papp, J. Prinz, B. Rzany, J. Ronnevig, J.-H Saurat, M. Stahle, F. M. Stengel, P. Van de Kerkhof, J. Voorhees. "Biological therapies in the management of psoriasis: International Consensus Conference", in British Journal of Dermatology. suppl. 69 pp 3-17. 2004.
- [12] R. K. Sivamani, G. Correa, Y. Ono, M. P. Bowen, S. P Raychaudhuri, E. Maverakis "Biological therapy of psoriasis", in Indian J Dermatol. pp 161-170. Apr-Jun 2010.
- [13] A. Reolid, O. Servitje, M. Ginarte, A. Pérez-Ferriols, A. Vélez, M. Aragües, M. Pereiro, J.L. Sánchez-Carazo, J. Garrido, E. Daudén. "Validation of an optical pencil method to estimate the affected body surface area in psoriasis". Jul 2019.
- [14] Diccionari del càncer NCI, Instituto Nacional del Cáncer. Teràpia sistèmica. Accedit el 12 juliol de 2023. <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/terapia-sistemica>
- [15] Servei català de la salut, Gencat. Què són els medicaments biosimilars? Accedit el 8 juliol de 2023. <https://medicaments.gencat.cat/ca/ciudadania/informacio-i-consells/preguntes-freqüents/que-son-els-medicaments-biosimilars/index.html>
- [16] Servei de Dermatologia Hospital del Mar de Barcelona. Tractaments biològics per la psoriasi. 2023. Accedit el 8 juliol de 2023. <https://www.parcdesalutmar.cat/ca/dermatologia/ures-tractaments/tractaments-biologics/>
- [17] D. Datta, Md. Aftabuddin, D. K. Gupta, S. Raha, P. Sen. "Human prostate cancer hallmarks map", in Scientific reports. 2016.
- [18] J. W. Wong. "The safety of systemic treatments that can be used for geriatric psoriasis patients: a review". May 2012.
- [19] Servei Català de la Salut. "Acord de la Comissió Farmacoterapèutica per al sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (CFT-SISCAT) del CatSalut sobre l'ús d'adalimumab, brodalumab, certolizumab pegol, etanercept, guselkumab, infliximab, ixekizumab, risankizumab, secukinumab, tildrakizumab i ustekinumab per al tractament de la psoriasi en plaques de moderada a greu en pacients adults". 2020.

- [20] Servei Català de la Salut. "Annex. Criteris clínics d'inici i seguiment d'adalimumab, bimekizumab, brodalumab, certolizumab pegol, etanercept, guselkumab, infliximab, ixekizumab, risankizumab, secukinumab, tildrakizumab i ustekinumab en el tractament de la psoriasi en plaques de moderada a greu en pacients adults".
- [21] Servei Català de la Salut. "Variables d'inici i seguiment clínic requerides pel registre de pacients i tractaments MHDA del CatSalut en relació amb l'ús d'adalimumab, bimekizumab, brodalumab, certolizumab pegol, etanercept, guselkumab, infliximab, ixekizumab, risankizumab, secukinumab, tildrakizumab i ustekinumab en el tractament de la psoriasi en plaques de moderada a greu en pacients adults". May 2023.
- [22] M. Toro-Montecinos, F. Ballezá, C. Ferrandiz, A. Teniente-Serra, E. Martínez-Caceres, J.M. Carrascosa. "Usefulness and correlation with clinical response of serum ustekinumab levels measured at 6 weeks versus 12 weeks", in Journal of Dermatological Treatment. Apr 2018.
- [23] Sruthi E R. "Understand Random Forest Algorithms with examples (Updated 2023)". Jun 2021.
- [24] Great Learning Team. "What is cross validation in Machine learning? Types of cross validation". Great Learning. 2022. Accedit el 4 d'agost de 2022.
<https://www.mygreatlearning.com/blog/cross-validation/>
- [25] A. Panigrahi, M. R. Patra. "Network intrusion detection model based on fuzzy-rough classifiers", in Handbook of Neural Computation. Academic Press. 2017.
- [26] J. Delgadillo, D. Atzil-Slonim. "Cross-validation", vol.1 in Encyclopedia of mental Health (third edition). 2023.
- [27] A. Kumar. "Feature importance and random forest - Python". Dec 2022.
- [28] Servei Català de la Salut. "Adalimumab, etanercept, infliximab, ixekizumab, secukinumab i ustekinumab. Tractament de la psoriasi en plaques de moderada a greu en pacients adults no tractats prèviament amb fàrmacs biològics. Informe tècnic del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatoria (CAMHDA)". Oct 2016.
- [29] M. Colomer. "Ustekinumab", in Revista Offarm. vol. 30 num. 3 pp- 70-71. May 2011.
- [30] Amat Rodrigo, J.. Correlación lineal y regresión lineal simple. Ciencia de datos. 2016. Accedit 20 d'agost de 2023.
https://cienciadedatos.net/documentos/24_correlacion_y_regresion_lineal#Correlaci%C3%B3n_lineal

