

Article:

Statistical Models in Dermatology. Psoriasis Case Study

M.L. Vega M.¹ , L. Manganiello² , E. Puertas-Abreu^{3,4} , C. Vega^{5*} 

¹ Centro de Salud Daroca, Servicio Madrileño de Salud Atención Primaria, Madrid, España

² Centro de Investigaciones Químicas, Facultad de Ingeniería, Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela

³ Salud Pública, Departamento de Bioanálisis, Facultad de Ciencias, Universidad de Oriente, Cumaná, Venezuela

⁴ Sociedad Venezolana de Reumatología,
Caracas, Venezuela

⁵ Instituto de Matemáticas y Cálculo Aplicado, Facultad de Ingeniería,
Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela.

Recibido: febrero, 2021

Aceptado: abril, 2021

Autor para correspondencia: C. Vega. e-mail: cvega@uc.edu.ve

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.4969841>

Abstract

Psoriasis is reemerging as a social problem in recent decades; for this reason, many recent studies have come out on this dermatological ailment in all its aspects. Formal studies with the appropriate statistical tools are increasingly necessary to verify the validity of these statements. This work proposes the use of time series to improve ongoing analyzes. Time series models such as the *SARIMAX* developed from analyzed data achieve the proposed goal.

Keywords: psoriasis; dermatology; time series; forecast.

Artículo:

Modelos estadísticos en dermatología. Caso de estudio la psoriasis

Resumen

La psoriasis está reemergiendo como un problema social en las últimas décadas; por esta razón han surgido muchos estudios recientes sobre esta enfermedad dermatológica en todos sus aspectos. Cada día son más necesarios estudios formales con las herramientas estadísticas adecuadas para verificar la validez de estas afirmaciones. Este trabajo plantea el uso de series temporales para mejorar los análisis en curso. Los modelos de series temporales como el *SARIMAX* desarrollado a partir de datos analizados logran la meta propuesta.

Palabras clave: psoriasis; dermatología; series temporales; pronósticos.

1. Introducción

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria, crónica de la piel, autoinmune que afecta al 2% de la población mundial, con manifestaciones en la piel y las articulaciones [1]. La psoriasis está caracterizada por eritematoescamosas bien definidas, localizadas principalmente en codos, rodillas, región sacra y piel cabelluda; más común entre los individuos de 15 a 35 años. Marrón *et al.* [1] plantearon la caracterización del perfil clínico-epidemiológico de los pacientes con psoriasis que acudieron a consulta de dermatología del Hospital Universitario de Caracas durante el período comprendido entre enero de 2010 y diciembre de 2014. El trabajo de Marrón y colaboradores fue realizado con fines netamente descriptivos.

Suárez *et al.* [2] examinaron la evaluación y seguimiento de la enfermedad con cirugía bariátrica. En esta revisión presentan el estudio que realizaron Romero *et al.* [3] cuyo análisis lo interpretan por series de tiempo, pero con un estudio meramente descriptivo.

Con el propósito de describir el actual uso de terapias biológicas entre pacientes afectados por psoriasis y analizar un perfil de utilización de fármacos en los pacientes, en términos de cambio y costos de tratamiento, Guerriero *et al.* [4] realizaron un análisis retrospectivo observacional con bases de datos administrativas relacionadas con la salud, trabajo que cubre una población de aproximadamente un millón de habitantes. Los investigadores analizaron todos los sujetos con diagnóstico principal o secundario de psoriasis que recibieron por lo menos una prescripción de terapias biológicas durante un período de 48 meses. Evaluaron la tasa de cambio en pacientes que no habían recibido tratamiento previo durante el primer año. El costo de los medicamentos fue calculado para todos los fármacos recetados y comprendió tanto para el tratamiento de la psoriasis como para otros tratamientos. El uso de la estadística fue meramente descriptiva, a pesar de disponer de una base de datos longitudinal moderadamente amplia.

Belleudi *et al.* [5] estudiaron el patrón de consumo de fármacos en mujeres con psoriasis antes, durante y después del embarazo. Identificaron todos los niños nacidos en un período de siete años en una

región del centro de Italia (Lazio). Analizaron los tratamientos biológicos, sistémicos y tópicos, la interrupción y el cambio de terapias farmacológicas. Los autores compararon los resultados con los datos de una población expuesta a medicamentos similares que fueron diagnosticadas antes del último período menstrual (*UPM*); observaron una disminución general para cada clase de medicamentos en su uso durante el embarazo en las pacientes de la muestra. Al examinar los dos trimestres anteriores al *UPM* y los tres trimestres de embarazo, percibieron disminución de los porcentajes de todas las prescripciones realizadas por los médicos. Después del parto, se reanudaron los tratamientos previos. La comparación fue descriptiva sin determinación del nivel de significancia estadística.

Belleudi *et al.* [5] afirmaron que la mayoría de los medicamentos vienen con advertencias sobre la potencial embrión-feto toxicidad, que podría influir en la decisión de continuarlos. Luego concluyeron que según el estudio, el embarazo parece tener una influencia significativa en la prescripción de diferentes tratamientos farmacológicos para la psoriasis.

Hernández *et al.* [6] estudiaron una cohorte española multicéntrica de 2881 pacientes con psoriasis, desde enero de 2008 hasta noviembre de 2018, para determinar si el sexo influye en la prescripción, la eficacia de la terapia y el riesgo de eventos adversos. Sus resultados muestran que las mujeres tienen más probabilidades que los hombres de recibir medicamentos biológicos recetados. No encontraron diferencias entre hombres y mujeres en la efectividad de la terapia, medida en términos de supervivencia del fármaco. Las mujeres tenían más probabilidades de desarrollar eventos adversos, pero la diferencia en el riesgo fue pequeña y no justifica un manejo diferente.

Los autores expresaron datos descriptivos en valores absolutos y porcentajes para las variables discretas y con estadística no paramétrica de medianas y rangos intercuartílicos para las variables continuas. Los resultados entre hombres y mujeres se compararon mediante la prueba de χ^2 de Pearson o la prueba exacta de Fisher para las variables cualitativas y la prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney para las variables cuantitativas. Incluyeron fármacos individuales en los análisis multivariados.

Hernández *et al.* [6] determinaron una puntuación de propensión (*PS*) para reducir el sesgo de asignación no aleatoria de tratamientos en los estudios de cohortes. La *PS* fue creada con base en la probabilidad de indicación de las terapias clásicas frente a las modernas y la obtuvieron mediante la construcción de un modelo de regresión logística. Las variables dependientes están representadas por los tratamientos y las independientes por los resultados .

Los expertos crearon cinco conjuntos de datos completos mediante ecuaciones encadenadas, asumiendo que los valores faltantes eran aleatorios, mediante un modelo de especificación totalmente condicional. Este es un buen trabajo que podría ser mejorado si los autores indicaran el nivel de confiabilidad estadística de las pruebas, para garantizar si las diferencias y semejanzas reportadas en los resultados son estadísticamente significativas. Adicionalmente, reportan una base de datos de 131 meses, luego sería interesante verificar si se puede determinar un modelo longitudinal para validar si las diferencias estadísticas son constantes a lo largo del tiempo.

La influencia en los diferentes aspectos de la vida social de los pacientes y la naturaleza de la psoriasis la colocan como una enfermedad reemergente tal como Mora *et al.* [7] presentaron en un estudio sobre cáncer.

Cabe destacar que en la bibliografía revisada realizan análisis estadísticos descriptivos y a lo sumo de correlación. En consecuencia, el centro de esta investigación es plantear estudios estadísticos que permitan determinar modelos que estén lo mejor posible ajustados a los datos, para lograr la meta última de la estadística, la cual es realizar pronósticos.

Este trabajo estimó un modelo de series temporales que estuviese lo mejor ajustado a los datos, con una muestra de un conjunto de datos longitudinales. La investigación es pertinente debido a las características de la psoriasis en el mundo actual.

1.1. Modelos estadísticos

Muñoz *et al.* [8] revisaron los datos actuales y las controversias referidas a estudios recientes

que presentan puntos de vista contradictorios sobre las señales implicadas en el desarrollo y la diferenciación de las células $\gamma\delta$ T tímicas, concretamente sobre el papel de ambos factores del receptor de células T, tanto (TCR)-dependientes como TCR-independientes. Recordando que las células $\gamma\delta$ T han surgido como fuentes principales de citocinas proinflamatorias interleucina-17 (IL-17) e interferón- γ (IFN γ) en múltiples modelos de infección, cáncer y enfermedades autoinmunes. En la amplia revisión realizada por estos autores comentan un estudio independiente que demostró que una mutación espontánea en *Sox13*, en una subcepa, condujo a una deficiencia selectiva en ciertas células que estaban asociadas con lesiones cutáneas reducidas en un modelo de dermatitis similar a la psoriasis; adicionalmente, muestra diferentes artículos que presentan modelos estadísticos.

Watt *et al.* [9] centraron su trabajo en un metaanálisis de la red (*NMA*), donde comentan tratamientos *NMA* para la psoriasis. Afirman que las investigaciones pueden ser hechas mediante una revisión sistemática y *NMA* porque pueden hacer comparaciones indirectas entre intervenciones que no se han comparado previamente en ensayos controlados aleatorios, comparar la eficacia relativa o seguridad de más de dos intervenciones simultáneamente y clasificar las intervenciones en términos de su eficacia relativa o seguridad. Sin embargo, los investigadores y usuarios del conocimiento deben ser cautelosos al leer los resultados de la *NMA* y considerar las limitaciones a las que se enfrentan los metaanálisis por pares, incluidas las amenazas potenciales a la validez de los hallazgos del *NMA* por sesgos sistemáticos. Sus modelos estadísticos están fundamentados en *NMA* mediante herramientas pseudo-estadísticas modernas, tales como, minería de datos, redes neuronales, máquinas de vectores de soporte y otras correspondientes a las teorías de *big data*.

Kumar *et al.* [10] afirmaron que las células Foxp3+T-reguladoras (*Tregs*) desempeñan un papel esencial en la supresión de la respuesta autoinmune dirigida contra los autoantígenos y, por lo tanto, regulan la autotolerancia. Reportan que han sido notificadas alteraciones similares en los números y funciones de *Treg* en la psoriasis, que afecta al 2-3% de la población mundial y que se han realizado

esfuerzos para aumentar el número de *Treg* en la psoriasis mediante el uso de un inhibidor de histona desacetilasa. Para su estudio, los autores despliegan un modelo de dos pasos de desarrollo de *Treg* tímico.

Parisi et al. [11] investigaron la comorbilidad psiquiátrica, la prescripción de medicamentos psicotrópicos y el riesgo de tendencias suicidas en personas con psoriasis. Para su investigación los autores delinearon una cohorte de pacientes con psoriasis durante 17 años mediante el enlace de datos de investigación de práctica clínica, con enlace a las estadísticas de episodios hospitalarios y los registros de mortalidad. Cada paciente con psoriasis fue emparejado con hasta 20 pacientes sin psoriasis por edad, sexo y práctica general. Utilizaron un modelo de *regresión Cox* estratificado para estimar los cocientes de riesgo para el suicidio o los riesgos de autolesiones no mortales ajustados por nivel socioeconómico.

Inicialmente Parisi et al. [11] con una muestra de 56961 y 876919 pacientes con y sin psoriasis, observaron una mayor prevalencia de antecedentes de abuso de alcohol, trastorno bipolar, depresión, trastornos de ansiedad, autolesiones y prescripción de fármacos psicotrópicos. El cociente de riesgo ajustado por privación indicó un menor riesgo de suicidio en personas con psoriasis. Establecieron que el riesgo de suicidio varió según la edad, mientras que no hubo diferencia en el riesgo de suicidio en las personas con psoriasis diagnosticada antes de los 40 años; por el contrario, hubo un pequeño aumento del riesgo de autolesión asociado con la psoriasis. Concluyen que la prevalencia de enfermedad mental aumentó en personas con psoriasis y esto puede conducir a un mayor riesgo de autolesión. Sin embargo, tener psoriasis no parece estar asociado con un mayor riesgo de suicidio.

El procesamiento de los datos usado por Parisi et al. [11] fue calcular las razones de prevalencia para las comorbilidades psiquiátricas y la prescripción de fármacos psicotrópicos al inicio del estudio utilizando un modelo de *regresión de Poisson* de efectos fijos. Calcularon las tasas de incidencia de suicidio y autolesiones en todas las personas y por género por 10000 personas/año, con sus intervalos de confianza (*IC*) del 95 %, para pacientes con y sin psoriasis. Los modelos de riesgo proporcional de *Cox* estratificados los ajustaron según el conjunto

emparejado para estimar los cocientes de riesgos instantáneos (*IC* del 95 %) para el suicidio y las autolesiones en personas con psoriasis versus la cohorte de comparación. Los modelos fueron ajustados para el nivel socioeconómico del área.

Los autores realizaron análisis adicionales para examinar el riesgo de autolesión según la gravedad de la psoriasis. Este indicador fue estimado mediante un modelo con una covariable que cambia en el tiempo basada en la exposición al tratamiento sistémico (acitretina, etretinato, ciclosporina, hidroxicarbamida, metotrexato, ácido fumárico, fototerapia o una terapia biológica). Para ambos resultados, las interacciones entre la psoriasis y la edad, el género y el quintil de nivel socioeconómico del área fueron probadas por separado. Parisi et al. [11] ejecutaron varios análisis de sensibilidad para evaluar la solidez de ambos resultados. Por último realizaron una comparación con la evidencia existente.

Surmanowicz et al. [12] emplearon el aprendizaje automático, como otra herramienta de *big data* para estimar modelos estadísticos de predicción a largo plazo de los productos biológicos en pacientes con psoriasis. Es conveniente aclarar que estas herramientas tales como la minería de datos (*data mining*) y el aprendizaje automático son útiles cuando el objetivo de la investigación es la inmediatez de los resultados y funcionan en parte para orientar a la búsqueda de los modelos estadísticos más robustos.

Un modelo estadístico robusto permite determinar las siguientes características:

1. Todos los parámetros del modelo (los cuales representan valores marginales de gran importancia para el investigador).
2. Los *p*-valores de los parámetros estimados.
3. Un estudio de validación de los resultados mediante un análisis de los residuos.

Estas tres características son muchas veces sacrificadas por las herramientas de *big data* con el objetivo de una respuesta temprana.

Vermolen y Pöllönen [13] cuantifican la incertidumbre en un modelo espacial de *cadena de Markov* para la progresión del cáncer de piel, donde afirman que modelos similares han sido usados para simular

las dinámicas de la psoriasis como un trastorno de la epidermis.

Strinkovsky *et al.* [14] afirmaron que la coordinación y cinética entre la dinámica de replicación de las células madre, sus progenitores y el equilibrio espacial entre ellas es crucial para el mantenimiento exitoso del tamaño del tejido y su reposición con nuevas células. Desarrollaron un modelo matemático para la dinámica espacial estocástica que subyace al rejuvenecimiento del epitelio corneal, modelo que tiene en cuenta diferentes correlaciones espaciales entre la replicación celular y la eliminación de células. Derivaron las compensaciones entre la vida útil replicativa, la duración de la correlación espacial y la dinámica de rejuvenecimiento de tejidos. Afirman que sus resultados pueden extenderse a cualquier sistema celular en el que se mantenga la homeostasis espacial a través de la replicación celular. Indicaron que el cáncer, el envejecimiento u otras afecciones hiperplásicas como la psoriasis son ejemplos extremos de cambios potencialmente extensos en la esperanza de vida replicativa que pueden provocar fallas en el mantenimiento de la renovación tisular y el tamaño adecuado del tejido, lo que genera una carga para las células madre, incapacidad para mantener la homeostasis y/o regenerar el tejido bajo estrés. Por lo tanto, el modelo matemático para la dinámica espacial estocástica puede ser aplicado a un estudio de la psoriasis.

1.2. Procesos estocásticos

Yiu y Tom [15] analizaron la discapacidad funcional en la artritis psoriásica mediante modelos de dos partes con procesos estocásticos para modelar datos semicontinuos longitudinales. Realizaron un estudio muy detallado del modelo de dos partes y establecieron resultados de provecho para realizar pronósticos estadísticamente confiables.

1.3. Series temporales

Pascoe y Kimball [16] hicieron un estudio mediante descomposición estacional del acné y la psoriasis, al igual que el trabajo de Wu *et al.* [17], quienes verificaron el interés público de la enfermedad. Llama la atención que ambos trabajos

realizaron la descomposición estacional de las series de datos, pero no estiman el modelo. Otro aspecto importante es la escasa longitud de los datos en el trabajo de Pascoe y Kimball, lo cual no permite establecer modelos consistentes ni realizar pronósticos estadísticos.

Polivka *et al.* [18] realizaron un estudio de tendencia en las tasas de hospitalización por brotes de psoriasis en Francia durante los años 2005 y 2015. Presentaron un análisis de series temporales interrumpido mediante regresión lineal segmentada, comentan que realizaron un ajuste estacional, sin haber verificado formalmente si los datos obedecen a un comportamiento estacional. Además, los modelos reportados en este estudio son elementales, tales como regresiones lineales a trazos y regresiones múltiples; modelos que no recogen el comportamiento autoregresivo y media móvil de los datos.

Existen aplicaciones de modelos ARIMA en estudios de otras áreas de ciencias médicas, entre los cuales podemos citar el trabajo de Tzur-Bitan y Meiran [19]. Además, de la investigación de Holmes *et al.* [20], quienes establecieron que una de las especificaciones propuestas del desfase de tiempo para daños crónicos a la salud relacionados con el alcoholismo fue la psoriasis.

2. Metodología

En el *Laboratorio de Procesos Estocásticos del Instituto de Matemáticas y Cálculo Aplicado (IMYCA)*, mediante el software *Digitel* que digitaliza los gráficos y los convierte en datos (t, X) fueron obtenidos los valores para el estudio a partir de la segunda figura del trabajo de Polivka *et al.* [18]. Seguidamente los datos extraídos son tratados como una serie temporal con el rango de tiempo t , trimestral en el intervalo [2005q1; 2015q4] y X es el proceso a determinar su modelo; la variable X representa el cociente

$$X = \frac{\# \text{de hospitalizaciones por psoriasis}}{\# \text{camas de hospital para pacientes}}$$

Un análisis descriptivo de la serie X fue realizado, el cual incluye el espectro o periodograma de la muestra; además, las pruebas de raíces unitarias

Tabla 1: Modelo ARIMAX, usando las observaciones 2005q2 – 2015q4 ($T = 43$), variable dependiente: ΔX

	Coefficiente	Desv. Típica	z	p-valor
ϕ_1	-0,587919	0,142393	-4,129	0,0000
ϕ_2	-0,514483	0,147259	-3,494	0,0005
ϕ_3	-0,377360	0,140344	-2,689	0,0072
R1	-1,78261	0,691566	-2,578	0,0099
Media de la vble. dep.	0,062791	D.T. de la vble. dep.	1,159689	
Media innovaciones	0,075930	D.T. innovaciones	0,909974	
Log-verosimilitud	-57,37429	Criterio de Akaike	124,7486	
Raíces				
Real Imaginaria Módulo Frecuencia				
AR				
Raíz 1	-1,5013	0,0000	1,5013	0,5000
Raíz 2	0,0690	-1,3268	1,3286	-0,2417
Raíz 3	0,0690	1,3268	1,3286	0,2417

de X y ΔX para determinar si el proceso es estacionario o integrado de primer orden fueron realizadas; por último fue determinado el modelo ARIMA(p, i, q) que esté mejor ajustado a los datos. Los detalles de la estimación del modelo de series temporales pueden ser revisados en varios artículos de la literatura [21]-[25].

3. Resultados

Polivka *et al.* [18] afirmaron haber realizado un ajuste para variaciones estacionales; pero al realizar el espectro de los datos extraídos, el resultado es que no existe amplitud en ninguna de las frecuencias significativamente superior a las demás amplitudes. Por lo tanto, no existe comportamiento estacional en los datos de la serie en estudio.

La prueba de raíces unitarias mostró que el proceso es integrado de primer orden, $I(1)$; luego, el modelo a estimar es del tipo ARIMA($p, 1, q$).

El modelo que mejor se ajusta a los datos es un ARIMAX(3, 1, 0) con variable externa R_1 dado en la Ecuación 1,

$$\begin{aligned} \Delta X_t = & -0,587919\Delta X_{t-1} - 0,514483\Delta X_{t-2} \\ & -0,377360\Delta X_{t-3} - 1,782610R_1 + \varepsilon_t, \end{aligned} \quad (1)$$

cuyos parámetros están dados en la Tabla 1, donde Δ es el operador diferencia

$$\Delta X_t = (1 - L)X_t = X_t - X_{t-1},$$

ϕ_j es el coeficiente de

$$L^j \Delta X_t = \Delta X_{t-j}$$

y R_1 es una variable artificial.

Por las características reportadas por Polivka *et al.* [18] fueron presentadas dos variables artificiales para los intervalos [2005q1, 2008q4] y [2010q1, 2015q4], dadas por

$$R1_t = 1 \text{ si } t \in [2005q1, 2008q4], 0 \text{ en otro caso.}$$

$$R2_t = 1 \text{ si } t \in [2010q1, 2015q4], 0 \text{ en otro caso.}$$

Las variables R_1 y R_2 fueron incluidas, pero R_2 no fue estadísticamente significativa en el modelo resultante. El coeficiente negativo en R_1 permite afirmar que existe un cambio de estado del proceso en estudio, con incremento en el instante $t = 2008q4$.

4. Conclusiones

La psoriasis como enfermedad reemergente afecta a la sociedad actual, por lo cual es necesario realizar estudios formales del comportamiento de la afección, tomando en cuenta muchos factores de tipo clínicos epidemiológicos y farmacéuticos; además, de su interacción con otras dolencias. Si las instituciones disponen de una data adecuada estos estudios pueden ser realizados mediante modelos robustos que permitan, tanto realizar pronósticos estadísticos, como tomar a tiempo medidas pertinentes para mejorar la situación de los pacientes.

El modelo de series temporales obtenido está mejor adaptado a los datos que los modelos multilineales.

Referencias

- [1] M. Marrón, A. Flores, S. Pinedo, R. García, Á. Ruíz y M.C. Ferreiro. Estudio clínico epidemiológico de pacientes con psoriasis del Hospital Universitario de Caracas. Período 2010 – 2014. *Dermatología Venezolana*, 54(2):25–31, 2016.
- [2] R. Suárez, M. Cadena y A.B. Manrique. Evolución de la psoriasis con cirugía bariátrica. Artículo de Revisión. *Dermatología Venezolana*, 56(1):15–19, 2018.
- [3] H. Romero-T., A. Aminian, R. Corcelles, A.P. Fernandez, P.R. Schauer, and S. Brethauer. Psoriasis Improvement After Bariatric Surgery. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 10(6):1155–1159, 2014.
- [4] F. Guerriero, V. Orlando, V. M. Monetti, V. Russo, and E. Menditto. Biological Therapy Utilization, Switching, and Cost Among Patients with Psoriasis: Retrospective Analysis of Administrative Databases in Southern Italy. *Clinico Economics and Outcomes Research*, 9:741–748, Dec 2019.
- [5] V. Belleudi, F.R. Poggi, S. Perna, L. Naldi, R. Bortolus, A.C. Rosa, U. Kirchmayer, M. Davoli, and A. Addis. Drug Discontinuation in Pregnant Women with Psoriasis: The PSOMOTHER Cohort Study. *Pharmacoepidemiology & Drug Safety*, 29(8):904–912, August 2020.
- [6] C. P. Hernández-F., G. Carretero, R. Rivera, C. Ferrández, E. Daudén, P. De La Cueva, I. Belinchón, F.J. Gómez-G., E. Herrera-A., D.P. Ruiz-G., M. Ferrán, M. Alsina, O. Baniandrés-R., J.L. Sánchez-C., R. Botella-E., A. Sahuquillo-T., L. Rodriguez, J. Vilar-A., C. García-D., J.M. Carrascosa, M. Llamas-V., E. Herrera-C., J.L. López-E., C. Pujol-M., M.A. Descalzo, and I. García-D. Effect of Sex in Systemic Psoriasis Therapy: Differences in Prescription, Effectiveness and Safety in the BIOBADADERM Prospective Cohort. *Acta Dermatology – Venereology*, 101(adv00354):1–8, Dic 2020.
- [7] R. Mora, C. Vega, L. Manganiello, A. Gudiño, A. Leiva y S. Mouthar. Cáncer: Enfermedad emergente/re-emergente: Comportamiento demográfico y relación con el riesgo ambiental. *Informe Médico*, 10(11), 2008.
- [8] M. Muñoz-R., N. Sumaria, D.J. Pennington, and B. Silva-S. Thymic Determinants of $\gamma\delta$ T Cell Differentiation. *Trends in Immunology*, 38(5):336–344, 2017.
- [9] J. Watt, A.C. Tricco, S. Straus, A. Angeliki V., G. Naglie, and A.M. Drucker. Research Techniques Made Simple: Network Meta-Analysis. *Journal of Investigative Dermatology*, 139:4–12, 2018.
- [10] P. Kumar, S. Saini, S. Khan, S. Surendra L., and B.S. Prabhakar. Restoring Self-tolerance in Autoimmune Diseases by Enhancing Regulatory T-cells. *Cellular Immunology*, 339:41–49, 2019.
- [11] R. Parisi, R.T. Webb, C.E. Kleyn, M.J. Carr, N. Kapur, C.E.M. Griffiths, and D.M. Ashcroft. Psychiatric Morbidity and Suicidal Behaviour in Psoriasis: A Primary Care Cohort Study. *British Journal of Dermatology*, 180(1):108–115, January 2019.
- [12] P. Surmanowicz, S. Emam, A. Du, S.F. Thomassen, R. Greiner, and R. Gniadecki. Predicting the Long-term Outcomes of Biologics in Psoriasis Patients using Machine Learning. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 83(6):AB86, 2020.
- [13] F. Vermolen and I. Pöllönen. Uncertainty Quantification on a Spatial Markov-Chain Model for the Progression of Skin Cancer. *Journal of Mathematical Biology*, 80:545–573, 2020.
- [14] L. Strinkovsky, E. Havkin, R. Shalom-Feuerstein, and Y. Savir. Spatial Correlations Constrain Cellular Lifespan and Pattern

- Formation in Corneal Epithelium Homeostasis. *eLife*, 10:e56404, 2021.
- [15] S. Yiu and B.D.M. Tom. Two-Part Models with Stochastic Processes for Modelling Longitudinal Semicontinuous Data: Computationally Efficient Inference and Modelling the Overall Marginal Mean. *Statistical Methods in Medical Research*, 27(12):3679–3695, 2017.
- [16] V.L. Pascoe and A.B. Kimball. Seasonal Variation of Acne and Psoriasis: A 3-year Study using the Physician Global Assessment Severity Scale. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 73(6):523–525, 2015.
- [17] Q. Wu, Z. Xu, Y.L. Dan, C.-N. Zhao, Y.M. Mao, L.N. Liu, and H.F. Pan. Seasonality and Global Public Interest in Psoriasis: An Infodemiology Study. *Postgraduate Medical Journal*, 96:139–143, 2020.
- [18] L. Polivka, N. Oubaya, H. Bachelez, C. Paul, M.A. Richard, M. Beylot-B., J.L. Schmutz, N. Beneton, E. Mahé, M. Viguer, O. Chosidow, F. Canoui-P., and E. Sbidian. Trends in Hospitalization Rates for Psoriasis Flares Since the Introduction of Biologics: A Time Series in France Between 2005 and 2015. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 32(11):1920–1929, 2018.
- [19] D. Tzur-Bitan and N. Meiran. Is the Looming Maladaptive Cognitive Style a Central Mechanism in the (Generalized) Anxiety–(Major) Depression Comorbidity: An Intra-Individual, Time Series Study. *International Journal of Cognitive Therapy*, 5(2):170–185, 2012.
- [20] J. Holmes AD P.S. Meier, A. Booth, Y. Guo, and A. Brennan. The Temporal Relationship Between Per Capita Alcohol Consumption and Harm: A Systematic Review of Time Lag Specifications in Aggregate Time Series Analyses. *Drug and Alcohol Dependence*, 123:7–14, 2012.
- [21] C. Vega. *Aplicación de técnicas wavelet al análisis de series temporales*. Tesis doctoral, Departamento de Estadísticas e Investigación de Operaciones, Facultad de Ciencias, Universidad de Granada, Granada, España, 2003.
- [22] C. Vega. Modelos alternativos no lineales. En Banco Central de Venezuela, editor, *I Encuentro UC – BCV*, Universidad de Carabobo – Banco Central de Venezuela, Valencia, Venezuela, 2005.
- [23] J. Guevara, C. Vega y E. Guevara. Análisis estocástico de una serie cronológica de caudales mensuales. Caso de estudio: Río Caroní, Venezuela. *Revista Ingeniería UC*, 17(1):46–54, 2010.
- [24] R. Contreras, J. Rodríguez, A. Romero, P. Polo y C. Vega. Deuda y crecimiento económico: un análisis empírico. En AsoVAC Carabobo, editor, *LXIII Convención de AsoVAC*, volume 63 of *Convención Nacional de AsoVAC*, Valencia, Venezuela, 2010. Asociación Venezolana para el Avance de la Ciencia.
- [25] C. Vega. Papel de trabajo, aspectos epistemológicos de la estimación estadística de modelos: Investigación ex-post-facto. *Papeles de Trabajo del IMYCA*, 2015.