

## Treball final de màster

**Estudi:** Màster en Enginyeria Industrial

**Títol:** Estudi de l'efecte nocebo en pacients amb TDAH

**Document:** 1. Memòria

**Alumna:** Mireia Porta Regué

**Tutor/a:** Dra. Beatriz López Ibáñez i Dr. Xavier Castells Cervelló

**Departament:** Enginyeria Elèctrica, Electrònica i Automàtica / Ciències Mèdiques

**Àrea:** Enginyeria De Sistemes i Automàtica / Farmacologia

**Convocatòria (mes/any):** Juny/2021

1. INTRODUCCIÓ.....	1
1.1 Antecedents.....	1
1.2 Objecte.....	1
1.3 Abast.....	1
2. TDAH I EFECTE NOCEBO.....	3
3. MÈTODE METAFORST.....	6
3.1 Meta-anàlisi.....	6
3.2 Random Forest.....	7
3.3 MetaForest.....	10
4. ESTUDI DE LES VARIABLES.....	12
5. APLICACIÓ PRÀCTICA.....	21
5.1 Tractament de les dades.....	23
5.2 Estudi de la multicol·linealitat.....	23
5.3 Separació train i test.....	25
5.4 Convergència del model.....	25
5.5 Preselecció de moderadors.....	26
5.6 Ajust del model.....	28
5.7 Rendiment predictiu.....	29
5.8 Anàlisi dels efectes dels moderadors.....	31
6. RESUM DEL PRESSUPOST.....	34
7. CONCLUSIONS.....	35
8. RELACIÓ DE DOCUMENTS.....	36
9. BIBLIOGRAFIA.....	37
10. GLOSSARI.....	40
A. PROVES.....	41
A.1 Prova 1.....	41
A.2 Prova 2.....	46
A.3 Prova 3.....	51
A.4 Prova 4.....	56
A.5 Prova 5.....	61

# 1. INTRODUCCIÓ

## 1.1. Antecedents

La Intel·ligència Artificial (IA) cada cop arriba a més camps, un d'ells és la Medicina, on s'ha demostrat com una eina indispensable per a donar suport en la presa de decisions de molts processos clínics. En particular, l'àrea d'estudi d'Aprenentatge Automàtic de la IA resulta clau per poder extreure coneixement a partir de les dades disponibles.

En aquest projecte es proposa utilitzar tècniques d'aprenentatge automàtic per analitzar les dades d'assajos clínics controlats amb placebo que investiguen l'eficàcia del tractament farmacològic per a malalts amb Trastorn per Dèficit d'Atenció amb Hiperactivitat (TDAH). Concretament se centra en l'estudi de l'efecte nocebo, els esdeveniments adversos en pacients als quals s'ha administrat placebo: una substància inert.

## 1.2. Objecte

L'objecte d'aquest estudi és investigar per mitjà del mètode d'aprenentatge automàtic MetaForest les causes de la variabilitat de la resposta al nocebo entre els assaigs clínics que han investigat l'eficàcia i la seguretat del tractament farmacològic del TDAH, i determinar la fiabilitat de MetaForest en la predicció de l'efecte nocebo.

## 1.3. Abast

L'abast del projecte és:

- Estudiar les variables per tal de determinar quines tenen més importància sobre l'efecte nocebo.
- Predir, a partir de les dades analitzades, l'efecte nocebo en assaigs clínics amb malalts amb TDAH.

- Determinar el rendiment del mètode MetaForest en la predicció dels efectes adversos al placebo.

## 2. TDAH I EFECTE NOCEBO

El trastorn per dèficit d'atenció amb hiperactivitat (TDAH) defineix un patró persistent d'inatenció i/o hiperactivitat/impulsivitat, incoherent amb el grau de desenvolupament de l'individu i que té conseqüències en el seu funcionament social, acadèmic o ocupacional (American Psychiatric Association, 2013). El TDAH sempre s'havia considerat un trastorn de la infància i l'adolescència, però als anys noranta es va reconèixer que el TDAH no era un trastorn exclusiu de la infància i que podia persistir en l'edat adulta (Lange et al., 2010).

El diagnòstic del TDAH és clínic, i es basa en conductes observades o notificades pels pacients o altres observadors i en la interpretació de la seva gravetat. Aquesta subjectivitat ha estat molt criticada per la possibilitat que pugui contribuir a un sobrediagnòstic del trastorn (Thomas et al., 2013). A més, la definició del trastorn ha anat canviant al llarg del temps, i els criteris diagnòstics cada vegada són menys restrictius.

Es tracta del trastorn mental més freqüentment diagnosticat en nens en edat escolar. Es considera que un 7% dels nens i adolescents de la població mundial presenten TDAH (Thomas et al., 2015). A Espanya, la prevalença del TDAH en població infanto juvenil s'ha estimat al voltant del 6,8%, cosa que significaria que uns 360.000 nens i adolescents presenten aquest diagnòstic (Català et al., 2012).

Quant a l'epidemiologia del TDAH en l'adult, s'estima que entre un 15% i un 50% dels nens diagnosticats amb el TDAH mantindran el diagnòstic en l'edat adulta (Faraone et al., 2006), i la prevalença en aquesta població és d'entre el 2,5% i el 5% (Simon et al., 2006).

S'han investigat nombroses aproximacions terapèutiques per al TDAH, incloent-hi la psicoteràpia, el tractament dietètic i el tractament farmacològic. De tots els tractaments disponibles el farmacològic és el més estudiat, tant en nens com en adults amb TDAH.

Abans de rebre l'autorització de comercialització per al tractament del TDAH, l'Agència Europea de Medicaments i la Food and Drug Administration dels Estats Units requereixen que es demostrï que el medicament millora els símptomes de TDAH i que presenta un perfil d'efectes adversos raonable. El tipus d'estudi que s'exigeix per a demostrar que el

medicament presenta una relació benefici-risc adequada és l'assaig clínic, doble cec i controlat amb placebo.

Un assaig clínic és un mètode de recerca clínica que consisteix en l'assignació de forma aleatòria de les intervencions d'estudi fet que permet que els grups d'estudi siguin idèntics excepte en la intervenció administrada. El placebo és una substància fisiològicament inactiva que s'empra com a comparador de la intervenció d'interès.

El doble cec és un mètode d'emascarament de les intervencions d'estudi. En el cas que la intervenció sigui un medicament, el doble cec s'assoleix administrant un placebo amb la mateixa aparença, gust i olor que el medicament d'interès. Aquestes mesures van encaminades a minimitzar els biaixos en l'avaluació de l'eficàcia i seguretat de la intervenció d'estudi. Malauradament, els assajos clínics tenen una elevada taxa de fracàs en psiquiatria (Nutt i Goodwin, 2011), la qual cosa disminueix la probabilitat que hi hagi medicaments disponibles.

Una de les possibles causes del gran nombre d'assaigs clínics amb resultats desfavorables en psiquiatria és l'elevada resposta al placebo, és a dir, la gran millora dels símptomes que experimenten els malalts psiquiàtrics que participen en assajos clínics i que dificulta la identificació de diferències en la millora dels símptomes entre el fàrmac i el placebo. En el cas del TDAH s'ha vist que l'administració de placebo s'associa a una millora de la gravetat dels símptomes en quasi un 25% (Castells 2021, Khan 2017).

Un fenomen complementari de l'efecte placebo és l'efecte nocebo que es defineix com el desenvolupament d'efectes adversos entre els malalts que reben placebo. A diferència de l'efecte placebo, l'efecte nocebo ha estat molt poc investigat. Aquest treball de final de màster és un dels primers estudis de l'efecte nocebo en psiquiatria i el primer en el camp TDAH.

És important caracteritzar adequadament l'efecte nocebo perquè, així com una gran resposta al placebo disminueix la probabilitat d'identificar diferències entre la millora dels símptomes amb el fàrmac i el placebo, un gran efecte nocebo també disminuirà la diferència en la incidència d'efectes adversos entre el fàrmac i el placebo i per tant s'exagerarà de forma artificial la seguretat del medicament d'estudi.

En aquest treball de final de màster es vol identificar quines característiques relacionades amb els malalts, les intervencions d'estudi i el disseny de l'assaig clínic s'associen amb un major efecte nocebo emprant MetaForest, una innovadora metodologia d'aprenentatge automàtic.

Això podria ajudar a minimitzar l'efecte nocebo en futurs assaigs clínics i d'aquesta manera tenir una informació més acurada sobre la seguretat dels medicaments que s'estudien en malalts amb TDAH.

## 3. MÈTODE METAFORREST

El mètode MetaForest es fonamenta en la meta-anàlisi i el Random Forest. A continuació s'introdueixen aquests conceptes preliminars, i finalment s'explica el mètode MetaForest.

### 3.1. Meta-anàlisi

La metanàlisi és un mètode estadístic que permet combinar els resultats de diversos estudis sobre un mateix problema o, en paraules de Glass (Glass, 1976), la metanàlisi és "l'anàlisi estadística d'una gran col·lecció de resultats amb el propòsit d'integrar les troballes obtingudes". Té un poder estadístic superior al dels assajos clínics que inclou per separat. Les metanàlisis habitualment es realitzen en el context d'una revisió sistemàtica, que és una metodologia de recerca que té les següents etapes:

1. Formulació dels objectius
2. Cerca d'estudis
3. Extracció de dades de cada estudi identificat
4. Metanàlisi
5. Publicació de resultats

La primera etapa consisteix a definir els objectius i les hipòtesis de l'estudi. Durant la segona s'identifiquen els estudis que compleixen els criteris d'inclusió i exclusió de l'estudi. A continuació es recullen les dades, que habitualment consisteixen en les característiques dels participants, de les intervencions i de les variables de resultat de l'estudi. Tot seguit es realitza la metanàlisi, que permet determinar la mida de l'efecte global de totes les dades i la seva variància. El darrer pas és la publicació dels resultats.

La mesura habitual en les metanàlisis és la mida de l'efecte, és un valor que reflecteix la magnitud de l'efecte del tractament o la força que té la relació entre dues variables. Aquesta es calcula per a cada estudi i després permet avaluar la consistència de l'efecte entre



estudis, per finalment trobar l'efecte global (Borenstein et al., 2009). Per exemple, l'impacte d'una intervenció, l'impacte del tractament mèdic, d'un mètode d'ensenyament, etc. Pot representar qualsevol relació entre dues variables, en el cas d'aquest estudi representa l'efecte de les diverses variables sobre el percentatge de pacients que experimenten efecte nocebo.

En les metanàlisis poden existir diferències entre estudis que causen heterogeneïtat en les mides dels efectes. L'heterogeneïtat entre estudis és la diferència entre aquests a causa d'utilitzar dades de diversos laboratoris, amb mètodes i mostres diferents. Aquestes diferències es poden tenir en compte codificant les variables com a moderadors, en lloc d'utilitzar-les com a criteris d'exclusió, per poder incloure tots els estudis. Un moderador és una variable que altera l'efecte que té una variable independent sobre una variable dependent. En aquest estudi, serien totes aquelles variables que afecten en el percentatge de pacients que experimenten l'efecte nocebo a l'haver pres placebo.

Com que les revisions sistemàtiques es basen en l'anàlisi d'estudis publicats, són objecte d'un biaix propi; el biaix de publicació. Aquest biaix es produeix a conseqüència de diferències sistemàtiques en la publicació dels estudis que tenen resultats positius i negatius, de manera que és més probable que els estudis amb resultats positius es publiquin que els que tenen resultats negatius, fet que es traduirà en una exageració de l'efecte de la intervenció d'estudi perquè no s'han identificat i analitzat els estudis amb resultats negatius.

Existeixen mètodes per a determinar el risc que una metanàlisi estigui afectada pel biaix de publicació com ara el gràfic de l'embut i el test d'Egger, que essencialment es basen a identificar asimetries en la distribució dels estudis en un gràfic que té per eixos la grandària de l'efecte de cada estudi i la seva mida de mostra o expressions equivalents com  $1/\text{variància}$ .

### 3.2. Random Forest

El camp de l'Aprenentatge Automàtic proporciona algorismes molt variats per estudiar les dades. Un d'ells és el Random Forest, aquest es basa inicialment en el mètode d'aprenentatge d'arbres de decisió.

Els arbres de decisió són un tipus d'algorismes d'aprenentatge supervisat. Aquest tipus d'algorismes aprenen de dades introduïdes per una persona, ja etiquetades i classificades a l'entrada. Hi ha dos tipus d'etiquetes: categòriques i numèriques, que serveixen per abordar problemes de classificació i regressió respectivament. En el primer cas, la variable que recull l'etiqueta categòrica se l'anomena classe.

Un mètode d'aprenentatge d'arbres de decisió consisteix a fer particions en les dades fins a aconseguir conjunts homogenis segons la variable de classificació, com es veu representat a la Figura 1.

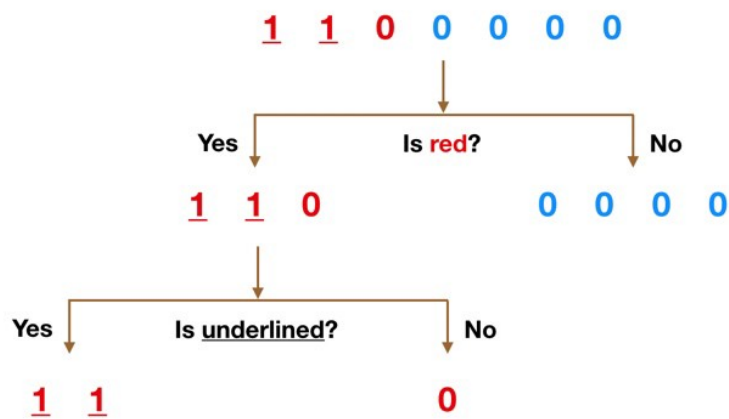


Figura 1. Arbres de decisió (Yiu, 2019)

El mètode Random Forest aprèn múltiples arbres de decisió que operen conjuntament (Hastie et al., 2009). Cada arbre de decisió prediu una classificació i la predicció majoritària esdevé la predicció del model, com es pot observar a la Figura 2. En el cas de la regressió, la predicció final és la mitjana de totes les prediccions.

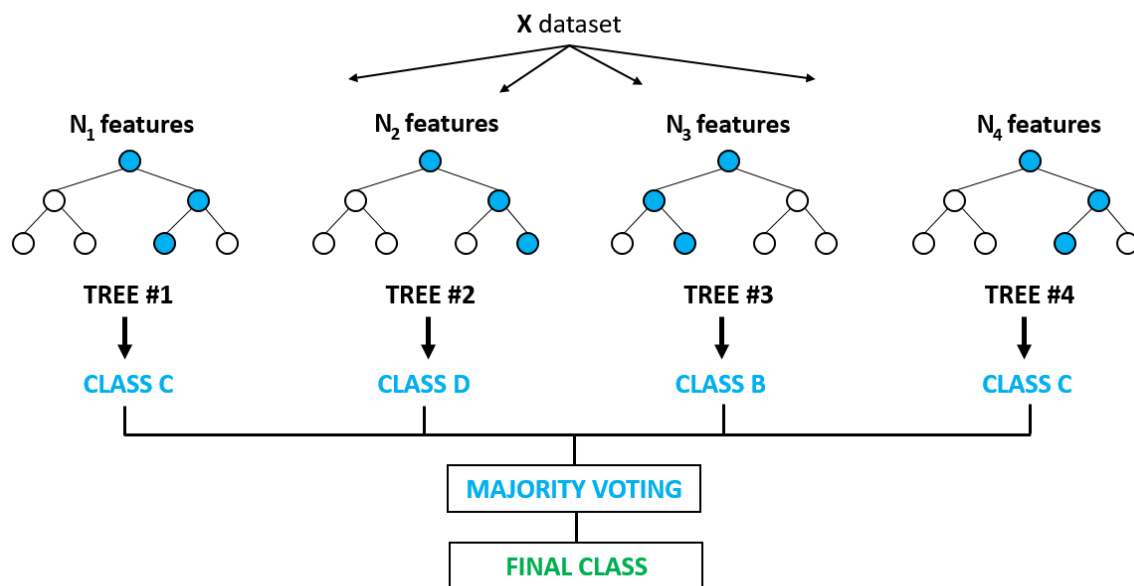


Figura 2. Random Forest (Pilco i Avalos, 2020)

És un mètode robust a l'*overfitting* (sobreajustament). El problema de l'*overfitting* significa que el model ajusta les dades observades a la perfecció, però no es generalitza a les noves dades a causa de ser massa precís (Hastie et al., 2009), la causa sol ser la sobrecàrrega de moderadors. El Random Forest genera arbres de decisió a partir de grups diferents dins la mostra, d'aquesta manera facilita la recerca de patrons eliminant el soroll que hi podria haver dins de cada grup comparant-lo amb la resta.

Per altra banda, proporciona una estimació de quanta variància té el model en un nou conjunt de dades, el rendiment és predictiu i no retrodictiu (Hastie et al., 2009). En un model retrodictiu, cada cop que s'afegeix un moderador la variància augmenta tot i tenir *overfitting*. En canvi, en un model predictiu, si hi ha *overfitting*, les prediccions en nous conjunts de dades no seran bones.

Un altre avantatge és que pot capturar relacions no lineals entre moderadors i entre el moderador i la mida de l'efecte. I per últim, ajuda a la selecció de variables detectant les que tenen més importància en la mida de l'efecte.

Si els models tenen baixa correlació entre ells, poden produir prediccions més precises com a conjunt. El fet de tenir diverses prediccions finals permet contrastar-les i corregir l'error dels arbres que individualment haguessin donat una resposta incorrecta. Com més arbres de decisió inclogui el model, més encertat serà el resultat final. Fins a un punt de convergència a partir del qual no augmenta la predicció per més que augmenti el nombre d'arbres.

### 3.3. MetaForest

La metanàlisi es pot abordar usant mètodes com la meta-regressió, metaCART o MetaForest. Els dos primers mètodes presenten dos problemes: l'heterogeneïtat i l'*overfitting*, ja comentats anteriorment.

Per altra banda, la metanàlisi necessita mostres molt grans de dades per obtenir bons resultats i en la majoria de casos les dades són força limitades.

El mètode MetaForest és una tècnica capaç d'explorar l'heterogeneïtat entre estudis i realitzar una selecció de variables, identificant moderadors rellevants dins d'un conjunt més ampli de candidats, sense provocar *overfitting* en el model. És una adaptació de l'algoritme Random Forest per a metanàlisis (Van Lissa, 2017).

Per tal d'utilitzar el mètode MetaForest cal aplicar un esquema de pesos al mostreig *bootstrap*, que significa que els estudis més precisos tenen més influència en l'etapa de construcció del model (Van Lissa, 2017). Aquests poden ser uniformes (cada estudi té la mateixa probabilitat de ser escollit), fixats (els estudis amb una variància de mostreig més baixa tenen una major probabilitat de ser escollits) o aleatoris (igual que l'anterior, però en aquest cas l'avantatge disminueix a mesura que augmenta l'heterogeneïtat entre estudis).

Quan s'utilitza MetaForest es proporcionen dues mesures d'estimació del rendiment predictiu,  $R^2_{oob}$  i  $R^2_{cv}$  (Breiman, 2001). Les sigles *oob* es refereixen a *out-of-bag*, i significa que, donat un conjunt de dades constituït per  $n$  casos, cada cas es prediu a partir dels arbres entrenats en mostres *bootstrap* que no el contenen. Les sigles *cv* es refereixen a la validació creuada, on es prediu un subconjunt de casos  $m$  ( $m < n$ ), no utilitzats per a l'estimació del model, a partir de la resta.

Amb aquest mètode també s'obté la importància de les variables. El seu avantatge és que els valors d'importància les variables, en lloc de mesurar la relació entre cada moderador i la sortida de manera lineal, univariant i parcial, mesuren la contribució al poder predictiu final capturant també les relacions no lineals.

La importància de les variables s'obté permutant aleatòriament els valors d'un moderador, anul·lant la seva relació amb la sortida per saber com afecta el rendiment predictiu del model. Si la importància és negativa, és que el moderador no afecta gaire a la resposta. En canvi, si varia molt positivament significa que el moderador té molta importància.

Per últim, també es pot analitzar la contribució de cada moderador a la mida de l'efecte mitjançant gràfiques de dependència parcial.

Els estudis sovint tenen diverses mides de l'efecte. Amb Random Forest les dades dependents condueixen a una subestimació de l'error *out-of-bag*. Si el model s'ha estimat a partir d'algunes mides de l'efecte d'un estudi, és probable que tingui avantatge en la predicció d'altres mides de l'efecte del mateix estudi. L'error *out-of-bag* seria enganyosament petit. Al mètode MetaForest se soluciona aquest problema utilitzant un mostreig *bootstrap* (Janitza et al., 2016).

Per altra banda, quan s'utilitzen molts moderadors irrellevants en el mètode Random Forest pot ser que el model tingui *overfitting*. Si en cada node de l'arbre hi ha un subconjunt aleatori de moderadors per escollir, pot ser que hagi d'escollir únicament entre moderadors irrellevants. Aquest problema es resol en el mètode MetaForest implementant una preselecció de moderadors que pot ser: utilitzant una rèplica senzilla de l'anàlisi, una rèplica *bootstrap* o un algoritme de selecció recursiva. La preselecció es basa a replicar l'anàlisi, visualitzar la distribució de la importància dels moderadors i filtrar els moderadors que tenen una importància negativa en la majoria de les rèpliques. (Van Lissa, 2018)

## 4. ESTUDI DE LES VARIABLES

L'estudi de les variables per tal de determinar quines tenen més importància sobre la variabilitat de l'efecte nocebo es realitza amb la resposta nocebo com a variable dependent, definida com la proporció de pacients que experimenten efectes adversos respecte al total de pacients de l'estudi que han rebut placebo. Les covariables són totes les característiques de l'estudi, dels pacients i de la intervenció. A continuació es detallen les covariables de cada categoria.

- Variable dependent

Proporció de pacients que presenten efectes adversos entre els pacients que reben placebo

- Covariables:
  - Relacionades amb el disseny de l'estudi
    - Tractaments farmacològics previs (Sí=1 No=0)
    - Dosis fixes (Sí=1 No=0)
    - Durada del tractament (setmanes)
    - Nombre de centres
    - Fase prèvia a l'estudi administrant placebo (Sí=1 No=0)
    - Probabilitat de rebre placebo (pacients que reben placebo respecte al total)
    - Estudi amb grup paral·lel (Sí=1 No=0)
    - Comorbiditat com a criteri d'inclusió (Sí=1 No=0)

- Relacionades amb les característiques dels pacients
  - Mitjana d'edat
  - % d'homes
  - % de blancs
  - Gravetat del trastorn TDAH (escala normalitzada de 0 a 100)
  
- Relacionades amb les característiques de la intervenció
  - Tipus de fàrmac (si era un psicoestimulant) (Sí=1 No=0)
  - S'aplica una psicoteràpia concomitant (Sí=1 No=0)
  - Estat legal del medicament (Aprovat=1 No aprovat=2)

També hi ha altres covariables a tenir en compte que no són dins d'aquestes categories.

- Identificació d'efectes adversos proactiva (Sí=1 No=0)
- Indústria farmacèutica com a fundadora de l'estudi (Sí=1 No=0)
- Data de publicació
- Realitzat a USA (Sí=1 No=0)
- Risc de biaix segons Cochrane (Sí=1 No=0)

Un cop definides totes les variables, s'analitza el seu comportament de manera independent.

En primer lloc, la variable dependent. Com s'observa a la Figura 3, el percentatge de pacients als quals se'ls ha administrat placebo que presenten esdeveniments adversos s'acumula entre el 30% i el 80%, amb una freqüència al 55% molt més elevada que la resta.

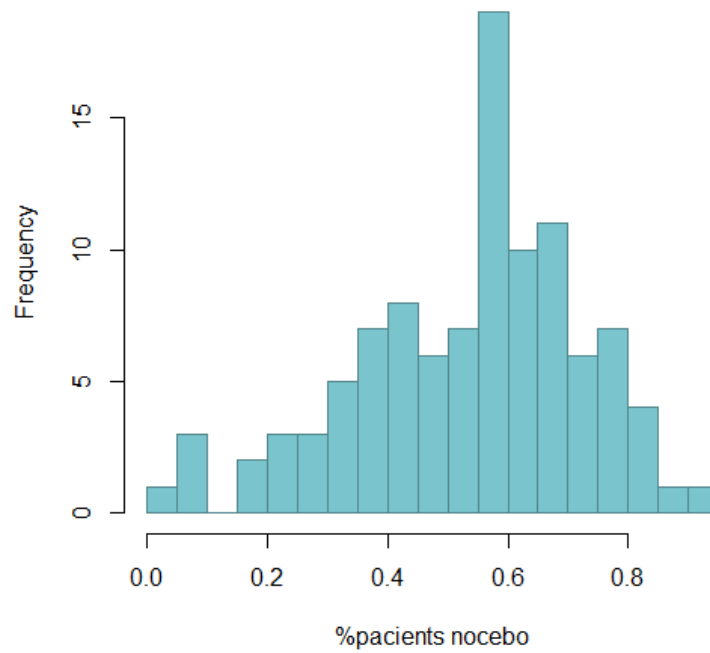


Figura 3. Variable dependent

En segon lloc, s'analitzen les covariables relacionades amb el disseny de l'estudi. Com s'observa a les Figures 4 i 5, hi ha molt pocs estudis amb pacients amb tractaments farmacològics previs i les dosis només són fixes pràcticament en la meitat dels tractaments.

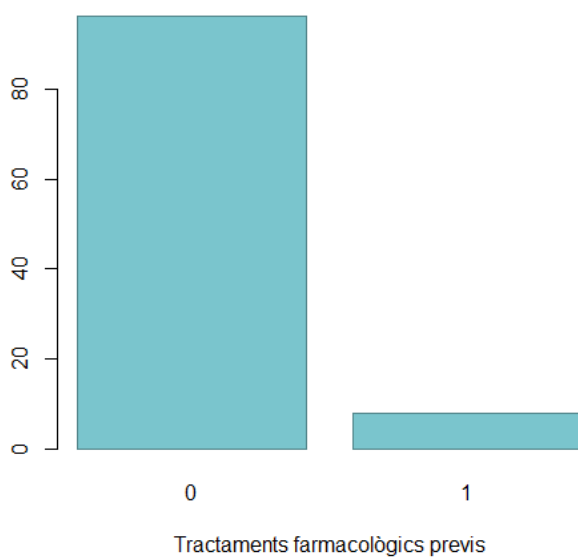


Figura 4. Tractaments farmacològics previs

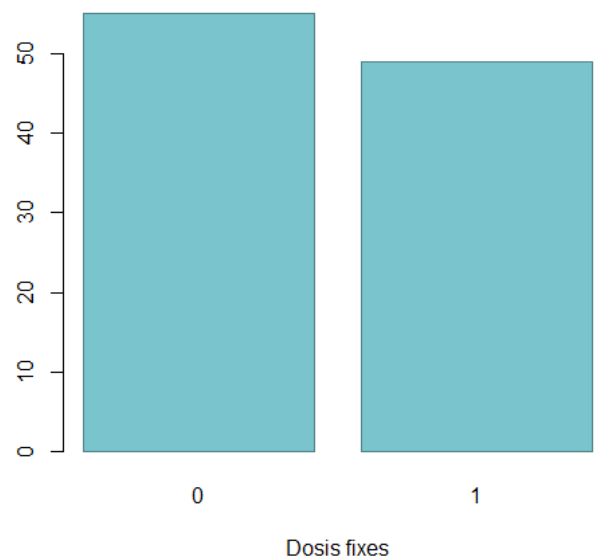


Figura 5. Dosis fixes



A continuació, als histogrames de les Figures 6 i 7 s'observa que durada del tractament en la majoria dels estudis no dura més de 10 setmanes. Per altra banda, el nombre de centres oscil·la entre 1 i 50, tot i que la freqüència disminueix a mesura que augmenta.

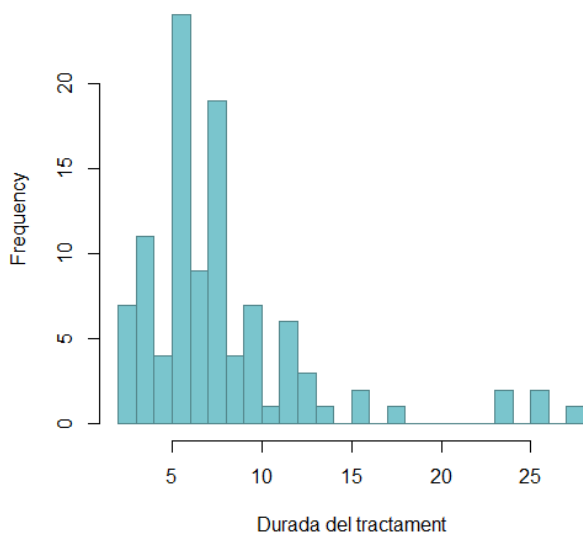


Figura 6. Durada del tractament

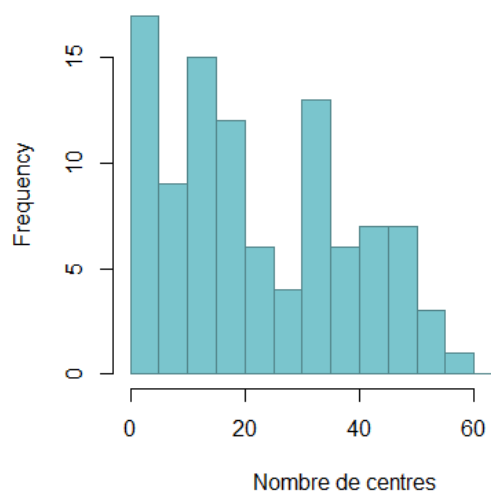


Figura 7. Nombre de centres

A les Figures 8 i 9 s'observa que gairebé tots els estudis són sense fase prèvia amb placebo per a realitzar la selecció de pacients i que la probabilitat de rebre placebo oscil·la entre el 20% i el 60%.

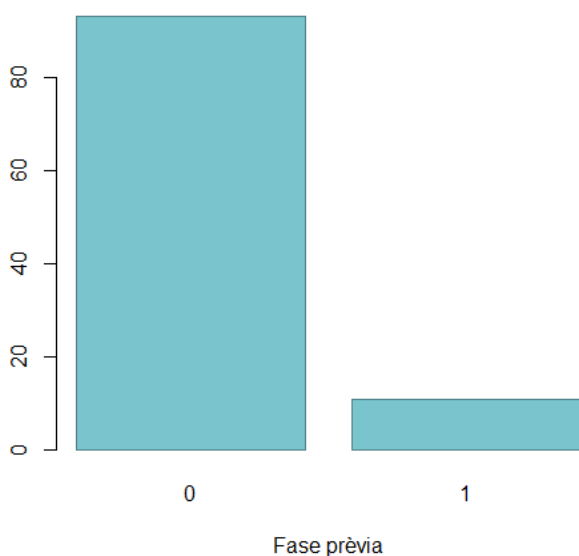


Figura 8. Fase prèvia

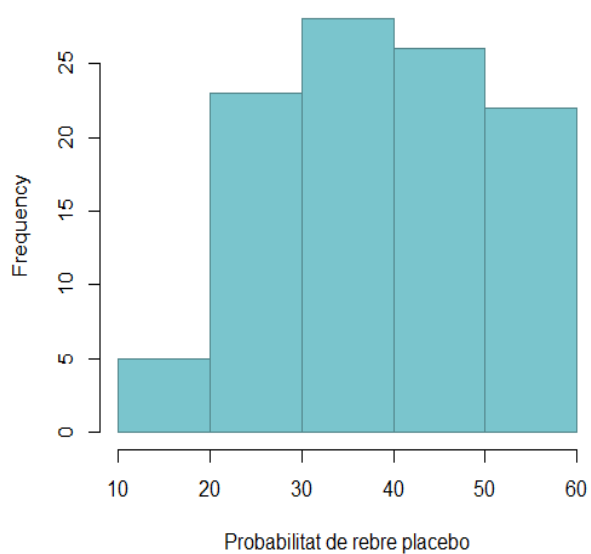


Figura 9. Probabilitat de rebre placebo

Amb les següents Figures 10 i 11 es tanquen les covariables relacionades amb l'estudi. S'observa que la majoria dels estudis tenen un disseny de grups paral·lels i la presència d'una comorbiditat com a criteri d'inclusió és infreqüent.

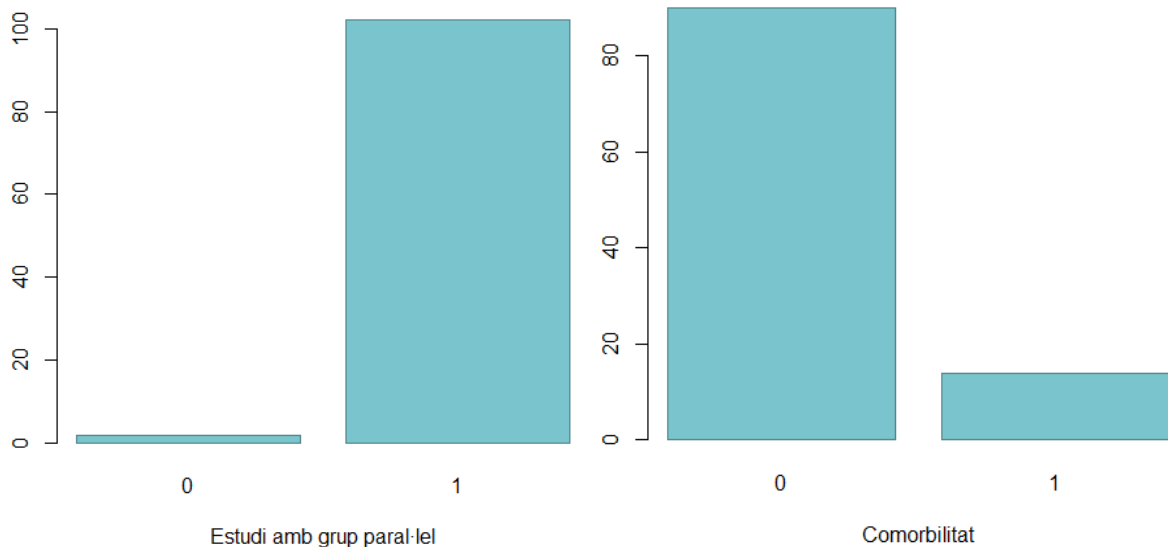


Figura 10. Estudi amb grup paral·lel

Figura 11. Comorbiditat

A continuació es procedeix a l'anàlisi de les covariables relacionades amb les característiques dels pacients. Hi ha un total de quatre covariables que s'han analitzat mitjançant histogrames.

Per començar, a les Figures 12 i 13 s'observa que la distribució de la mitjana d'edat segueix un patró bimodal, o bé són estudis d'infants i adolescents entre 5 i 15 anys o bé entre 30 i 45. La majoria dels estudis són en menors d'edat perquè és un trastorn normalment detectat en aquesta etapa. Per altra banda, és cert que els estudis que indiquen una mitjana d'edat entre 30 i 40 anys contenen persones d'edats més o menys avançades en englobar tots els pacients d'un estudi en una sola dada. El percentatge d'homes als estudis varia entre el 40% i el 100%, tot i que es concentra entre el 45% i el 80%.

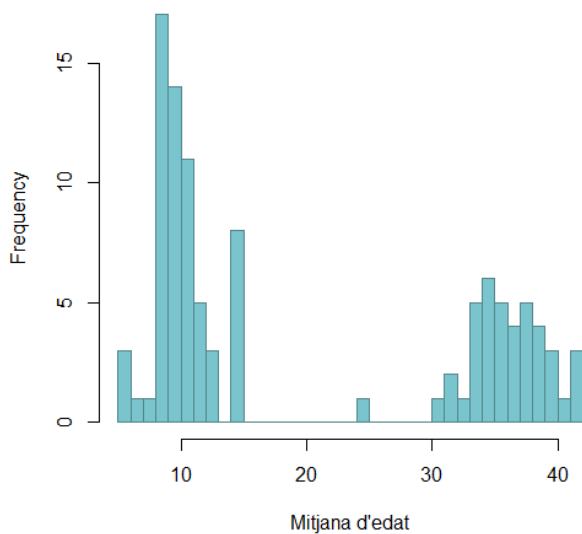


Figura 12. Mitjana d'edat

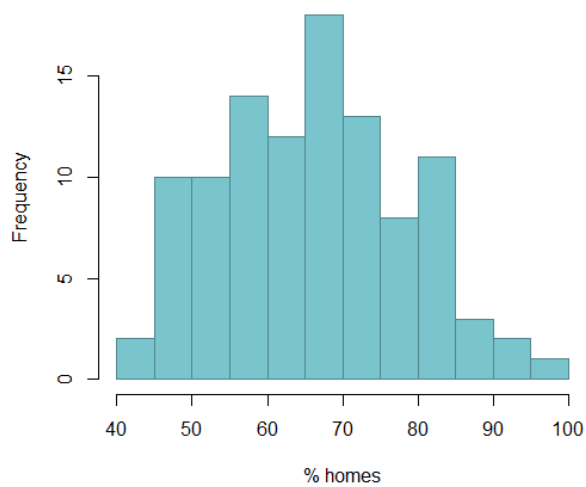


Figura 13. Percentatge d'homes

El percentatge de blancs representat a la Figura 14 oscil·la majoritàriament entre el 50% i el 100%, també cal tenir en compte que en un 10% dels estudis no hi ha cap pacient blanc. A la Figura 15 es representa la gravetat del trastorn en una escala del 0 al 100. La major part dels estudis tenen una gravetat per sobre del 60%.

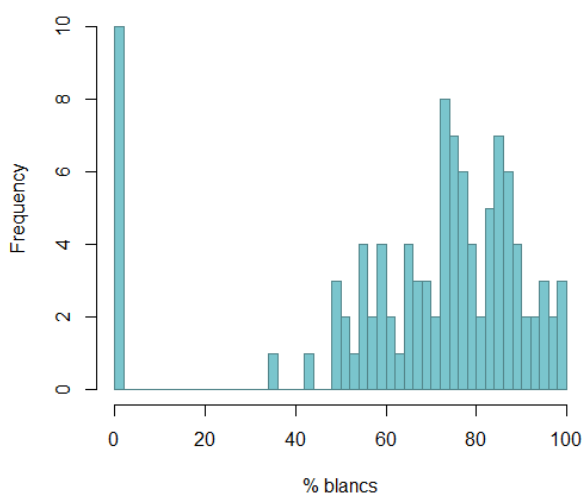


Figura 14. Percentatge de blancs

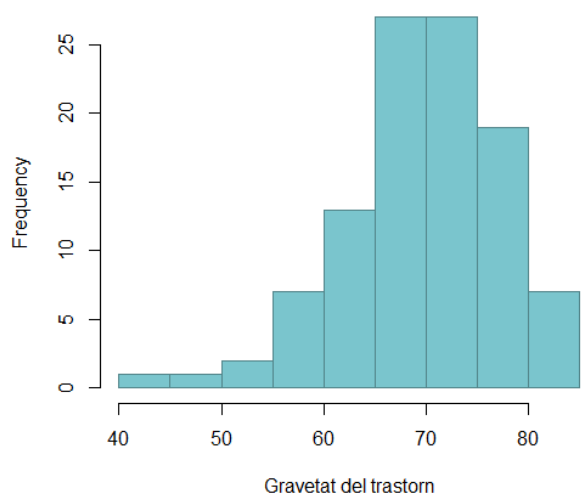


Figura 15. Gravetat del trastorn

Tot seguit s'analitzen les tres covariables relacionades amb les característiques de la intervenció. De la Figura 16 se'n pot extreure que el 40% dels estudis es realitzen amb fàrmacs psicoestimulants, el tipus de fàrmac està força equilibrat entre els diversos estudis. En canvi, a les Figures 17 i 18 s'observa que la psicoteràpia concomitant no s'utilitza en gairebé cap estudi, en tan sols 14. I que s'han realitzat molt pocs estudis amb medicaments no autoritzats per al tractament del TDAH.

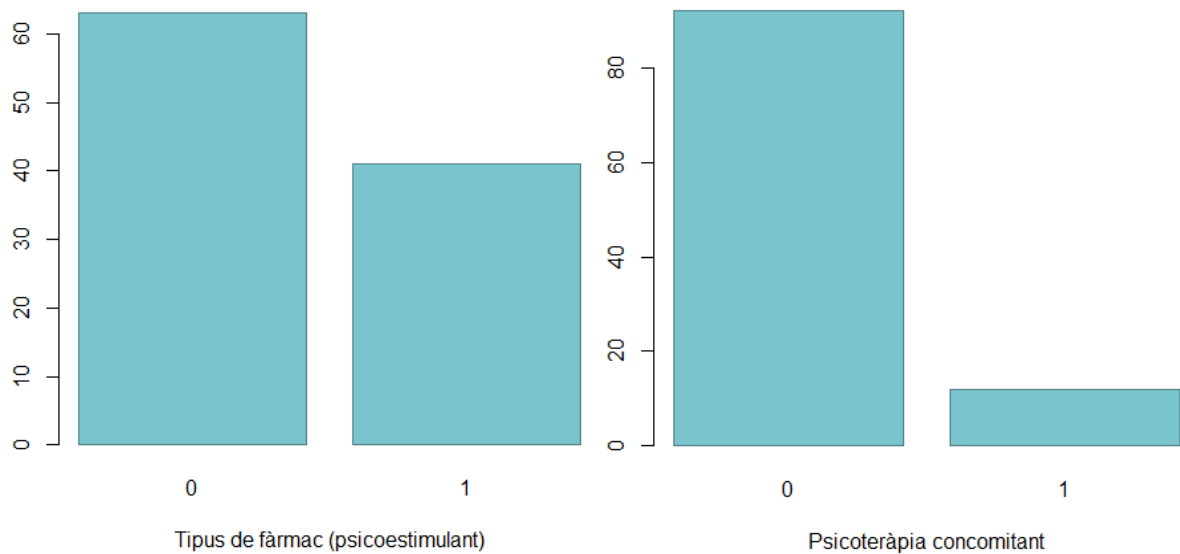


Figura 16. Tipus de fàrmac

Figura 17. Psicoteràpia concomitant

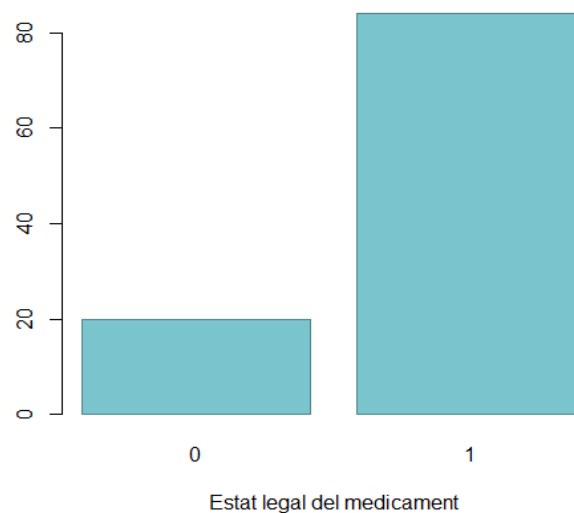


Figura 18. Estat legat del medicament

Per finalitzar l'anàlisi prèvia de les covariables, les cinc que no pertanyen a cap dels grups anteriors. En primer lloc, la identificació proactiva dels efectes adversos que, com s'observa a la Figura 19, és la utilitzada en la majoria d'estudis. A la Figura 20 es pot veure que gran part dels estudis són finançats per una indústria farmacèutica.

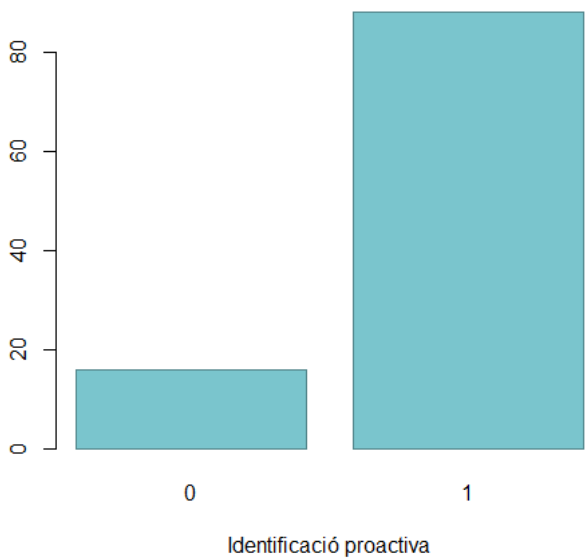


Figura 19. Identificació proactiva

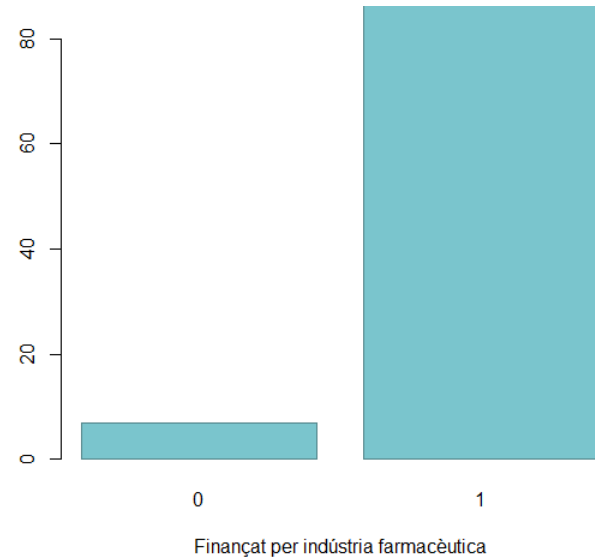


Figura 20. Finançat per indústria farmacèutica

A continuació es representa la data de publicació a la Figura 21, s'han recollit dades d'estudis des del 1996 fins al 2020. Els anys amb més estudis realitzats són 2008, 2009 i 2020.

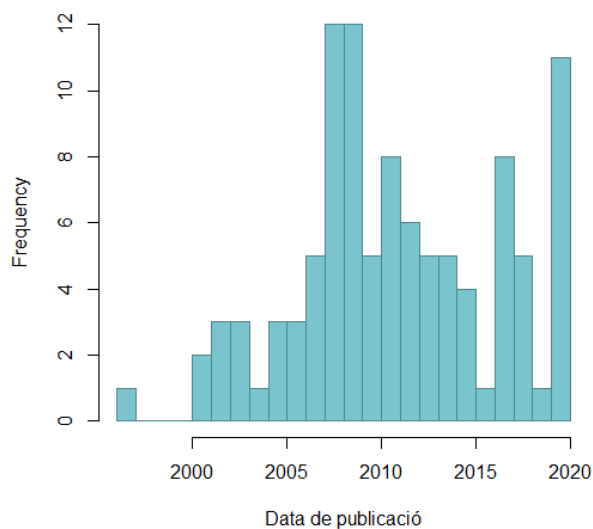


Figura 21. Data de publicació

Per acabar l'anàlisi, les dues covariables que s'observen a les Figures 22 i 23 mostren que la majoria dels estudis estan realitzats als Estats Units i que el 70% tenen un baix risc de biaix segons el criteri de Cochrane.

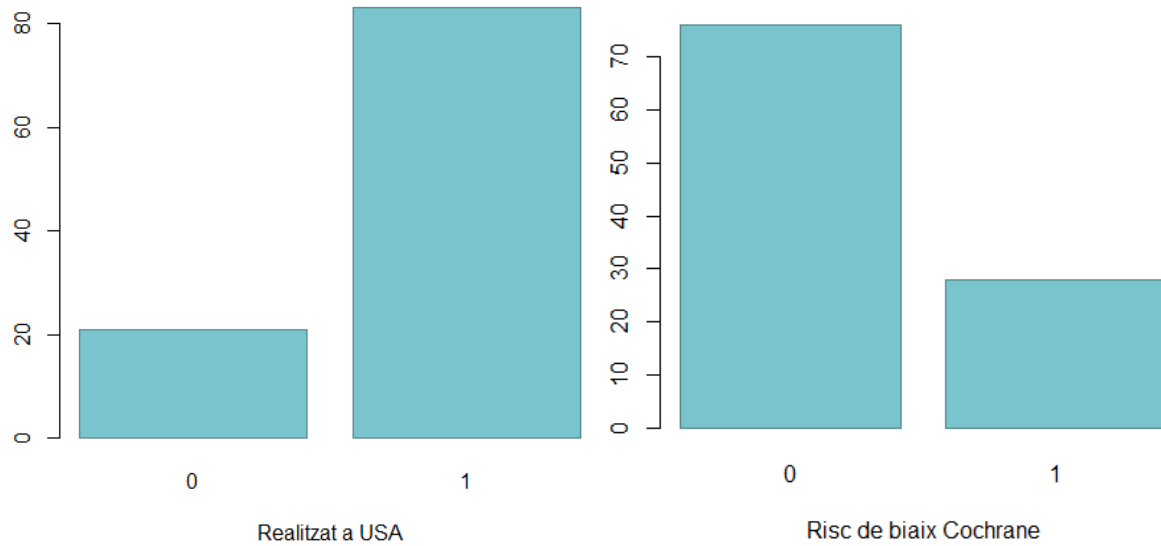


Figura 22. Realitzat a USA

Figura 23. Risc de biaix de Cochrane

## 5. APLICACIÓ PRÀCTICA

L'aplicació pràctica consisteix en dues etapes: una primera etapa de preparació de dades per poder utilitzar el mètode MetaForest per predir l'efecte nocebo. I una segona etapa on es construeix el model de predicció. A la Figura 24 s'observen els passos a seguir separats en les dues etapes mencionades.

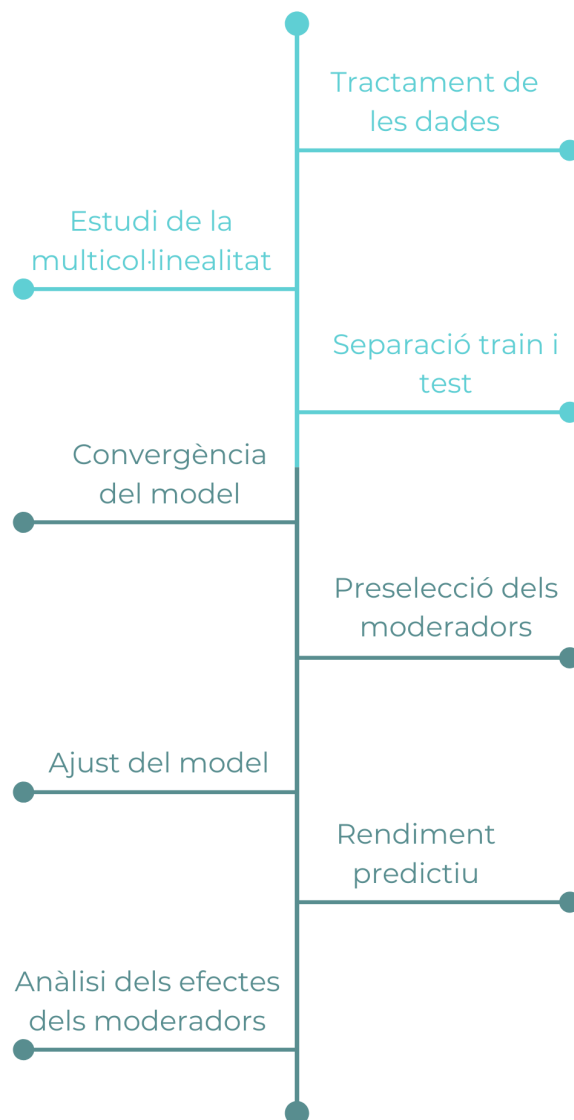


Figura 24. Diagrama del procés

La primera etapa s'inicia realitzant un tractament de les dades per tal que siguin vàlides per a l'estudi. Les covariables amb una mancança de més del 50% de dades se suprimeixen de l'estudi. A la resta de covariables que no estan completes s'imputen les dades que falten.

A continuació, amb el 100% de les dades definides, s'estudia la multicol·linealitat utilitzant el factor d'inflació de la variació generalitzat (Fox and Monette, 1992). Cal que cap covariable tingui multicol·linealitat per poder aplicar MetaForest.

Per tal de realitzar l'estudi es divideixen les dades en dos grups, el grup d'entrenament que inclou el 70% de la mostra i el grup de prova amb el 30% restant. El primer s'utilitza per entrenar el model i el segon per comparar els resultats i determinar la fiabilitat per determinar la resposta nocebo.

En la segona etapa, per a la construcció del model de predicció mitjançant MetaForest s'usa la metodologia descrita per Van Lissa (Van Lissa, 2018).

En primer lloc és important comprovar si el model convergeix, mitjançant l'estabilització de la mitjana acumulada al quadrat de l'error de predicció *out-of-bag* en funció del nombre d'arbres del model.

Es troba el nombre d'arbres amb els quals el model convergeix. A continuació s'aplica la preselecció de moderadors amb aquest nombre d'arbres.

Tot seguit s'ajusta el model mitjançant el paquet de R CARET (Kuhn, 2008), un conjunt de funcions que tracten de simplificar el procés per a la creació de models predictius proporcionant un flux de treball uniforme per a qualsevol tasca d'aprenentatge automàtic.

Com a paràmetres d'ajust es consideren els tres tipus de pesos (uniformes, fixes i aleatoris), el nombre de variables candidates a cada divisió de l'arbre (de 2 a 10) i la mida mínima del grup posterior (de 2 a 10).

Com a model final se selecciona el model amb un valor de l'arrel de l'error quadràtic mitjà de predicció (RMSE) més baix, basat en una validació creuada de k-folds. És un procés iteratiu



que consisteix a dividir les dades en  $k$  grups de la mateixa mida de manera aleatòria. S'utilitzen  $k-1$  grups per entrenar el model i el grup restant per a validar-lo. Aquest procés es repeteix  $k$  vegades, canviant el grup de validació a cada iteració. Es generen  $k$  estimacions de l'error i la seva mitjana s'utilitza com a estimació final. Les mides dels efectes del mateix estudi sempre s'inclouen a la mateixa *fold* per tenir en compte la dependència entre les dades. Cal tenir en compte que el nombre de *folds* no pot ser més elevat que el nombre de clústers i que si el nombre de clústers és molt baix, el nombre de *folds* serà el nombre de clústers.

Un cop obtingut el millor model pel conjunt d'entrenament, es comprova amb el conjunt de prova per tal de saber quin és el seu rendiment predictiu.

Per finalitzar, es procedeix a aplicar el model a tot el conjunt de dades i s'elabora l'anàlisi dels efectes dels moderadors, examinant la importància de les variables i les gràfiques de dependència parcial.

## 5.1. Tractament de les dades

En primer lloc es realitza el tractament de les dades. Es parteix de la base de dades Minerva (Minerva, 2021), d'on s'extreuen els estudis realitzats amb TDAH. S'imputen les dades de les covariables incompletes, excepte en el cas que hi hagi més d'un 50% de dades perdudes, aleshores es descarta la covariable.

A continuació, s'importa la base de dades al projecte de R, es transformen les covariables necessàries per poder implementar l'algoritme i es codifiquen les covariables com a moderadors dins del projecte.

## 5.2. Estudi de la multicol·linealitat

La multicol·linealitat és el problema que sorgeix de l'alta correlació entre les variables explicatives del model. Cal que cap covariable tingui multicol·linealitat per poder aplicar MetaForest.

L'estudi de la multicol·linealitat es realitza mitjançant el factor d'inflació de la variació generalitzat, definit amb l'Equació 1 que agafa valors entre 1 i  $\infty$ :

$$VIF = \frac{1}{1-R_i^2} \quad (\text{Eq.1})$$

$R_i^2$  : coeficient de determinació de la regressió auxiliar de la  $i$  variable independent sobre la resta de variables

El VIF mesura l'efecte combinat que tenen les dependències entre les variables sobre la variància de cada terme del model. Si un o més VIF tenen valors per sobre de 5 indica multicol·linealitat greu i, si el valor està per sobre de 10, indica que la multicol·linealitat és molt greu.

Amb els valors de la Figura 25 s'observa una multicol·linealitat moderada amb un VIF superior a 1, però inferior a 4. Les variables més correlacionades amb la resta són la mitjana d'edat (*mean\_age*) i el percentatge d'homes (*men\_1*).

Tolerance and Variance Inflation Factor			
	Variables	Tolerance	VIF
1	x_mean_age_1	0.2563684	3.900636
2	x_men_1	0.3150015	3.174588
3	x_white_1_imputat	0.6057480	1.650851
4	x_mean_adhd_baseline_Smax_imputat	0.4638035	2.156085
5	x_naive_an_crit_incl_imputat	0.6575075	1.520895
6	x_Stimulant_investigated	0.4350295	2.298695
7	x_Fixed_dosification	0.4796015	2.085064
8	x_length_treat	0.3951847	2.530462
9	x_psychother_c	0.3599251	2.778356
10	x_Approved_ADHD	0.4114590	2.430376
11	x_num_centers_imputat	0.3944758	2.535010
12	x_Pbo_lead_in_imputat	0.5582687	1.791252
13	x_Prob_Pbo	0.3990842	2.505737
14	x_parall_dis	0.5947371	1.681415
15	x_comorb_incl_crit	0.5553242	1.800750
16	x_Proactive_AE	0.5200612	1.922851
17	x_Pharm_Ind_Main	0.4038988	2.475868
18	x_Publication_dateNum	0.4202945	2.379284
19	x_USA	0.5760074	1.736089
20	x_High_RoB	0.6243857	1.601574

Figura 25. Factor d'inflació de la variació

### 5.3. Separació train i test

Per tal de generar un bon model, les dades es divideixen en dos grups, el grup d'entrenament i el de prova. Es decideix dividir els grups en 70% i 30%. Aquesta divisió s'utilitza per poder generar el model amb el grup d'entrenament i llavors poder valorar el seu rendiment predictiu a partir del grup de prova.

Cal que el conjunt d'entrenament sigui prou gran per generar resultats significatius i que sigui representatiu de tot el conjunt de dades. Per altra banda, és molt important que cap de les dades del grup de prova estigui inclosa al grup d'entrenament, ja que els resultats serien més positius del que realment haurien de ser.

### 5.4. Convergència del model

S'efectua l'anàlisi de la convergència del model generat pel MetaForest mitjançant el càlcul de l'error quadràtic mig (MSE Mean Squared Error), que valora la qualitat del model, en funció del nombre d'arbres. Quan el MSE s'estabilitza, el model ha convergit i es troba el punt on, amb el mínim nombre d'arbres, el model té la millor qualitat possible.

A la Figura 26 s'observa que el model convergeix aproximadament als 2000 arbres, és el nombre que s'utilitzarà en anàlisis posteriors per a accelerar el procés computacional.

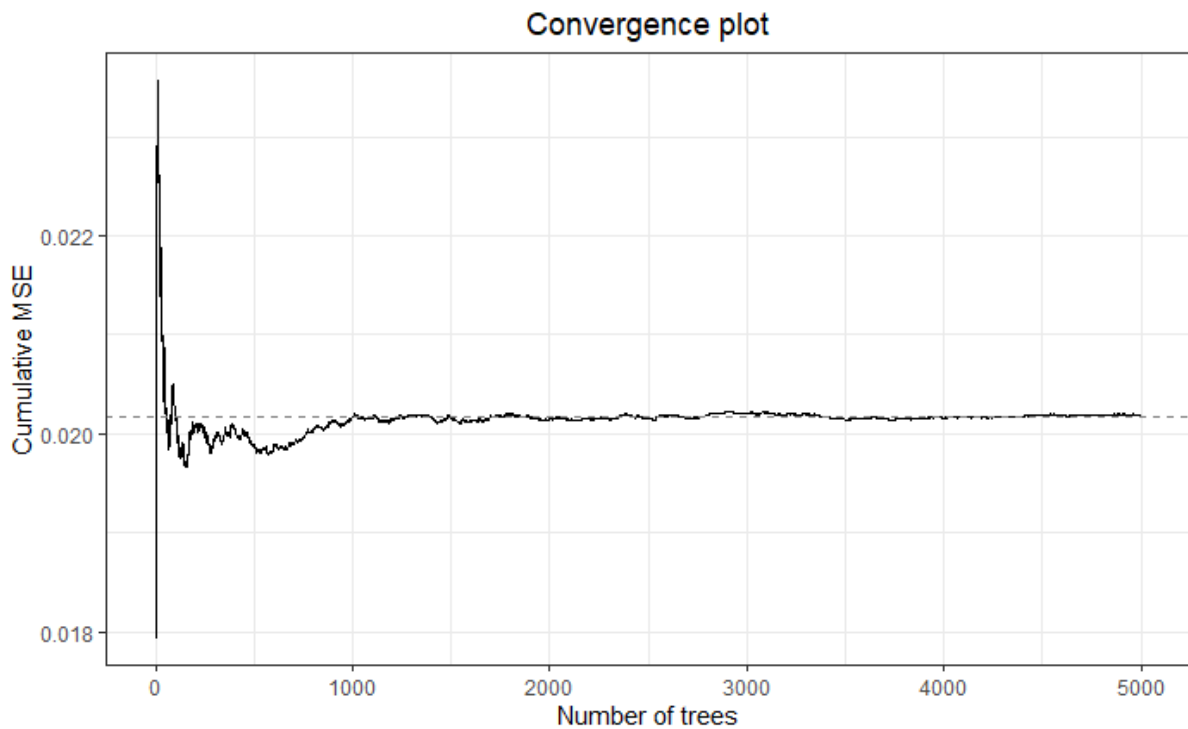


Figura 26. Gràfica de convergència del conjunt de dades d'entrenament

## 5.5. Preselecció de moderadors

En un model amb pocs estudis, la importància de les variables pot canviar cada vegada que s'executa de nou l'anàlisi a causa de l'error de Monte Carlo, introduït per diversos aspectes aleatoris emprats. A conseqüència d'aquest fet, es replica l'anàlisi per tal de poder detectar els moderadors que tenen una importància negativa en la majoria de repeticions i no basar-se únicament en la primera.

La preselecció de moderadors, es realitza mitjançant la funció *preselect*. Aquesta aplica diversos algoritmes per a la selecció de moderadors d'un objecte. Cal definir el nombre de replicacions, en aquest cas s'utilitza el valor per defecte (100).

Hi ha tres possibles algoritmes a aplicar: *replicate*, *recursive* i *bootstrap*. El primer simplement replica l'anàlisi, es permet l'accés al conjunt de dades complet, però els arbres de decisió es cultiven en diferents mostres d'arrencada en cada rèplica, variant l'error de Monte Carlo.

L'algoritme *recursive* comença amb tots els moderadors, va eliminant el moderador amb importància més negativa i s'executa l'anàlisi un altre cop. Es repeteix fins a obtenir un conjunt de moderadors únicament amb importància positiva o fins a eliminar-los tots. La importància de cada moderador prové de la proporció de models que contenen cada moderador.

Per últim, l'algoritme *bootstrap* elabora l'anàlisi en una submostra diferent del conjunt en cada rèplica.

A continuació s'observa la representació gràfica de la importància de les variables a la Figura 27 utilitzant l'algoritme *recursive*, es decideix utilitzar aquest algoritme per eliminar els moderadors que no aportin valor a la predicció.

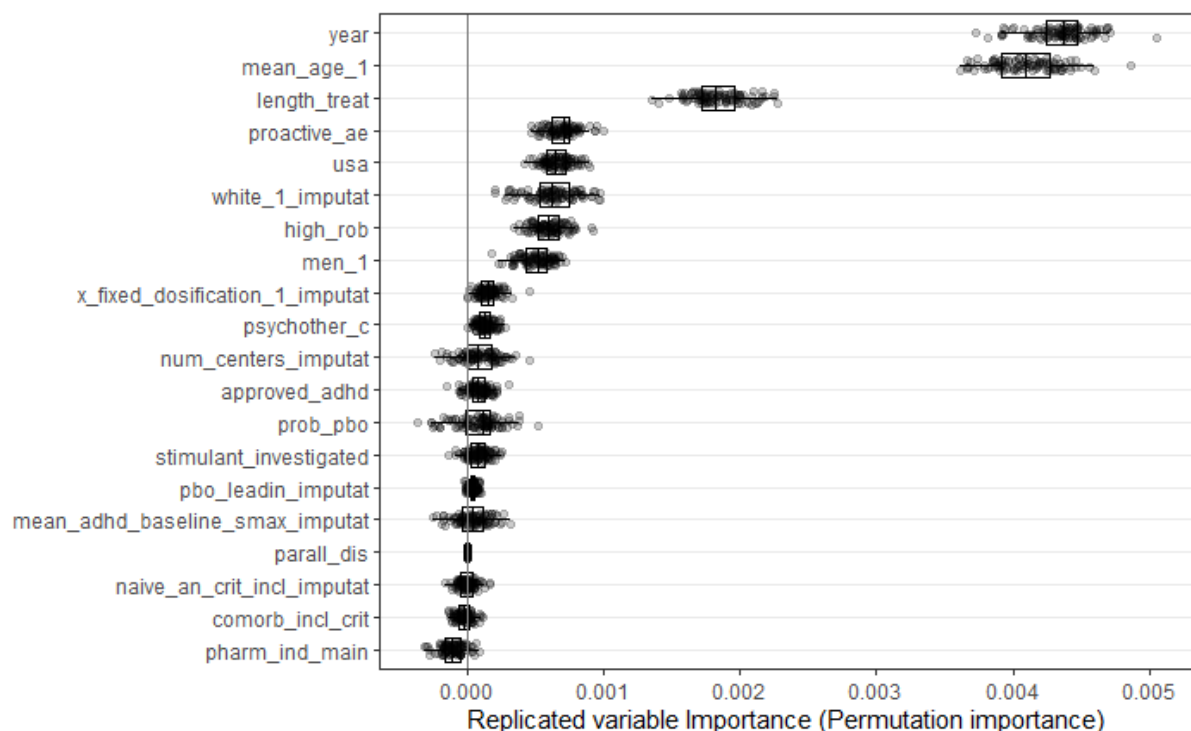


Figura 27. Importància de les variables del conjunt d'entrenament

Els valors de la Figura 27 reflecteixen la contribució de cada moderador al poder predictiu del model final. La importància de les variables s'estima permutant a l'atzar els valors d'un moderador, anul·lant així qualsevol relació amb el resultat, i observant com varia el rendiment del model final. Si el rendiment baixa molt, el moderador es considera important.

Poden haver-hi valors negatius quan un moderador pràcticament no afecta el resultat i en barrejar-lo aleatòriament es reforça la seva relació amb el model final. Aquests poden eliminar-se. En el cas d'aquest estudi, els moderadors que se suprimeixen són *num\_centers\_imputat*, *aproved\_adhd*, *prob\_pbo*, *stimulant\_investigated*, *pharm\_ind\_main*, *mean\_adhd\_baseline\_smax\_imputat*, *pbo\_lead\_in\_imputat*, *comorb\_incl\_crit*, *parall\_dis*, *naive\_an\_crit\_incl\_imputat*. S'exclouen utilitzant la funció *preselect\_vars*, el criteri emprat és eliminar tots els moderadors que no tinguin una importància positiva en, almenys, el 95% de les anàlisis.

Per tant, es pot extreure d'aquest pas que, el nombre de centres, l'estat legal del medicament, la probabilitat de rebre placebo, el tipus de fàrmac, si l'estudi el subvenciona la indústria farmacèutica, la gravetat del trastorn, realitzar un estudi amb grup paral·lel, els tractaments farmacològics previs, la comorbiditat i la fase de selecció prèvia amb placebo no afecten l'aparició d'efecte nocebo.

## 5.6. Ajust del model

A continuació s'ajusta el model utilitzant el paquet de R CARET, que ofereix un flux de treball uniforme per a qualsevol tasca d'aprenentatge automàtic. La funció *ModelInfo\_mf()* indica com ajustar l'anàlisi MetaForest.

Com en molts altres algoritmes d'aprenentatge automàtic, hi ha una sèrie de paràmetres d'ajust que poden influir en els resultats.

En primer lloc, el nombre de variables candidates considerades en cada divisió (2 a 10). En segon lloc, el nombre mínim de casos que han de romandre dins del grup posterior a la divisió de cada arbre (2 a 10). Aquests dos ja existeixen al Random Forest, però amb MetaForest s'introdueix un tercer paràmetre, el tipus de pes, que pot ser uniforme, fixat o aleatori.

Els valors òptims d'aquests paràmetres s'obtenen a partir de la validació creuada de *k-folds* (Hastie et al., 2009). En el cas d'aquest estudi es consideren *10-folds*. Consisteix a dividir el

conjunt de dades en tantes parts com *folds* s'indiquin i realitzar prediccions per a cada una d'aquestes, a partir d'un model creat amb la resta de divisions.

Es realitzen totes les combinacions possibles de paràmetres d'ajust fins a trobar la combinació amb un valor de RMSE més baix.

## 5.7. Rendiment predictiu

L'estimació del rendiment predictiu del model s'obté mitjançant dos indicadors ja explicats en apartats anteriors,  $R^2_{oob}$  i  $R^2_{cv}$ . També es realitza el test amb les dades del conjunt de prova per trobar  $R^2_{test}$ .

Abans de seleccionar els paràmetres finals del model, es duen a terme diverses iteracions de l'algoritme modificant els estudis inclosos en el conjunt d'entrenament i de prova aleatòriament, els resultats d'aquestes proves es troben a l'annex A.

No hi ha moltes variacions entre els models obtinguts, el pes es manté uniforme en tots ells, el nombre de variables candidates varia entre 2 i 3 i el nombre mínim de casos dins el grup posterior varia entre 2 i 4. El rendiment predictiu oob és similar en tots els models menys un, que té un rendiment predictiu oob molt alt, però sobre el conjunt test molt baix, pot ser degut al fet que els estudis dins del grup d'entrenament siguin molt similars entre ells i diferents dels del conjunt de prova. Es procedeix amb el model amb la RMSE més baixa (0.1775).

El resultat de la validació creuada determina que els paràmetres òptims són:

- nombre de variables candidates: 2
- nombre mínim de casos dins el grup posterior: 2
- tipus de pes: uniforme

El model obtingut té els següents valors:

$$R^2_{oob} = 0,3477$$

$$R^2_{cv} = 0,1527$$

$$RMSE = 0,1775$$

Una  $R^2_{oob}$  o  $R^2_{cv}$  negativa seria senyal d'*overfitting*. Atès que són positives, aquestes indiquen la qualitat de la predicció del model de la mida de l'efecte als nous estudis.

Les dades obtingudes del test amb el conjunt de prova són:

$$R^2_{test} = 0,2671$$

$$MSE = 0,0273$$

$$\text{Corrrelació}_{\text{observat/predit}} = 0,5528$$

El valor del coeficient  $R^2_{test}$  és baix, el model no té un gran rendiment predictiu, però és habitual trobar valors per sota de 0.5 en estudis que intenten explicar el comportament humà, és més difícil de predir que els processos físics.

Tot seguit s'analitza la convergència del model final, com es pot observar a la Figura 28, el model convergeix amb un nombre inferior d'arbres en tenir més valors.

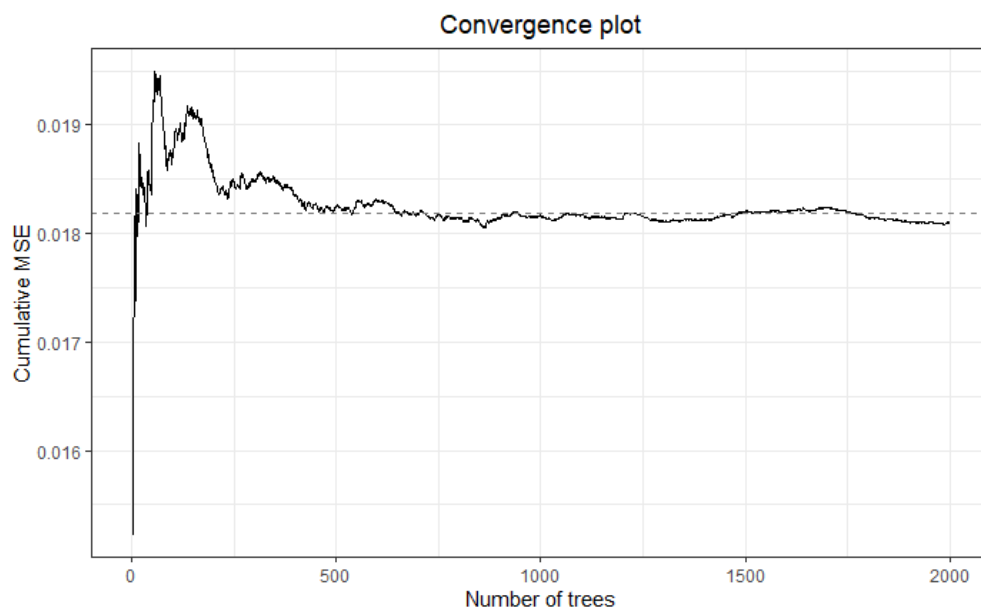


Figura 28. Gràfica de convergència de tot el conjunt de dades



## 5.8. Anàlisi dels efectes dels moderadors

Finalment es realitza l'anàlisi dels efectes dels moderadors examinant la importància de les variables (Figura 29) i les gràfiques de dependència parcial per tota la mostra (Figura 30).

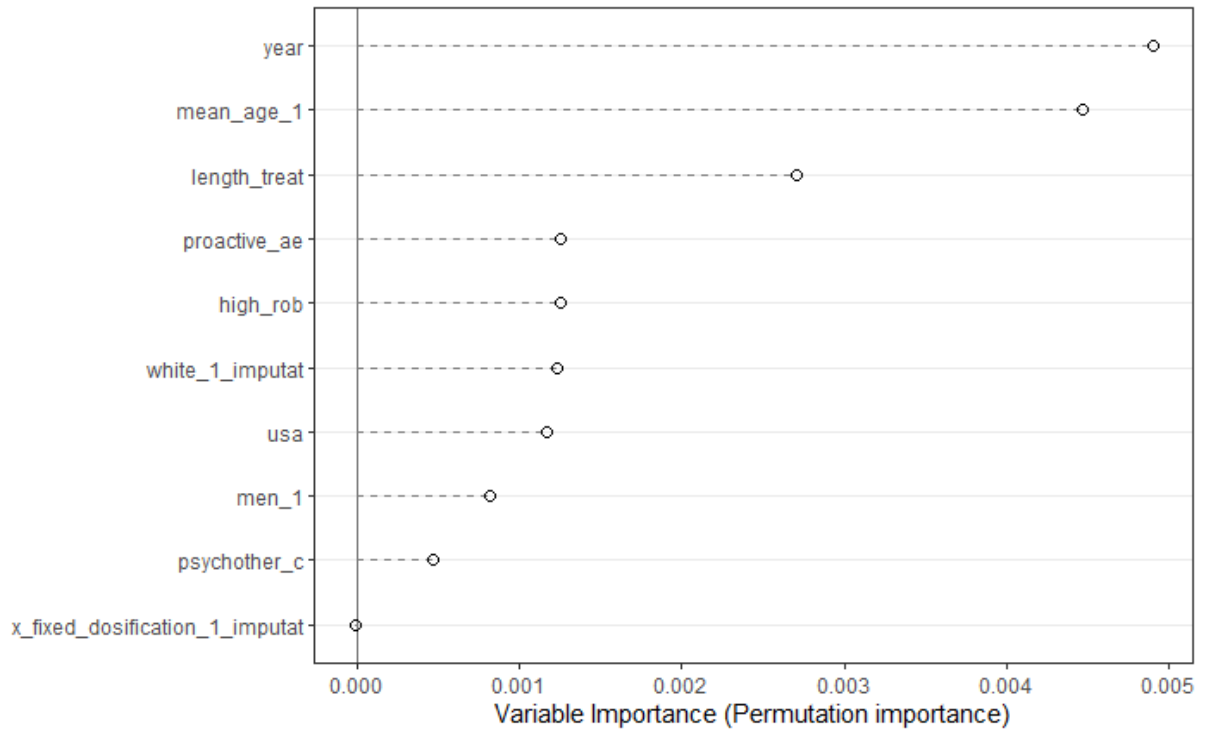


Figura 29. Importància de les variables de tot el conjunt de dades

La importància, com ja s'ha vist anteriorment, segueix amb valors molt baixos. Es dedueix que el seu efecte en la predicció és molt baix. A més, com es veu en les gràfiques de dependència parcial, els moderadors amb més importància no varien molt la mida de l'efecte.

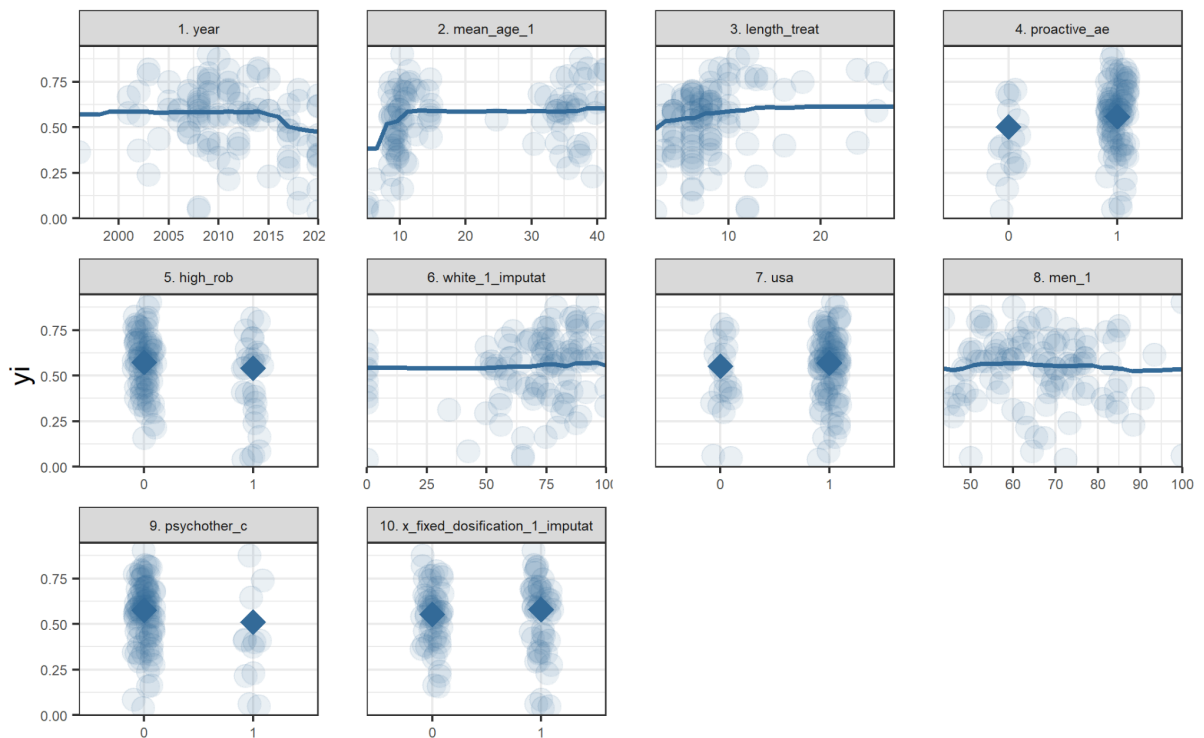


Figura 30. Gràfiques de dependència parcial

No es pot extreure molta informació d'aquestes gràfiques. La mitjana d'edat té un augment en la mida de l'efecte fins als 12 anys aproximadament, a partir d'aquest punt l'augment és gairebé imperceptible. En canvi, si l'any de realització de l'estudi és més proper a l'actual, la mida de l'efecte disminueix. També s'observa que, si la identificació dels símptomes és proactiva, la mida de l'efecte augmenta. La durada del tractament també augmenta la mida de l'efecte, però cal tenir en compte que la majoria d'estudis tenen una durada inferior a 10 dies.

A la Figura 31 s'analitza si el comportament afecta positivament o negativament a la mida de l'efecte.

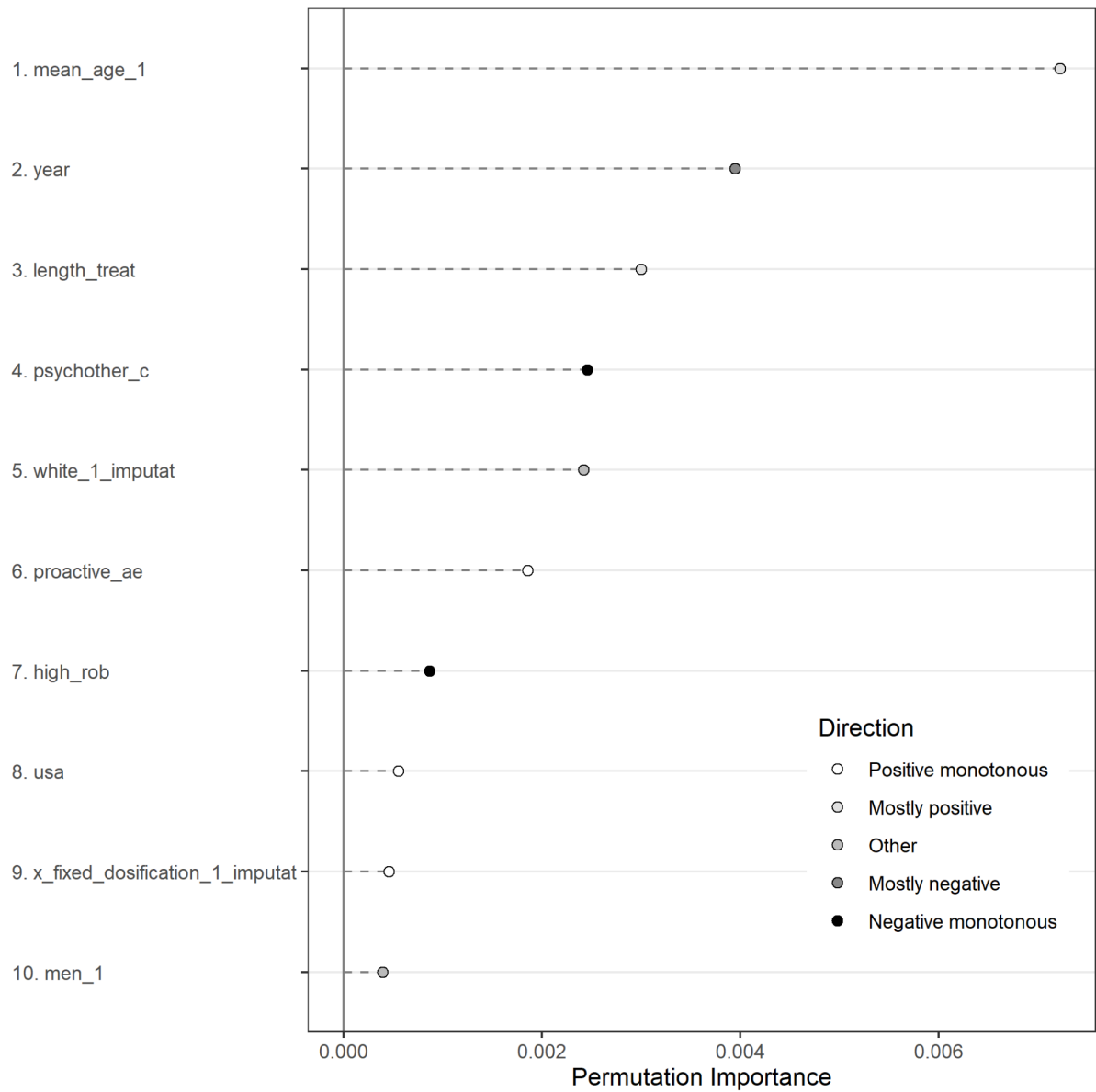


Figura 31. Comportament dels moderadors sobre la mida de l'efecte

## 6. RESUM DEL PRESSUPOST

El tercer document d'aquest projecte, el Pressupost, indica els costos del material utilitzat, el cost associat a aquest i les hores de treball. L'import total del projecte és de 19662,69 € i es pot veure desglossat en les diferents parts del projecte a la Taula 1.

Descripció	Import (€)
Material i costos associats	850,16
Hores de treball	15400
Base Imposable	16250,16
21% IVA	3412,53
Import Total	19662,69

Taula 1. Pressupost

## 7. CONCLUSIONS

L'estudi de l'efecte nocebo en pacients amb TDAH conclou amb la detecció de les possibles causes de la variabilitat de la resposta al nocebo entre els assaigs clínics analitzats. Tot i que la mesura d'importància de les variables indica que no tenen uns efectes molt grans sobre el resultat, les variables més importants són: la mitjana d'edat, l'any de publicació, la durada del tractament i la proactivitat.

Malauradament els resultats de les prediccions del mètode MetaForest no són molt satisfactoris, ja que el rendiment del model és baix, per sota del 50%. Aquest comportament és normal en estudis del camp de la medicina, ja que el comportament humà és imprevisible.

En un futur es podria estudiar la implementació d'altres algoritmes per poder arribar a un rendiment predictiu més elevat, com ara bé els algoritmes genètics. Per altra banda, també milloraria els resultats ampliar la base de dades per tal de tenir més informació per a la realització de les prediccions.

Mireia Porta Regué

Girona, 10 de juny de 2021

## 8. RELACIÓ DE DOCUMENTS

El conjunt de dos documents que formen aquest projecte són:

1. Memòria
2. Pressupost

## 9. BIBLIOGRAFIA

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-V), 5th edn. Washington DC: American Psychiatric Association; 2013.

Borenstein, M., Hedges, L. V., Higgins, J. P. T., & Rothstein, H. R. (2009). Introduction to meta-analysis. Chichester: John Wiley & Sons.

Breiman, L. (2001). Random forests. *Machine Learning*, 45(1), 5–32.

Brownlee, J. A Gentle Introduction to k-fold Cross-Validation. *Machine Learning Mastery*. (<https://machinelearningmastery.com/k-fold-cross-validation/> , 17 d'abril de 2021)

Castells X, Saez M, Barcheni M, Cunill R, Serrano D, López B, van Lissa C. Placebo response and its predictors in Attention Deficit Hyperactivity Disorder: a meta-analysis and comparison of meta-regression and MetaForest. *Int J Clin Neuropsychopharmacol* (in press) 2021.

Catalá-López F, Peiró S, Ridao M, Sanfélix-Gimeno G, Gènova-Maleras R, Catalá MA. Prevalence of attention deficit hyperactivity disorder among children and adolescents in Spain: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *BMC Psychiatry* 2012;12:168.

CRAN r-project. Meta-Analysis Package for R. (<https://cran.r-project.org/web/packages/metafor/metafor.pdf>, 1 de març de 2021)

Faraone S V, Biederman J, Mick E. The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med* 2006;36:159–65.

Fox, John, and Georges Monette. "Generalized collinearity diagnostics." *Journal of the American Statistical Association*, vol. 87, no. 417, 1992, p. 178+. Accessed 30 May 2021.

Frost, J. How To Interpret R-squared in Regression Analysis. Statistics By Jim. (<https://statisticsbyjim.com/regression/interpret-r-squared-regression/> , 15 de maig de 2021)

Glass, G.V. (1976) Primary, Secondary, and Meta-Analysis of Research. Educational Researcher, 5, 3-8.

Hastie, T., Tibshirani, R., & Friedman, J. (2009). The elements of statistical learning: Data mining, inference, and prediction. Berlin: Springer.

Khan A, Fahl Mar K, Brown WA (2017) Does the increasing placebo response impact outcomes

Kuhn, M. (2008). Building predictive models in R using the caret package. Journal of Statistical Software, Articles, 28(5), 1–26.

Lange KW, Reichl S, Lange KM, Tucha L, Tucha O. The history of attention deficit hyperactivity disorder. Atten Defic Hyperact Disord 2010;2:241–55.

Pilco, V. i Avalos, F. Proyecto 3er Parcial. RPubs. (<https://rpubs.com/Avalos42/randomforest> , 20 de febrer de 2021)

RDocumentation. cor: Correlation, Variance and Covariance (Matrices). (<https://www.rdocumentation.org/packages/stats/versions/3.6.2/topics/cor> , 23 d'abril de 2021)

Scikit learn. Permutation feature importance. ([https://scikit-learn.org/stable/modules/permutation\\_importance.html](https://scikit-learn.org/stable/modules/permutation_importance.html) , 10 de maig de 2021)

Simon V, Czobor P, Balint S, Meszaros A, Bitter I. Prevalence and correlates of adult Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: meta-analysis. Br J Psychiatry 2009;194:204–11.

Thomas R, Mitchell GK, Batstra L. Attention-deficit/hyperactivity disorder: are we helping or harming? Br Med Journal 2013;347:f6172.



Thomas R, Sanders S, Doust J, Beller E, Glasziou P. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2015;135:e994-1001.

Universidad de Santiago de Compostela. Minerva.

(<https://minerva.usc.es/xmlui/?locale-attribute=es> , 20 de febrer de 2021)

Van Lissa, C. J. (2017). MetaForest: Exploring heterogeneity in meta-analysis using random forests. Open Science Framework. doi:10.17605/OSF.IO/KHJGB.

Van Lissa, C. J. (2018). MetaForest: exploring heterogeneity in meta-analysis using random forests (version 0.1.2) [R-package]. Retrieved from <https://CRAN.R-project.org/package=MetaForest>

YIU, T. Understanding Random Forest. Towards data science.

(<https://towardsdatascience.com/understanding-random-forest-58381e0602d2> , 20 de febrer de 2021)

## 10. GLOSSARI

IA: Intel·ligència Artificial

MSE: *Mean Squared Error*. Error quadràtic mitjà.

RMSE: *Root Mean Square Error*. Arrel de l'error quadràtic mitjà.

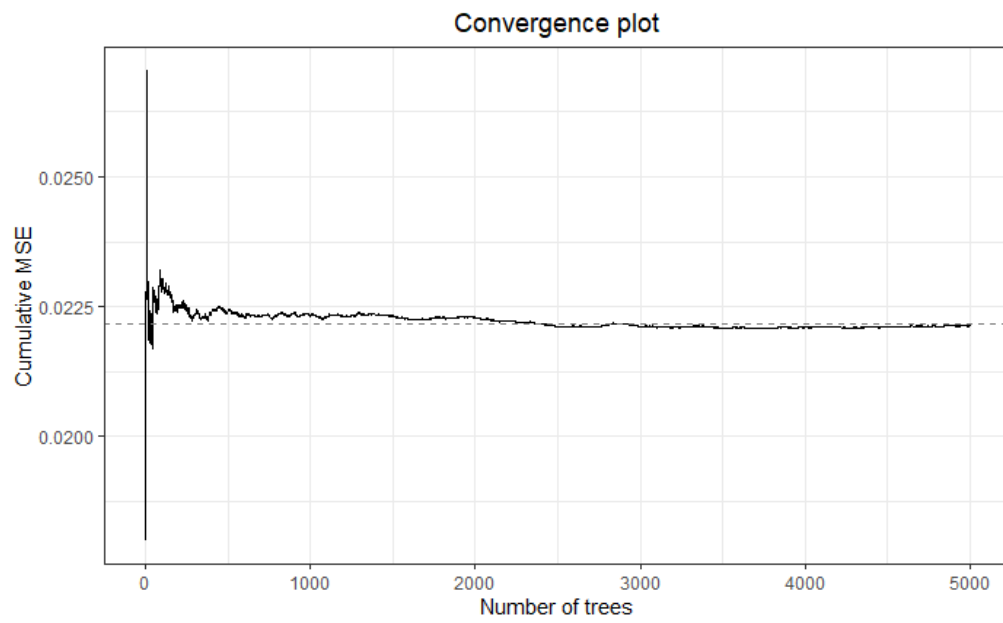
TDAH: Trastorn per Dèficit d'Atenció amb Hiperactivitat

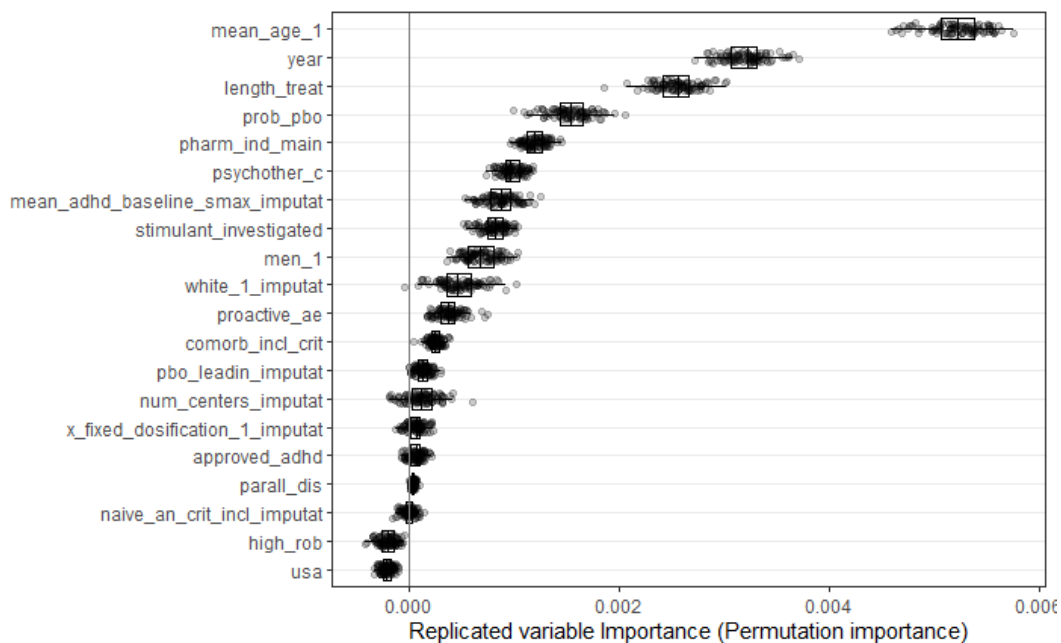
VIF: *Variance Inflation Factor*. Factor d'Inflació de la Variància

# A. PROVES

## A.1 Prova 1

(seed 1234)





```

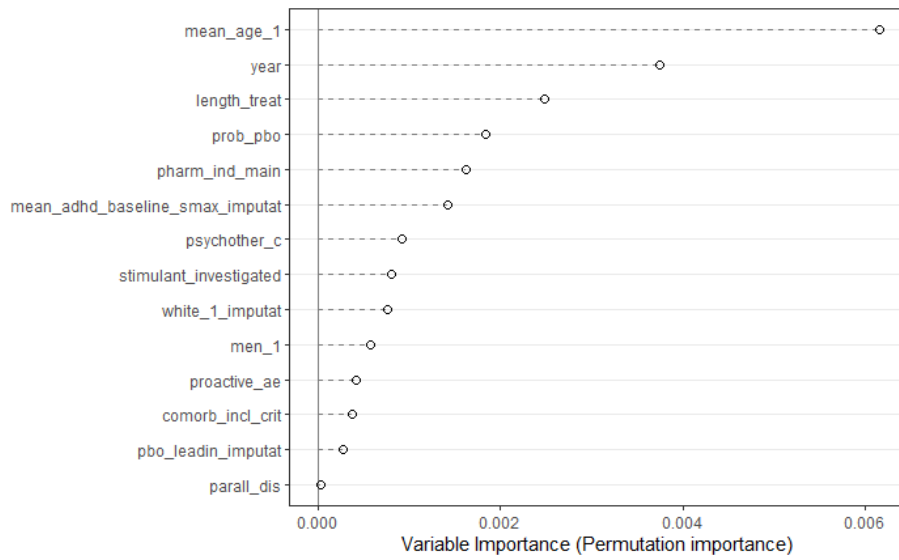
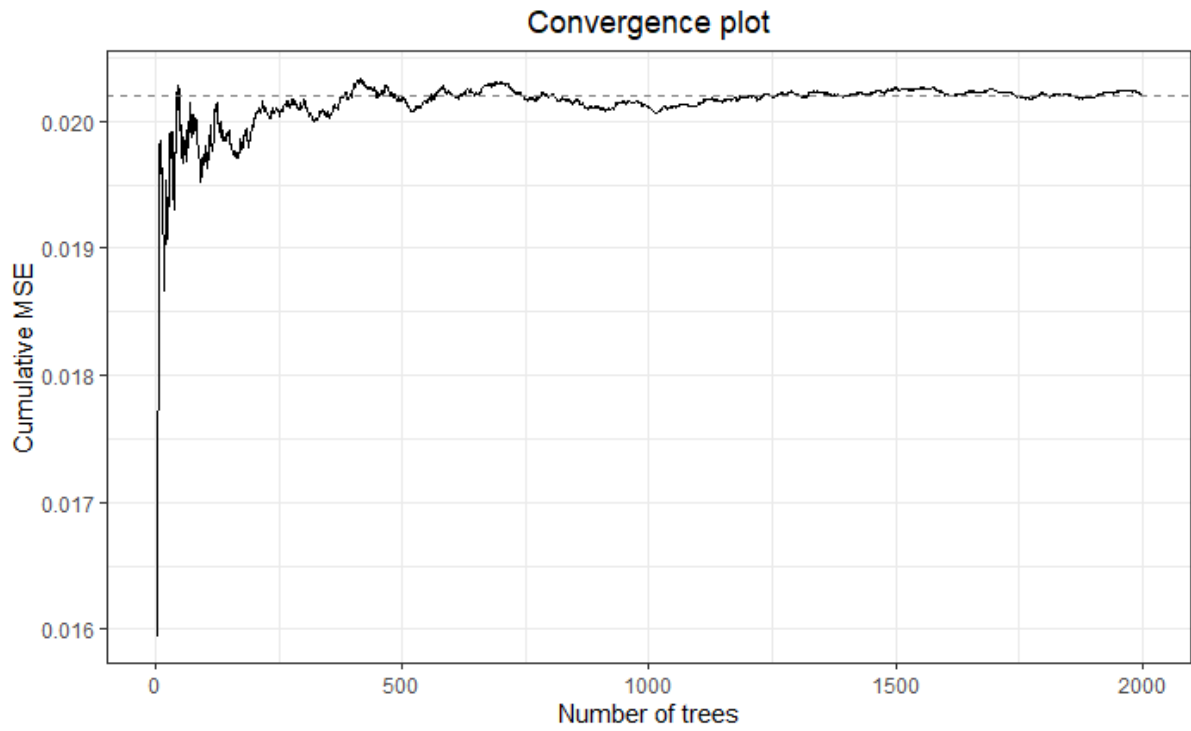
best | 1 obs. of 3 variables
-----|-----
$ whichweights : chr "uniform"
$ mtry         : int 3
$ min.node.size: int 3
    
```

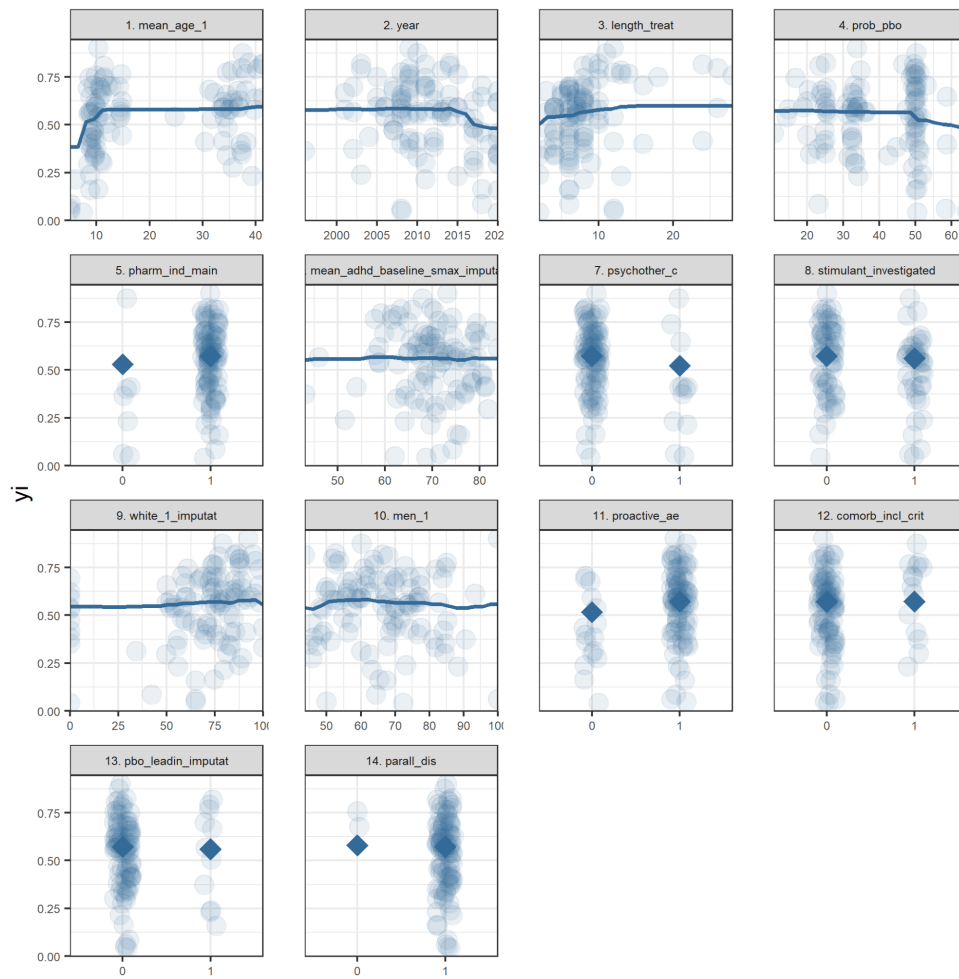
$$R^2_{cv} = 0,1103$$

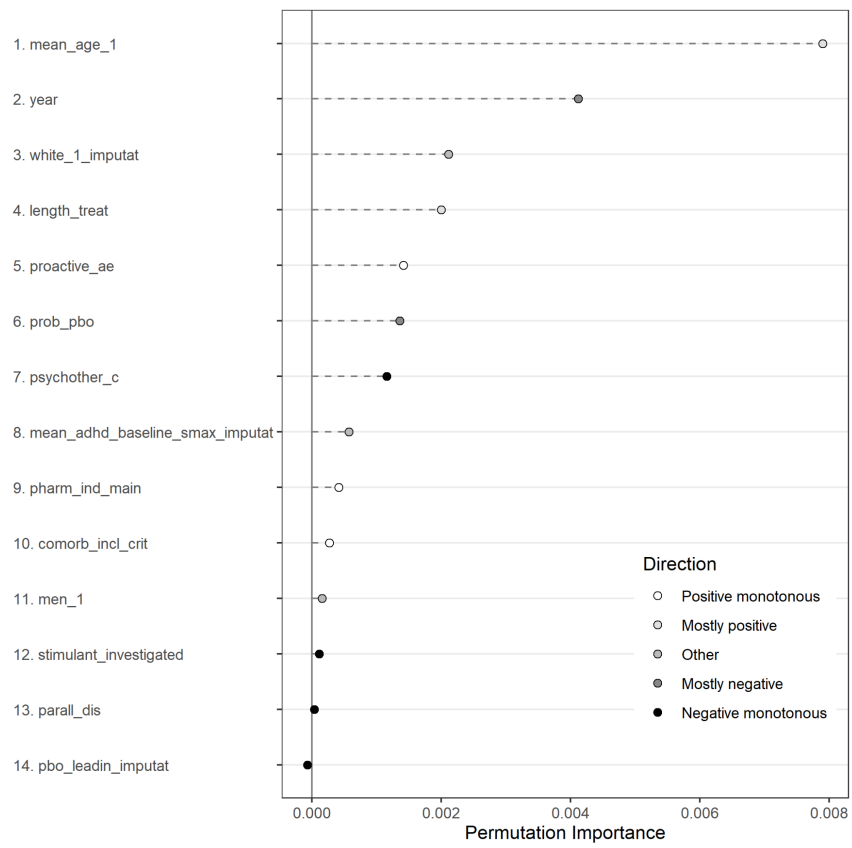
$$R^2_{oob} = 0,3094$$

$$RMSE = 0,1856$$

r2	mse	r_actual_pred
0.33945941	0.02192844	0.61162585

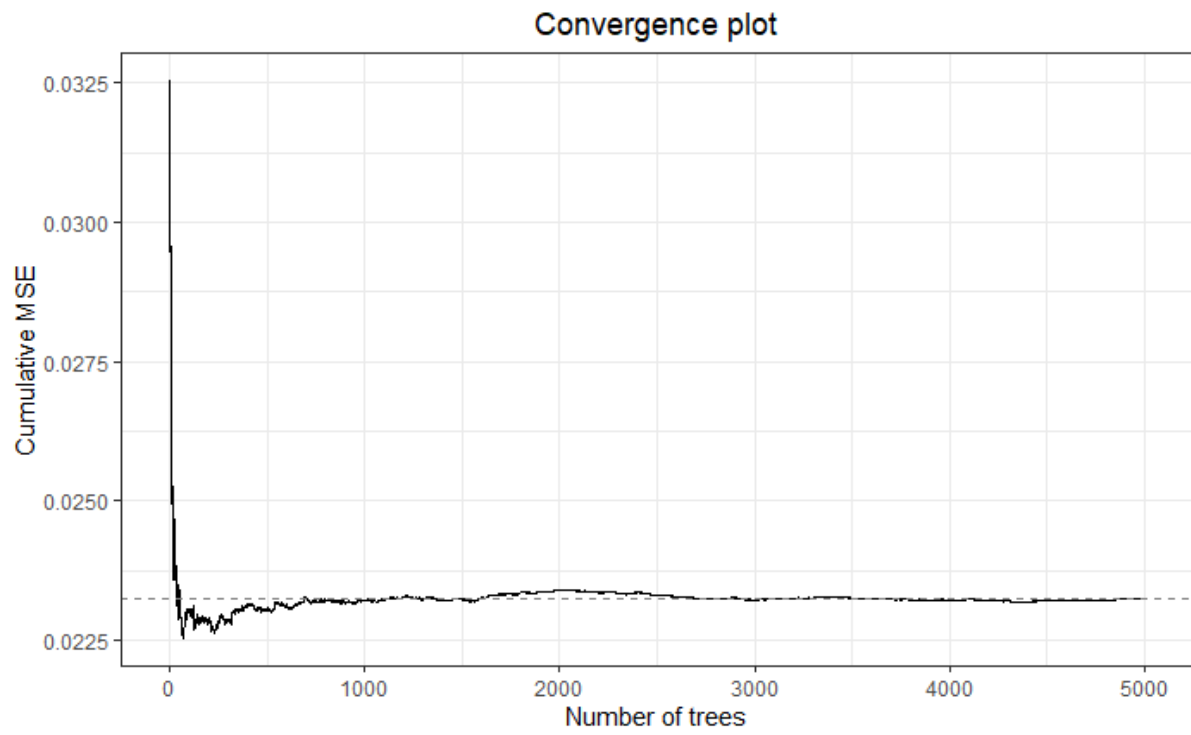




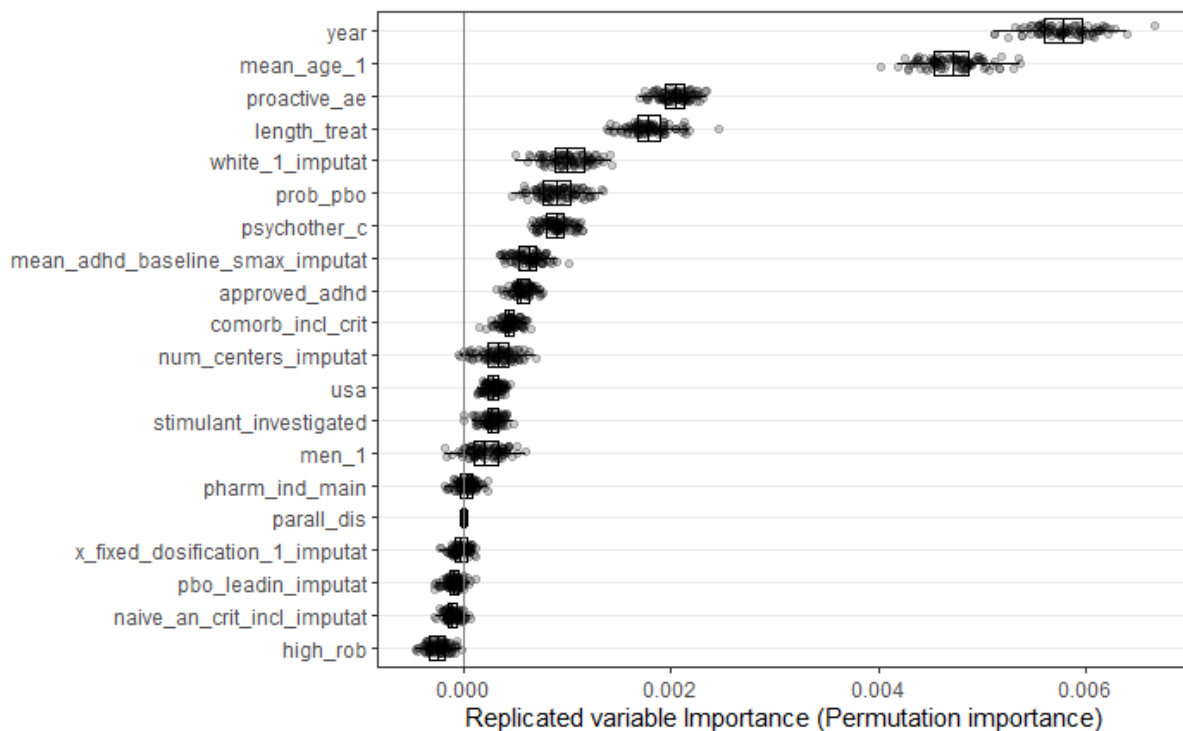


## A.2 Prova 2

(seed 5678)







```

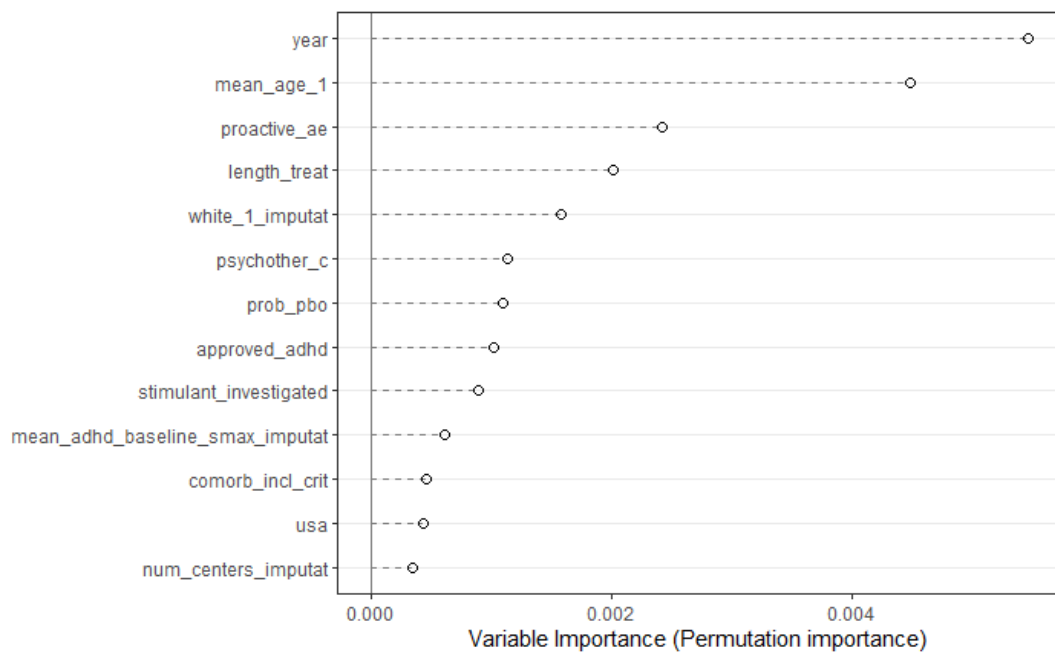
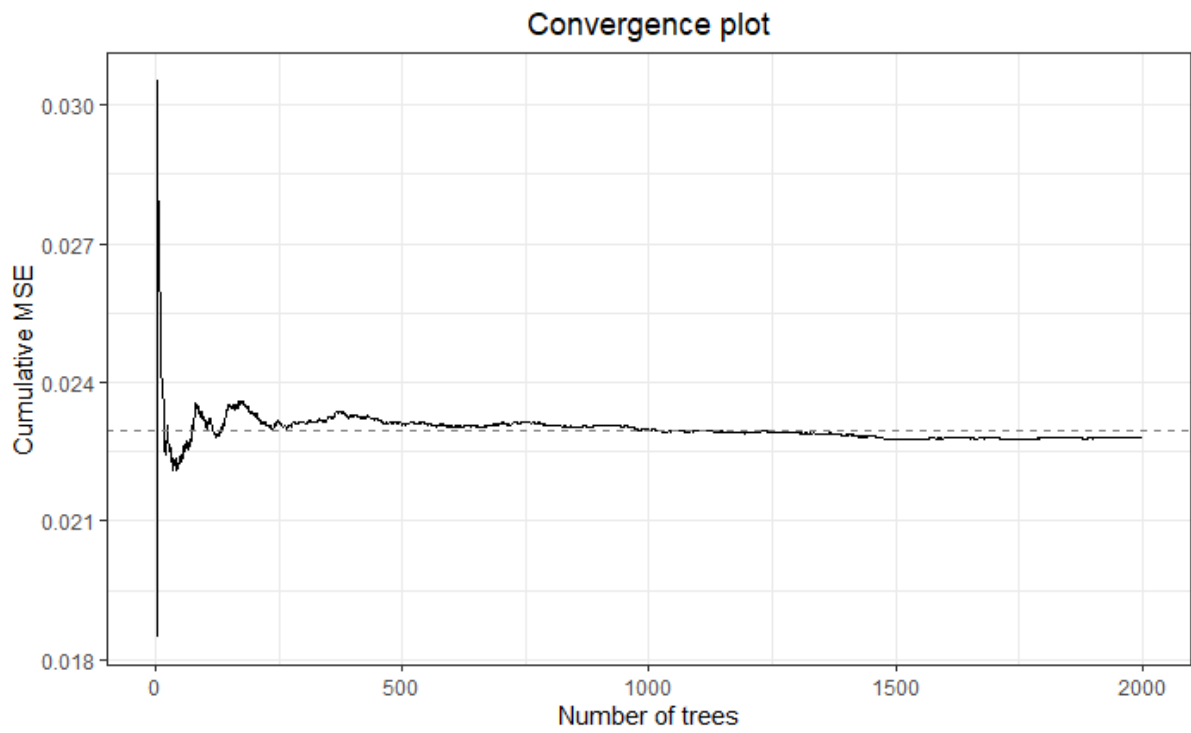
best | 1 obs. of 3 variables
$ whichweights : chr "uniform"
$ mtry         : int 2
$ min.node.size: int 4
    
```

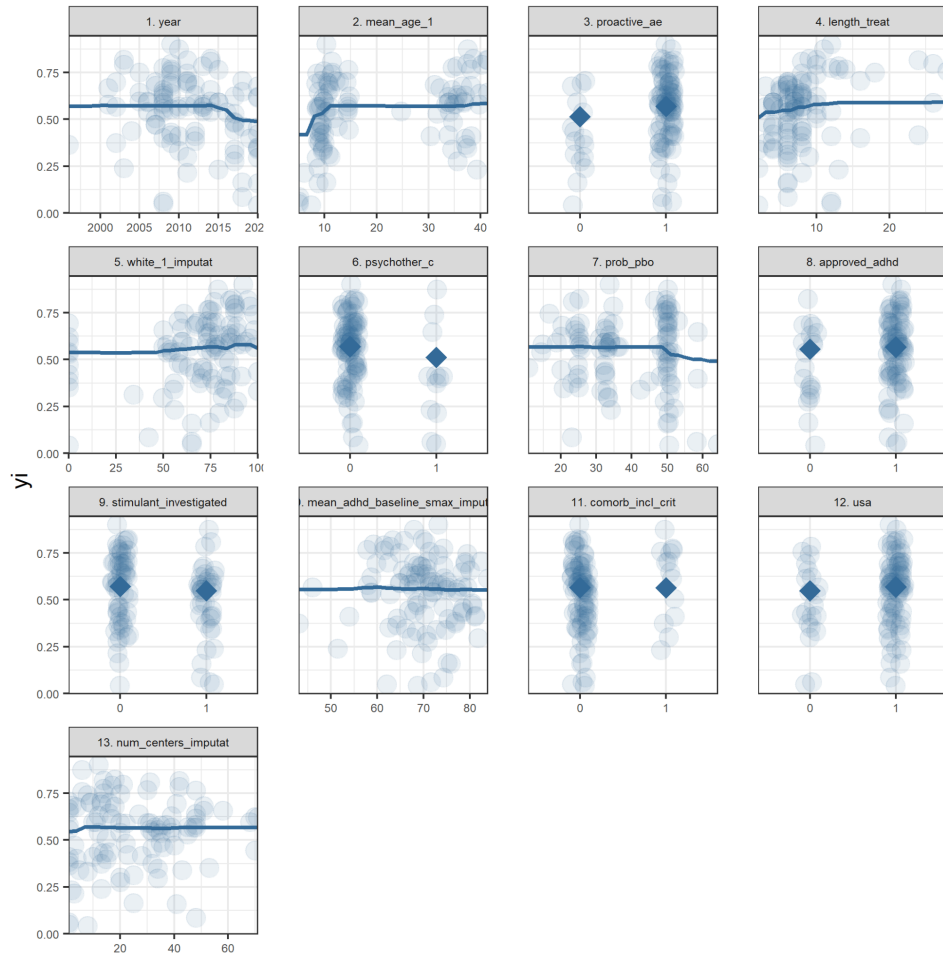
$$R^2_{cv} = 0,1346$$

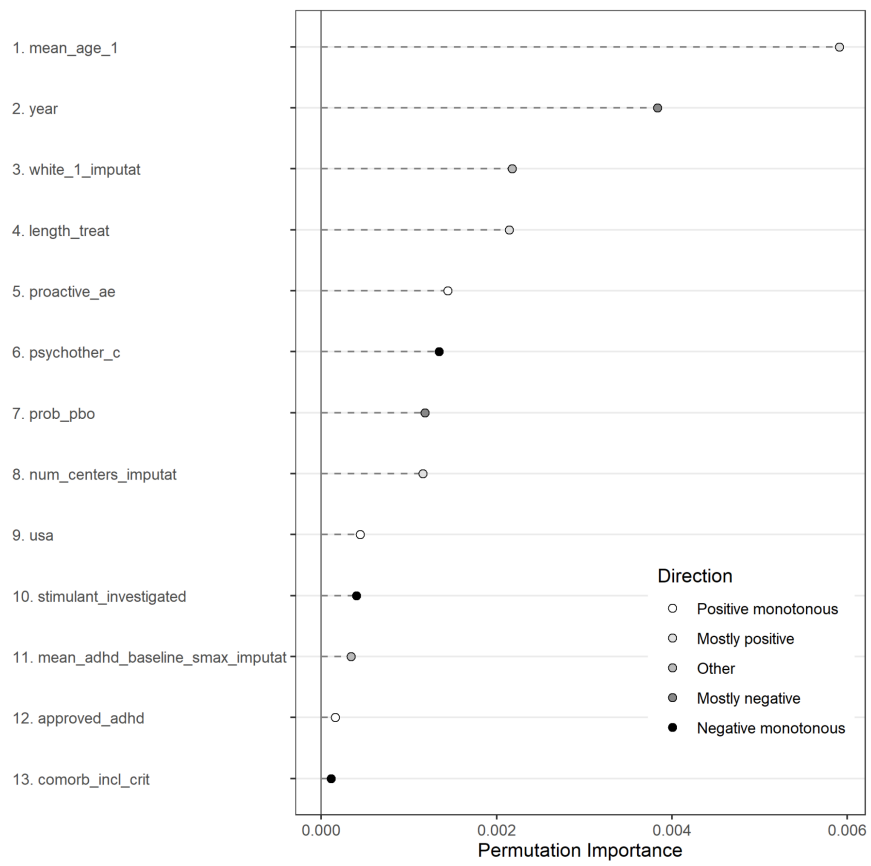
$$R^2_{oob} = 0,3465$$

$$RMSE = 0,1940$$

r2	mse	r_actual_pred
0.27799962	0.01979358	0.51563889

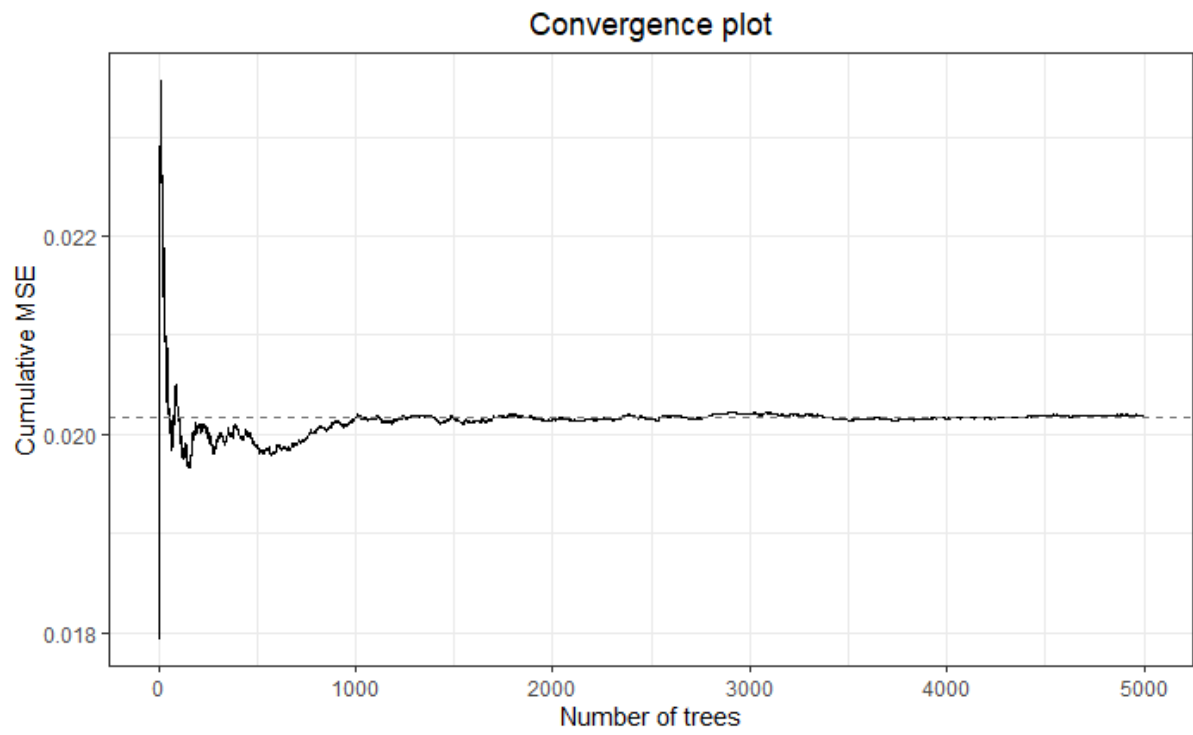


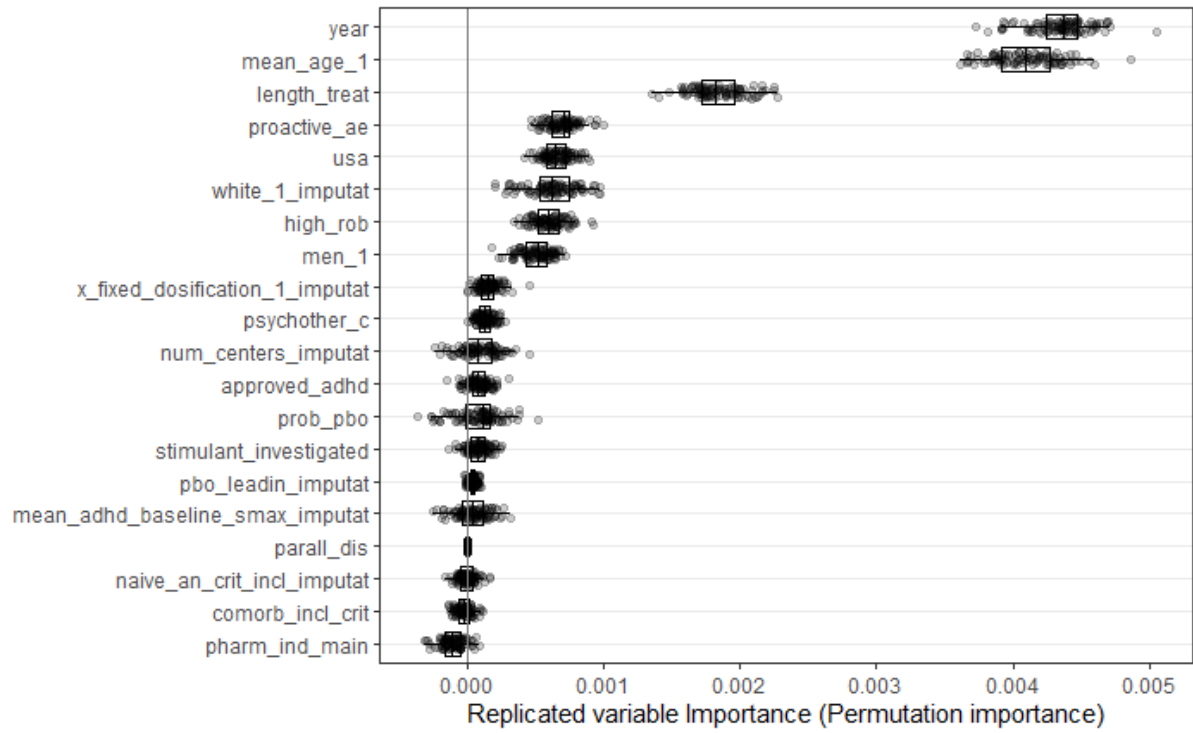




### A.3 Prova 3

(seed 1357)





```

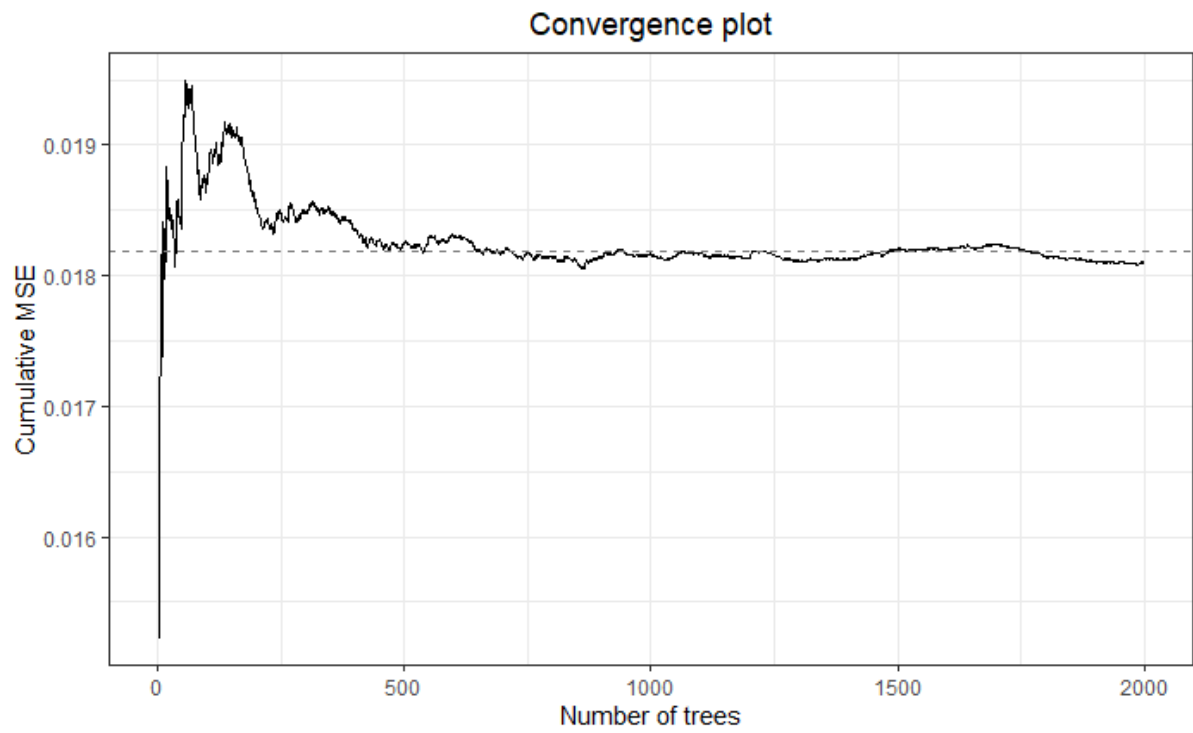
best | 1 obs. of 3 variables
$ whichweights : chr "uniform"
$ mtry         : int 2
$ min.node.size: int 2
    
```

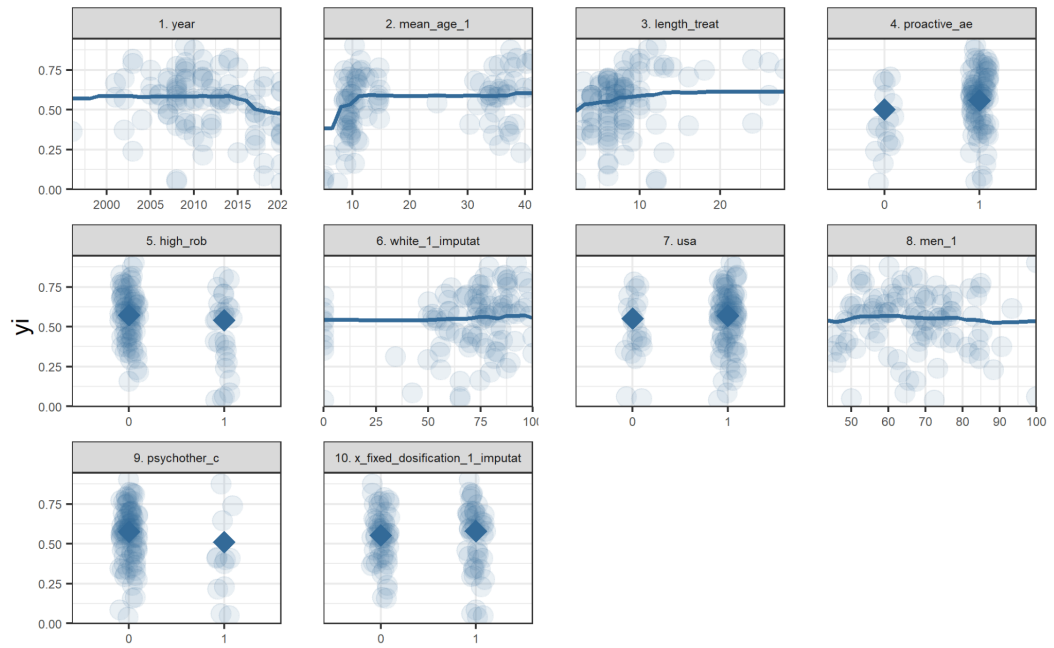
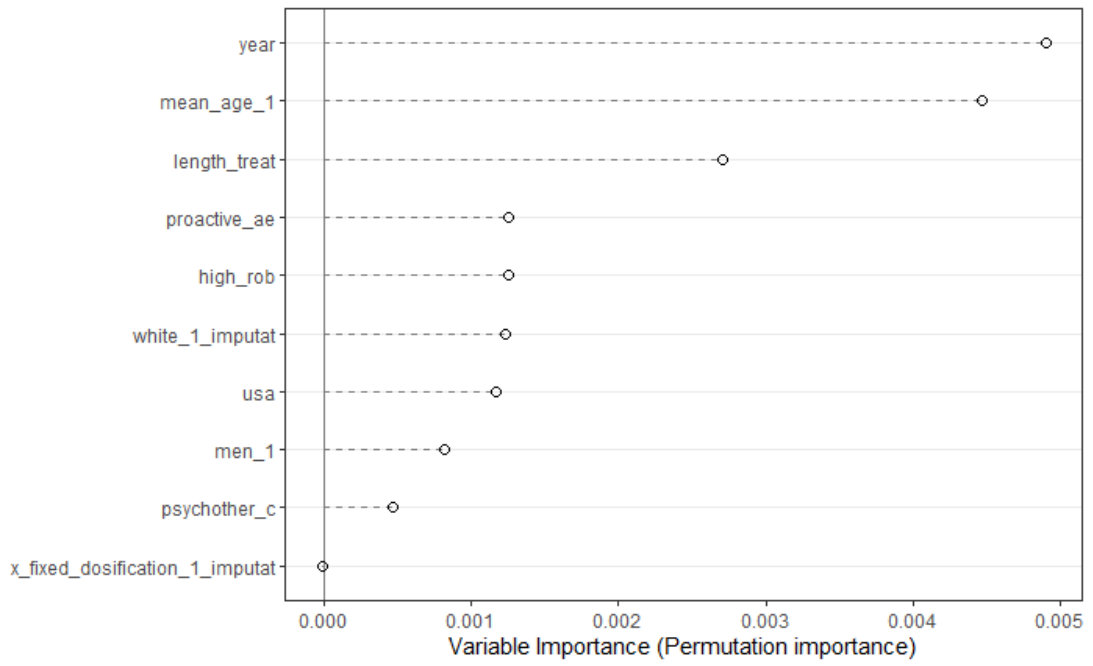
$$R^2_{cv} = 0,1527$$

$$R^2_{oob} = 0,3477$$

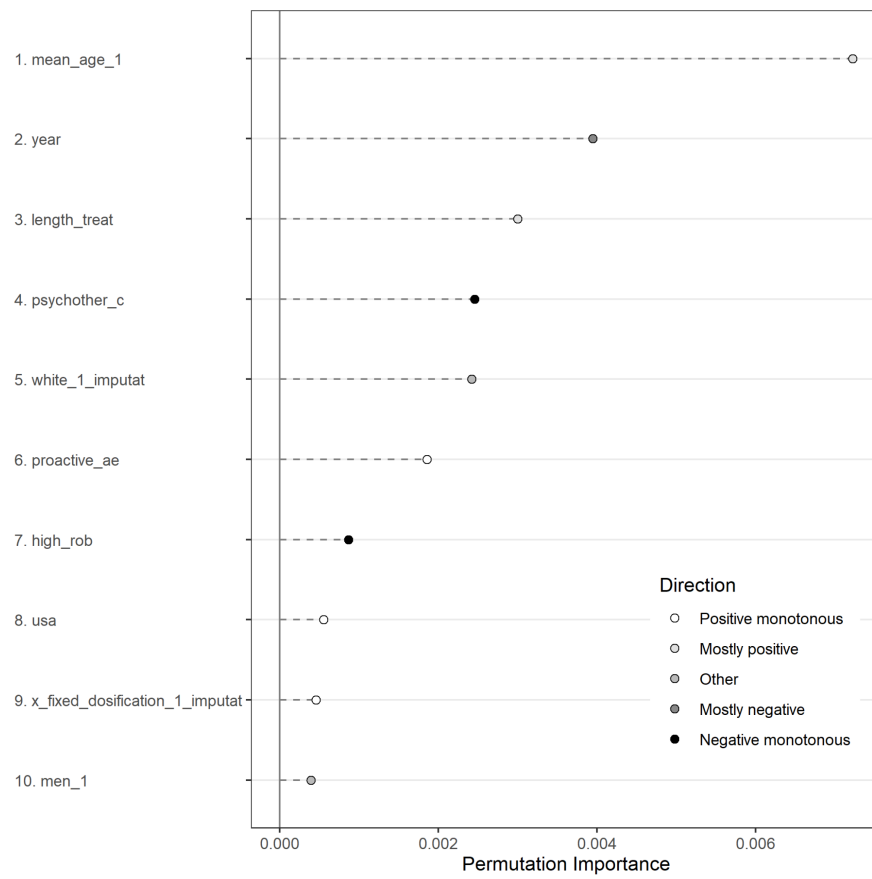
$$RMSE = 0,1775$$

r2	mse	r_actual_pred
0.26707113	0.02730396	0.52279630



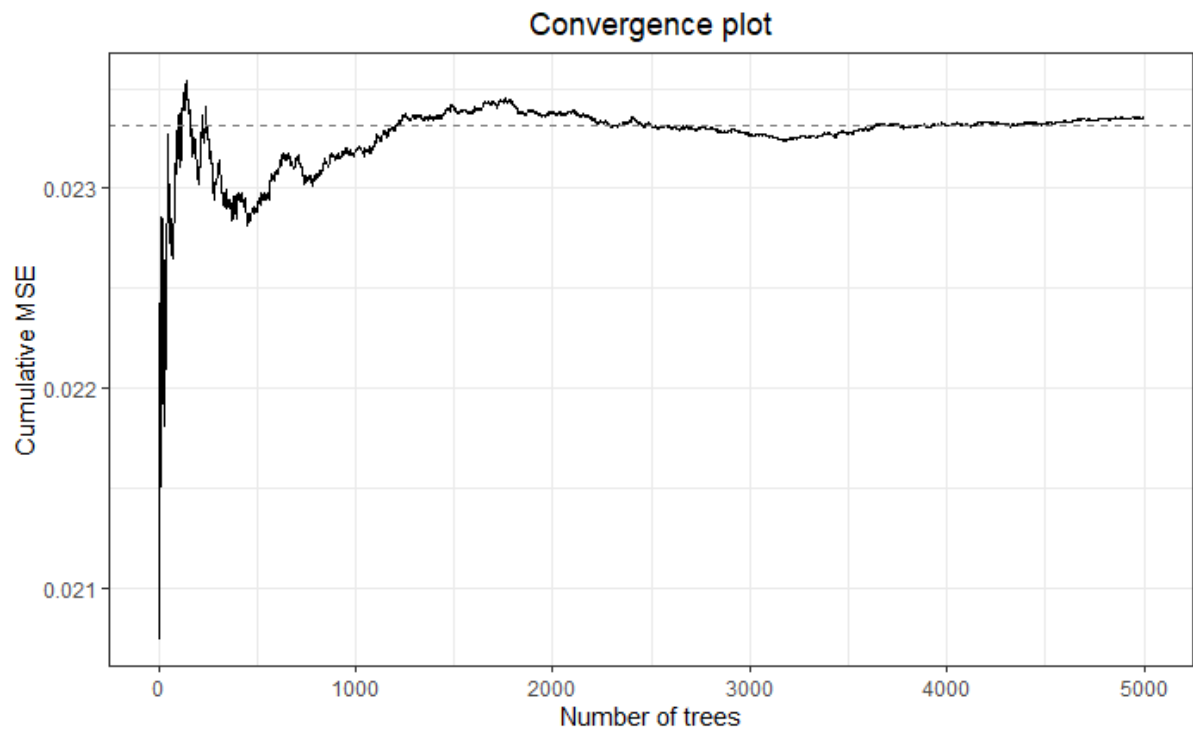


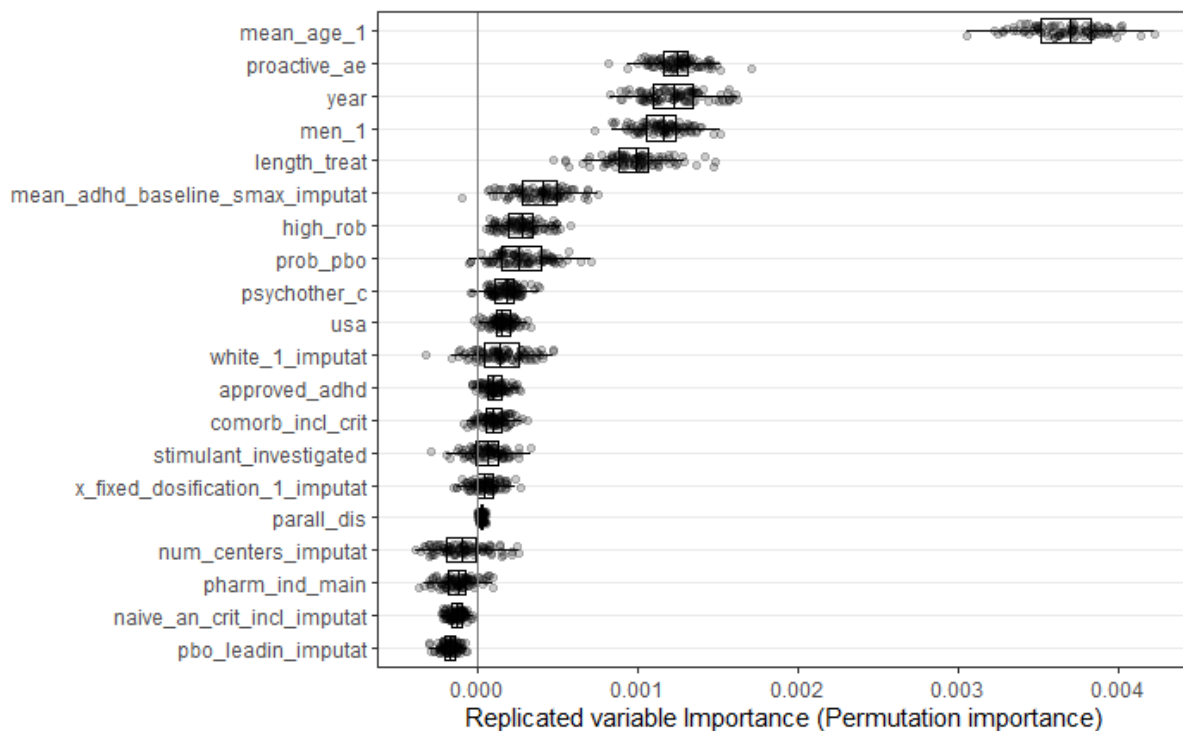




## A.4 Prova 4

(seed 2476)





```

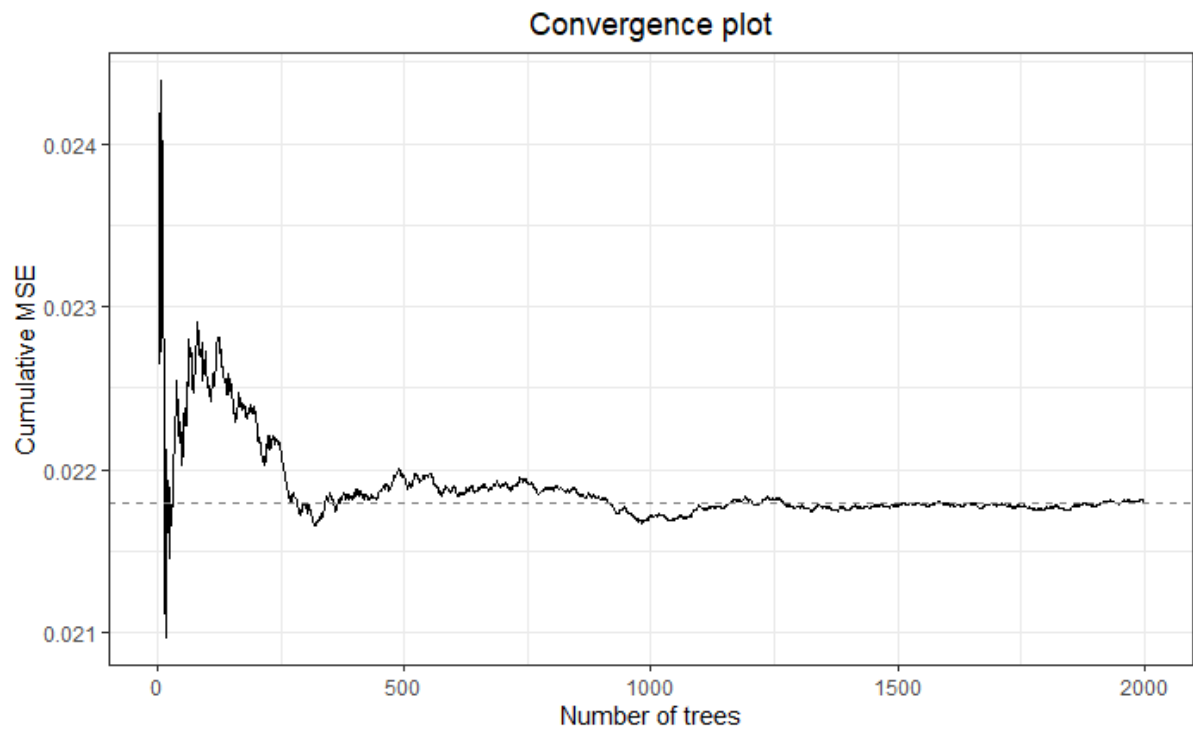
best | 1 obs. of 3 variables
$ whichweights : chr "uniform"
$ mtry         : int 2
$ min.node.size: int 3
    
```

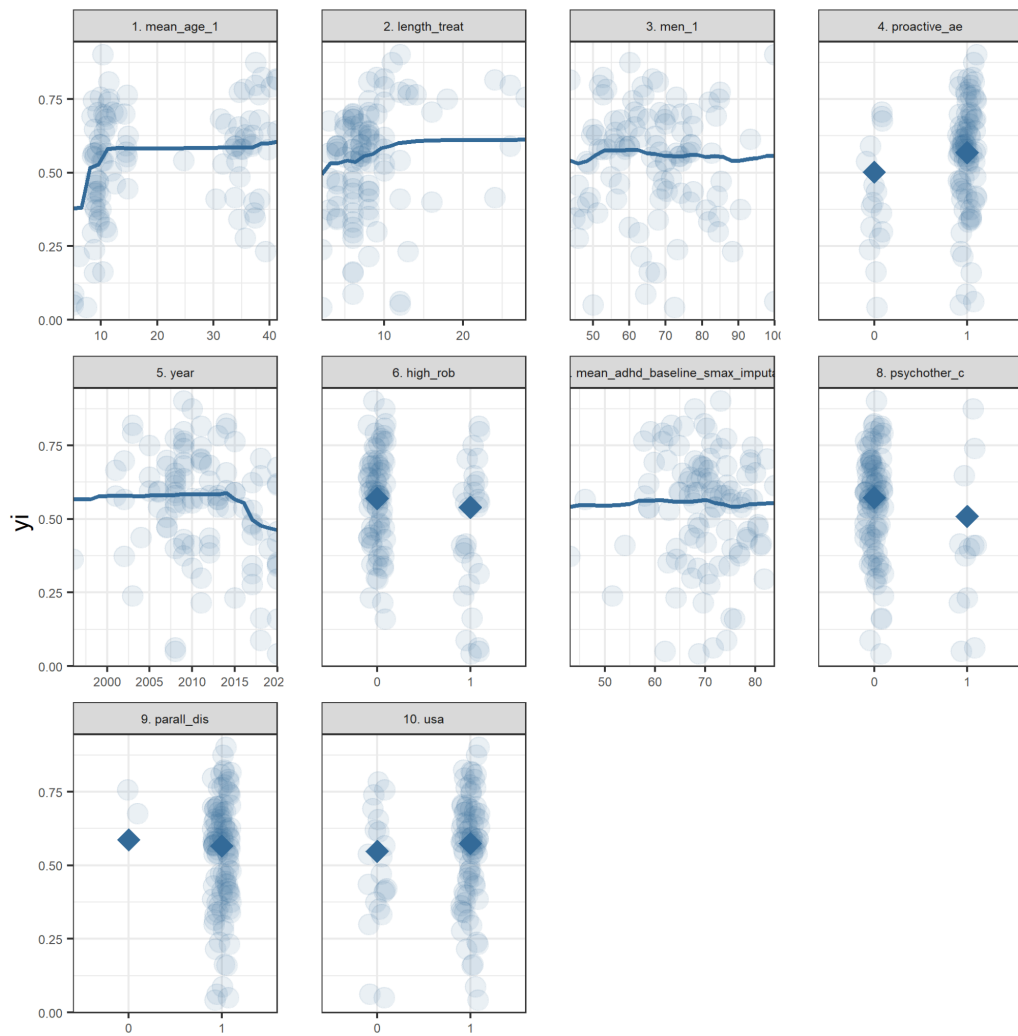
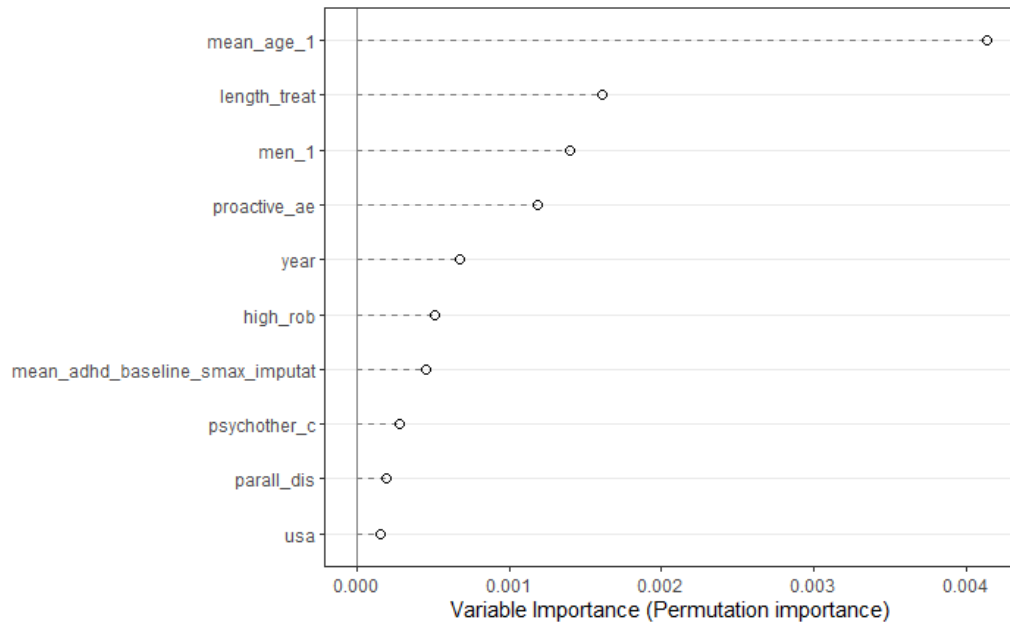
$$R^2_{cv} = 0,0907$$

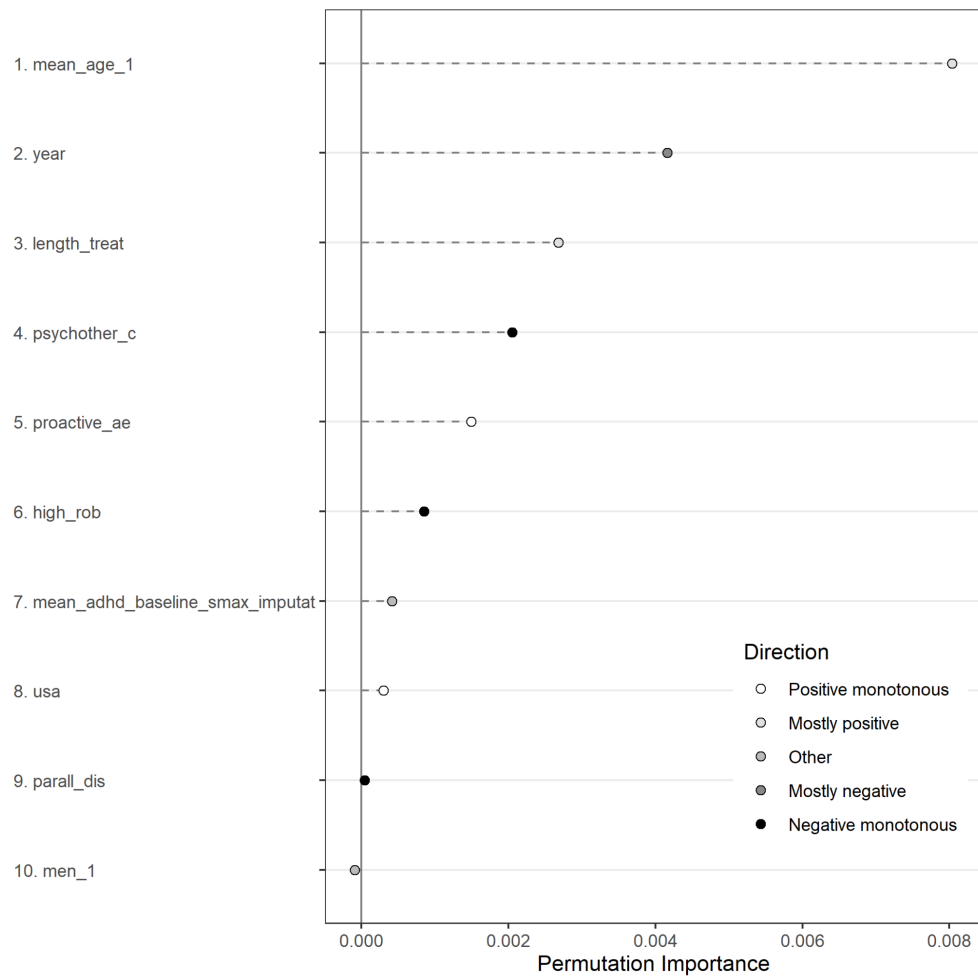
$$R^2_{oob} = 0,1666$$

$$RMSE = 0,1817$$

r2	mse	r_actual_pred
0.43884572	0.02187403	0.78080278

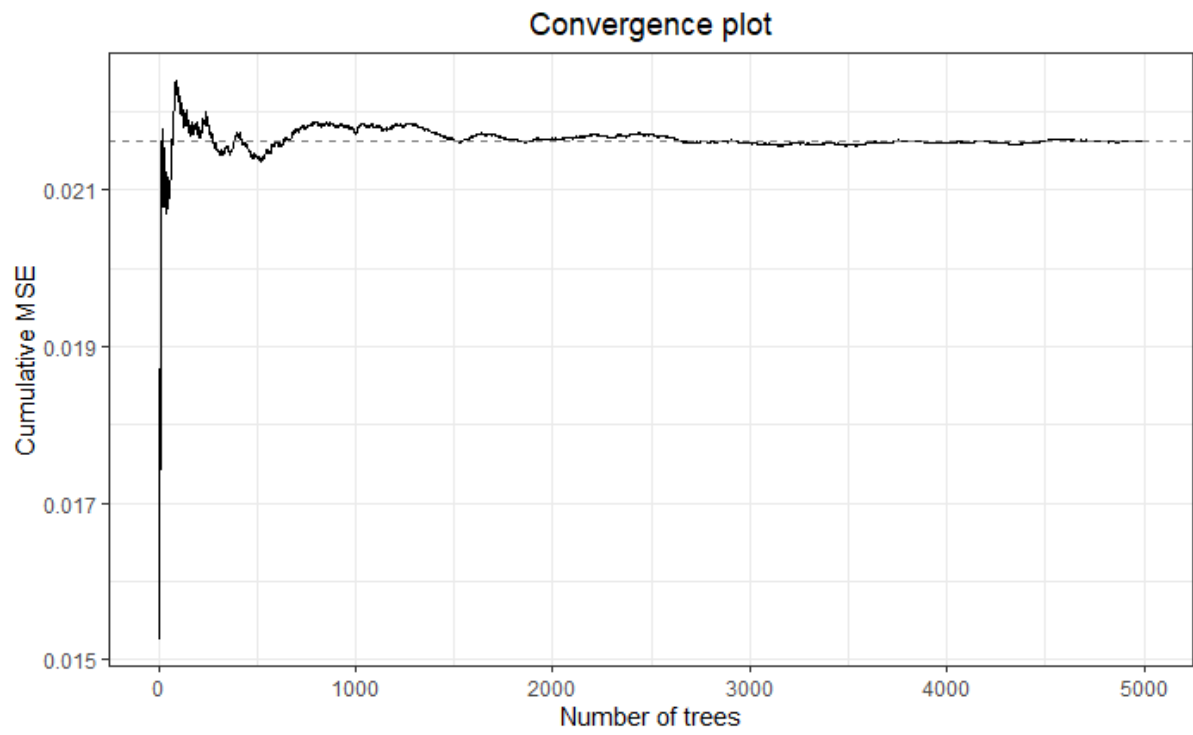


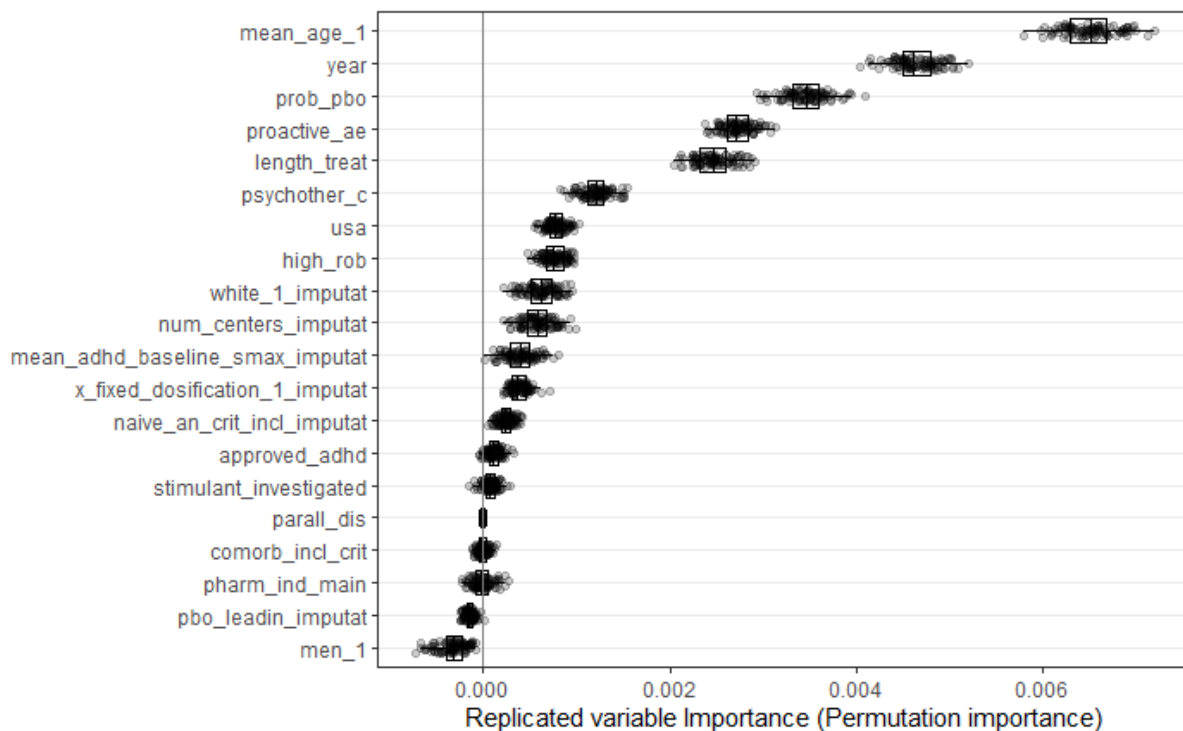




## A.5 Prova 5

(seed 0507)





```

best | 1 obs. of 3 variables
$ whichweights : chr "uniform"
$ mtry         : int 3
$ min.node.size: int 3
    
```

$$R^2_{cv} = 0,1189$$

$$R^2_{oob} = 0,4707$$

$$RMSE = 0,1912$$

r2	mse	r_actual_pred
0.04482683	0.02496020	0.42502243



